

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 256/16

LES ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES HYPERANDROGÉNIES FÉMININES (A PROPOS DE 92 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/12/2016

PAR

Mr. MAHAMAT TIDJANI BAHAR HAGGAR

Né le 19/09/1988 à ABECHÉ - TCHAD -

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hyperandrogénie - Hirsutisme - Syndrome des ovaires polymicrokystiques - Antiandrogènes

JURY

Mme. AJDI FARIDA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. GALLOUJ SALIM.....	
Professeur agrégé de Dermatologie	
Mme. EL FAKIR SAMIRA.....	
Professeur agrégé d'Epidémiologie clinique	
Mme. EL OUAHABI HANAN.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

PLAN

INTRODUCTION	12
RAPPELS	14
I. Physiologie des androgènes	15
1. Origine des androgènes.....	15
2. Synthèse des androgènes	17
3. Principaux androgènes	18
3-1. Déhydroépiandrostérone sulfate	19
3-2. Déhydroépiandrostérone	19
3-3. Androstènedione	19
3-4. Testostérone.....	20
3-5. Dihydrotestostérone	20
4. Transport des androgènes.....	21
5. Action des androgènes	22
II. Physiopathologie de l'hirsutisme	24
MATERIEL ET METHODES	27
I. Type d'étude	28
II. Population d'étude.....	28
II.1 Recueil des données.....	28
II.2 Critères d'inclusion	28
II.3 Paramètres étudiés.....	29
III. Analyse statistique	30
RESULTATS.....	31
I. Données épidémiologiques	32
1. Age	32
2. Origine géographique	33
3. Niveau socio-économique	33
4. Couverture sociale	34
5. Situation familiale	34
6. Profession.....	34

II. Données cliniques.....	35
1. Antécédents personnels et familiaux	35
2. Histoire de début	38
3. Données de l'examen clinique	40
III. Données paracliniques	43
A. Biologie.....	43
B. Examens morphologiques	46
IV. Diagnostics retenus	47
V. Modalités thérapeutiques.....	48
VI. Evolution	50
DISCUSSION.....	51
I. Epidémiologie	52
II. Antécédents.....	53
II-1. Gynéco-obstétricaux	53
a. Age de la ménarche	53
b. Cycle menstruel.....	53
II-2. Antécédents familiaux	54
III. Manifestations cliniques.....	55
1. Prise de poids	55
2. Hirsutisme	56
2-1. Définition	56
2-2. Evaluation clinique.....	56
2-2-1. Interrogatoire.....	56
2-2-2. Examen clinique.....	57
3. Signes mineurs d'hyperandrogénie.....	61
4. Signes majeurs d'hyperandrogénie	62
5. Acanthosis nigricans	63
IV. Examens paracliniques	65
1. Dosages hormonaux	65

1-1. Phase pré-analytique	65
1-2. Paramètres à doser	65
1-2-1. Testostérone	65
1-2-2. 17-Hydroxyprogestérone	69
1-2-3. Δ^4 Androstèdione	70
1-2-4. Déhydroépiandrostérone sulfate	70
1-2-5. Cortisol libre urinaire, freinage minute	71
1-2-6. Prolactine	71
2. Bilans morphologiques	72
V. Démarche diagnostique devant une hyperandrogénie	73
V-1. Démarche diagnostique devant une élévation de la testostérone	73
V-2. Démarche diagnostique devant une concentration normale de testostérone	75
VI. Etiologies	79
1. Causes ovariennes.....	79
1-1. Tumeurs ovariennes.....	79
1-1-1. Tumeurs non germinales.....	80
1-1-1-1. Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig.....	80
1-1-1-2. Tumeurs à cellules lipidiques	80
1-1-1-3. Tumeurs granulothécales.....	80
1-1-2. Tumeurs germinales	80
1-1-3. Tumeurs non endocrine	81
1-2. Hyperthécose ovarienne	82
1-3. Syndrome des ovaires polymicrokystiques	82
1-3-1. Physiopathologie	83
1-3-2. Diagnostic	86
1-3-3. Risques et complications liés au SOPMK	90
2. Causes surrénaliennes.....	92
2-1. Tumeurs virilisantes surrénaliennes	92
2-2. Syndrome de cushing	93

2-3. Hyperplasie congénitale des surrénales.....	94
3. Autres endocrinopathies.....	96
4. Hyperandrogénies iatrogènes	96
5. Hirsutisme idiopathique	99
VII. Prise en charge thérapeutique	100
1. Thérapeutiques hormonales	101
1-1. Les œstroprogestatifs	101
1-1-1. Mode d'action	101
1-1-2. Mode d'emploi	101
2. Antiandrogènes.....	102
2-1. Antiandrogènes inhibiteurs de la liaison des androgènes à leur récepteur.....	102
2-1-1. Acétate de cyprotérone	102
a. Mode d'action.....	102
b. Mode d'emploi.....	103
2-1-2. Spironolactone.....	103
a. Mode d'action.....	103
b. Mode d'emploi.....	104
2-1-3. Flutamide	104
a. Mode d'action	104
b. Mode d'emploi	104
2-2. Anti Androgènes par inhibition de la 5α-réductase.....	105
2-2-1. Finastéride.....	105
a. Mode d'action	105
b. Mode d'emploi.....	105
3. Traitement de l'acné.....	105
4. Traitement esthétique	106
4-1. Epilation électrique.....	106
4-2. Eflornithine.....	107
5. Traitements étiologiques spécifiques.....	108

5-1. Tumeurs surrénaliennes	108
5-2. Tumeurs ovariennes	108
5-3. Déficit en 21 hydroxylase	109
5-4. Syndrome des ovaires polymicrokystiques	109
5-4-1. Prise en charge de l'hyperandrogénie liée au SOPMK.....	109
5-4-1-1. Traitements antiandrogéniques, cosmétiques et dermatologiques	109
5-4-1-2. Prise en charge de l'anovulation liée au SOPMK	110
a. Citrate de clomifène	111
b. Gonadotrophines	112
c. Drilling ovarien	112
d. Inhibiteurs de l'aromatase	113
e. Fecondation in vitro	114
5-4-2. Prise en charge du risque métabolique associé au SOPMK.....	114
5-4-2-1. Règles hygiénodietétiques	114
5-4-2-2. Agents insulino-sensibilisants.....	114
5-5. Hyperthécose	115
5-6. Hirsutisme idiopathique.....	115
VII. Evolution	117
CONCLUSION.....	118
RESUME.....	120
BIBLIOGRAPHIE	128
ANNEXE.....	143

ABREVIATIONS

A	:Androstènedione
ACTH	:Adrenocorticotropie hormone
AMH	:Hormone antimüllérienne
AMM	:Autorisation de mise sur le marché
AMP	:Assistance médicale à la procréation
AR	:Récepteur aux androgènes
CC	:Citrates de clomifène
CLU	:Cortisol libre urinaire
CPA	:Acétate de cyprotérone
CT	:Cholestérol total
DHEA	:Déhydroépiandrostérone
DHEA-S	:Déhydroépiandrostérone sulfate
DHT	:Dihydrotestostérone
FIV	:Fécondation in vitro
FSH	:Hormone folliculo-stimulante
GAJ	:Glycémie à jeun
GnRH	:Gonadotropin Releasing Hormone
HAIRAN	:Hyper Androgenism Insulino Resistance And Acanthosis Nigricans
HCS	:Hyperplasie congénitale des surrénales
HGPO	:Hyperglycémie provoquée orale
HDLC	:High density lipoprotein cholesterol
HTA	:Hypertension artérielle

ICSI	:Micro-injection intracytoplasmique des spermatozoïdes
IGF-1	:Insulin-like growth factor1
IGFBP-1	:Insuline Growth Factor Binding Protein-1
IUI	:Inséminations intra-utérines
IMC	:Indice de masse corporel
IRM	:Imagerie par résonance magnétique
LDLC	:Low density lipoprotein cholesterol
LH	:Hormone lutéinisante
NIH	:National Institut of Health
OP	:Œstroprogestatifs
OP'DDD	:Mitotane
SFG	:Score de Ferriman et Gallwey
SHBG	:Sex hormone binding globulin
SOPMK	:Syndrome des ovaires polymicrokystiques
T	:Testostérone
TG	:Triglycérides
TDM	:Tomodensitométrie
17, 20	:17,20 desmolase
17OH	:17 - Hydroxylase
21OH	:21 Hydroxylase
11OH	:11 Hydroxylase
17OHP	:17-Hydroxyprogestérone

LISTE DES FIGURES :

- Figure 1 : Synthèse des stéroïdes
- Figure 2 : synthèse des androgènes
- Figure 3 : Catabolisme des androgènes
- Figure 4 : Répartition selon les tranches d'âge
- Figure 5 : Répartition des cas selon leur origine géographique
- Figure 6 : Niveau socio-économique
- Figure 7 : Répartition des cas selon leur profession
- Figure 8 : Cycle menstruel de nos patientes
- Figure 9 : Répartition des cas selon les antécédents familiaux
- Figure 10 : Période de début
- Figure 11 : Répartition des cas selon le mode de début de la symptomatologie
- Figure 12 : Répartition des cas selon la fréquence d'épilation
- Figure 13 : Répartition des patientes en fonction de leur indice de masse corporelle
- Figure 14 : Répartition des patientes en fonction du score de Ferriman et Gallwey
- Figure 15 : Les différentes manifestations cliniques chez nos patientes
- Figure 16 : Dosage de la testostéronémie totale dans notre série
- Figure 17 : Le syndrome métabolique dans notre série
- Figure 18 : Les diagnostics retenus dans notre série
- Figure 19 : Score de Ferriman et Gallwey modifié
- Figure 20 : Hirsutisme au niveau de la lèvre supérieure, du menton et du dos
- Figure 21 : Hirsutisme chez une patiente ayant un corticosurréalome
- Figure 22 : Acné de la femme
- Figure 23 : Hypertrophie clitoridienne

Figure 24 : Acanthosis nigricans chez une patiente avec insulino-résistance sévère, hirsutisme et ovaires polymicrokystiques

Figure 25 : Concentrations plasmatiques de testostérone totale, de Δ^4 -androstènedione et de sulfate de déhydroépiandrosterone chez 228 femmes présentant un hirsutisme secondaire à une tumeur ovarienne ou surrénalienne ou secondaire à des ovaires polykystiques

Figure 26 : Arbre décisionnel : Conduite à tenir devant une élévation de la testostérone totale

Figure 27 : Arbre décisionnel devant un taux de testostérone normale

Figure 28 : Orientation étiologique devant une hyperandrogénie

Figure 29 : Démarche diagnostic devant une hyperandrogénie selon le consensus de la société espagnole de l'hyperandrogénie et SOPMK

Figure 30 : Rôle de l'insuline, axe hypothalamo-hypophysaire et ovarien

Figure 31 : Les troubles de sélection-dominance dans le SOPMK

Figure 32 : Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques par voie endovaginale

Figure 33 : Ensemble des symptômes associés au SOPMK

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées

Tableau 2 : Répartition des cas selon les antécédents personnels

Tableau 3 : Répartition des cas selon les antécédents Gynéco-obstétricaux

Tableau 4 : Répartition des cas selon les modalités thérapeutiques

Tableau 5: Ages extrêmes et moyennes d'âges de diagnostic de l'hyperandrogénie dans la littérature

Tableau 6 : Signes d'alerte devant une hyperandrogénie

Tableau 7 : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, selon le consensus de Rotterdam

Tableau 8: Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme

Tableau 9 : Thérapeutiques responsable d'une hyperandrogénie

Tableau 10 : Comparaison de nos diagnostics avec ceux retrouvés dans la littérature

Tableau 11 : Avantages et inconvénients comparés des inductions d'ovulation par gonadotrophines et du drilling ovarien après échec du citrate de clomifène dans le SOPMK

Tableau 12 : Principales causes d'hyperandrogénie chez la femme, leurs symptômes majeurs et leur prise en charge

INTRODUCTION

L'hyperandrogénie est définie comme une sécrétion excessive d'androgènes.

C'est une situation fréquente en endocrinologie, gynécologie et dermatologie. Elle associe souvent sur le plan clinique des signes cutanés (hirsutisme, alopecie androgénique, acné et/ou séborrhée), des signes de virilisation (hypertrophie clitoridienne et musculaire, raucité de la voix) et des troubles du cycle menstruel.

Elle est estimée à 5 % dans la population de couleur blanche et à 8 % dans celle de couleur noire [1]. Elle est la plus faible (4 %) dans la population asiatique [2]. Elle est par contre plus élevée dans des populations méditerranéenne (38% en Grèce) ou australienne (21%) [3].

La signification pathologique de l'hyperandrogénie peut être différente d'un cas à l'autre, en fonction de l'âge de son apparition, de la rapidité de survenue des signes cliniques et de l'importance des signes biologiques.

Le principal but de la démarche étiologique est d'exclure une affection grave, en particulier une tumeur androgénosécrétante. Cela étant fait, l'interrogatoire et quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent ensuite de faire le tri entre les différentes causes d'hyperandrogénie fonctionnelle ovarienne et/ou surrénalienne.

L'hyperandrogénie demande une prise en charge thérapeutique qui est non seulement en fonction de l'étiologie mais aussi du souhait de fécondité (actuel ou futur) de la patiente ainsi que du retentissement psychosocial des manifestations cliniques. Il est donc nécessaire d'aboutir, chaque fois que possible, à un diagnostic précis, au moyen d'une stratégie diagnostique alliant efficacité, rentabilité et sécurité.

Dans ce travail, nous proposons de faire le point sur les aspects cliniques, les moyens d'explorations de l'hyperandrogénie, les étiologies ainsi que la prise en charge thérapeutique.

RAPPELS

I. PHYSIOLOGIE DES ANDROGENES :

1. Origine des androgènes :

Chez la femme, l'origine des androgènes circulants est double avec, d'une part, une synthèse et une sécrétion par l'ovaire et la surrénale à partir du cholestérol (figure 1), et d'autre part, une conversion périphérique par le foie et surtout les tissus cibles (la peau, le muscle) de précurseurs peu actifs en métabolites plus puissants.

Les androgènes surrénaliens sont produits dans la zone réticulée du cortex surrénalien, sous l'effet stimulant de l'adrenocorticotropique hormone (ACTH), modulée par certains facteurs de croissance locaux [4].

Les androgènes ovariens prennent leur origine dans les cellules théco-interstitielles de l'ovaire sous l'effet de l'hormone lutéinisante (LH) [5].

Certains facteurs de croissance, ainsi que les inhibines, sont capable de moduler cette synthèse par effet autocrine et/ou paracrine [6]. L'insuline agirait de façon endocrine, amplifiant les effets de la LH, du moins dans les situations d'hyperinsulinisme pathologique [7]. Aucune boucle de rétroaction négative physiologique ne régule la production d'androgènes chez la femme [8].

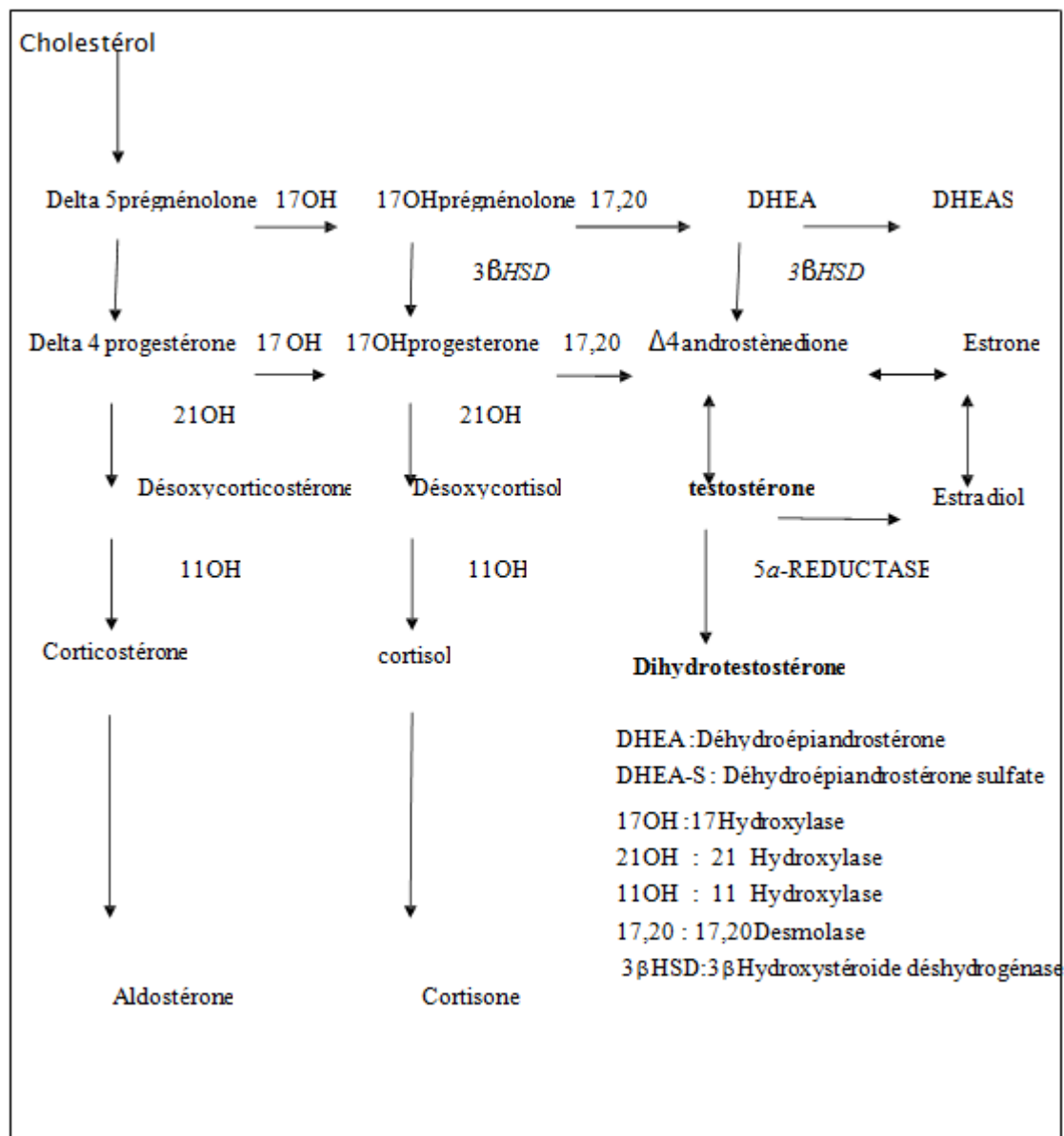


Figure 1 : synthèse des stéroïdes [4]

2. Synthèse des androgènes :

Le cholestérol, après une première étape de transformation en delta 5-prégnénolone peut emprunter 2 voies de stéroïdogénèse (figure 2) :

Ø la voie delta 5, voie préférentielle de la corticosurrénale conduit à la synthèse de la DHEA et de son sulfate DHEAS ;

Ø la voie delta 4, voie préférentielle de l'ovaire, conduit successivement à la progestérone, à la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP), puis aux androgènes à 19 atomes de carbone : la Δ^4 androstènedione de faible activité androgénique, et la testostérone, chef de file des androgènes et possédant une forte activité androgénique.

Le passage de la voie delta 5 à la voie delta 4 est possible à toutes les étapes de la stéroïdogénèse.

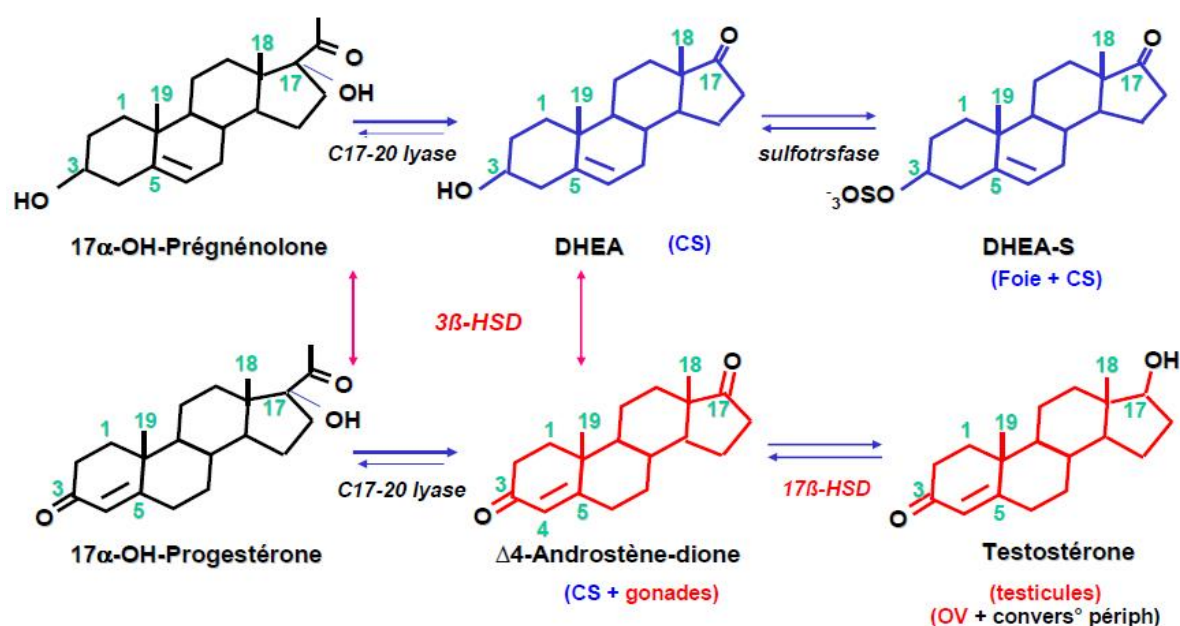


Figure 2 : synthèse des androgènes [4]

3. Principaux androgènes :

Les principaux androgènes chez les femmes pré-ménopausées énumérés dans un ordre décroissant de concentration sérique sont les suivants :

- la déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS)
- la déhydroépiandrostérone (DHEA)
- l'androstènedione (A)
- la testostérone (T)
- la dihydrotestostérone (DHT) [9].

Bien que leur concentration soit la plus élevée dans la circulation, les trois premières hormones sont plutôt des « prohormones » qui nécessitent la conversion en testostérone pour exprimer leurs effets androgènes (tableau 1). Leur conversion a lieu dans les glandes surrénales, les ovaires et les tissus périphériques tels que les follicules pileux, les organes génitaux externes et le tissu adipeux.

Tableau 1 : Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées [9]

Androgènes	Origine surrénalienne	Origine ovarienne	Conversion périphérique	Production quotidienne	Concentration sérique
DHEA-S	100%	-	-	3,5-20mg	3 - 12 μ mol/L
DHEA	50%	20%	30%	6 - 8mg	3 - 35 μ mol/L
A	50%	50%	-	1,4- 6,2mg	2 - 8 μ mol/L
T	25%	25%	50%	0,1- 0,4mg	0,6-2,5 μ mol/L
DHT	-	-	100%	4,3-12,5mg	0,17-1 μ mol/L

3-1. Déhydroépiandrostérone sulfate :

La DHEAS est le deuxième stéroïde le plus abondant dans la circulation humaine après le cholestérol. Il est sécrété uniquement par la zone réticulée du cortex des glandes surrénales régulée par l'ACTH avec une certaine influence de la prolactine, de l'insulin-like growth factor1 (IGF-1) et des œstrogènes. Les concentrations sériques augmentent lors de l'adrénarchie (à l'âge de 7 à 8 ans), atteignent un niveau maximal entre l'âge de 20 et 30 ans et diminuent progressivement avec l'âge [10]. Il n'existe pas de variations importantes diurnes ou pendant le cycle menstruel des taux circulants.

3-2. Déhydroépiandrostérone :

La DHEA est produite dans la zone réticulée des glandes surrénales et les cellules thécales ovariennes, le reste étant converti à partir du DHEAS par la stéroïde sulphotase [11]. La baisse de son taux avec l'âge équivaut à celle du DHEAS. Les concentrations de DHEA sont plus élevées le matin et durant la phase lutéale du cycle menstruel.

3-3. Androstènedione :

L'androstènedione est produite dans les mêmes concentrations par la zone fasciculée des surrénales et par le stroma de l'ovaire régulés par l'ACTH et la LH, respectivement. Les concentrations sériques montrent une variation circadienne et une élévation au milieu du cycle parallèlement au pic de l'œstradiol au milieu du cycle [12]. Elle peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS par l'intermédiaire de la DHEA.

3-4. Testostérone :

La testostérone est l'androgène biologiquement actif le plus important chez la femme. Il est sécrété par la zone fasciculée des glandes surrénales, par les cellules thécales de l'ovaire et par la conversion périphérique, principalement à partir de l'androstènedione. La concentration sérique de testostérone est la plus basse durant la phase folliculaire initiale du cycle, augmentant jusqu'à un pic au milieu du cycle, les concentrations durant la phase lutéale étant plus élevées que celles durant la phase folliculaire [10]. Le taux de testostérone montre des variations circadiennes, des concentrations maximales étant observées aux premières heures du jour. Comme avec les autres androgènes, la testostérone peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS.

La testostérone circule dans le sang périphérique de la femme sous forme liée à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) (60 % - 91 %), légèrement liée à l'albumine (7 %-38 %) ou non liée (libre) (1 %-2 %) [13]. Le pourcentage de liaison varie considérablement entre les individus. La testostérone biologiquement active (biodisponible) correspond à la fraction non liée (libre) et à la fraction faiblement liée à l'albumine (demi-temps de dissociation <1 seconde), bien que certaines données indiquent que la testostérone liée à la SHBG (demi-temps de dissociation <20 secondes) [14] peut se lier aux récepteurs à la surface des cellules, entraînant des effets non génomiques [15].

3-5. Dihydrotestostérone :

La DHT est essentiellement un produit de la conversion périphérique de la T par la 5 α -réductase avec une faible sécrétion surrénalienne et dix fois plus active que la T sur les récepteurs mais liée à 99 % à la SHBG. La DHT n'est pas aromatisable en estrogènes contrairement à :

- ✓ la T dont l'aromatisation conduit à l'estradiol (E2) ;
- ✓ la D4A dont l'aromatisation conduit à l'œstrone (E1) [16].

4. Transport des androgènes :

Dans le plasma, la protéine porteuse d'origine hépatique, la SHBG, possède une grande affinité de liaison pour la DHT et la T [17]. Elle joue un rôle physiologique fondamental en régulant la fraction libre de la T qui est la forme biologiquement active (1 ou 2% de la T totale).

Chez la femme normale, la SHBG est plus élevée que chez l'homme.

Elle s'élève au cours de la grossesse, sous l'œstrogénothérapie et dans certaines pathologies telles l'hyperthyroïdie ou les cirrhoses hépatiques. A l'inverse, elle diminue sous l'effet des androgènes, des dérivés androgéniques et de l'insuline.

L'albumine, d'origine hépatique, participe faiblement au transport des androgènes [17].

- ✓ la A ne se lie pas à la SHBG et se lie faiblement à l'albumine. Elle circule donc surtout sous forme libre, ce qui la rend facilement utilisable par la cellule.
- ✓ la DHEAS et la DHEA se lient également à l'albumine qui possède une plus forte affinité pour la DHEAS.

5. Action des androgènes :

La DHT, l'androgène le plus actif, est obtenu par réduction de la T par la 5 α -réductase cytoplasmique. Il existe en fait deux enzymes différentes [18] :

- La 5 α -réductase de type 1 se localise dans le foie et les glandes sébacées ;

- la 5 α -réductase de type 2 opère à différents niveaux de façon variable :

- ✓ Au niveau des organes sexuels externes (peau périnéale, prépuce, clitoris), elle n'est pas androgénodépendante. Son taux ne diffère pas entre l'homme, la femme normale et la femme hirsute. Elle est aussi indépendante de l'âge et on la trouve chez l'embryon avant l'apparition de la sécrétion de T par le testicule fœtal.
- ✓ Au niveau de la peau pubienne et des zones où apparaît la pilosité à la puberté, elle est androgénodépendante. Ainsi, chez l'homme et dans une moindre mesure chez la femme, l'activité 5 α -réductase s'élève à la puberté sous l'effet des androgènes. Elle reste toujours plus élevée chez l'homme que chez la femme normale. Chez la femme hirsute, on la trouve toujours élevée, même en l'absence d'hyperproduction d'androgènes. En effet, le niveau d'activité dépend aussi d'influences génétiques, avec de grandes variations individuelles.

Cette enzyme va donc moduler la réponse cutanée individuelle aux androgènes, soit en l'atténuant, soit au contraire en l'amplifiant. La DHT va ensuite interagir avec un récepteur cytosolique spécifique. Une fois activé, le complexe hormone-récepteur est transféré dans le noyau où des synthèses protéiques sont induites. D'après les études sur cultures de fibroblastes, le taux des récepteurs des androgènes ne semble pas influencé par les androgènes eux-mêmes. Il n'est pas plus élevé chez les femmes hirsutes.

Ensuite la DHT peut être réduite en 3 α - et 3 β androstanediol qui constituent une forme de réserve et d'élimination dans le plasma et les urines. Pour certains le taux de 3 α androstanediol urinaire ou plasmatique est un bon reflet de l'utilisation tissulaire des androgènes.

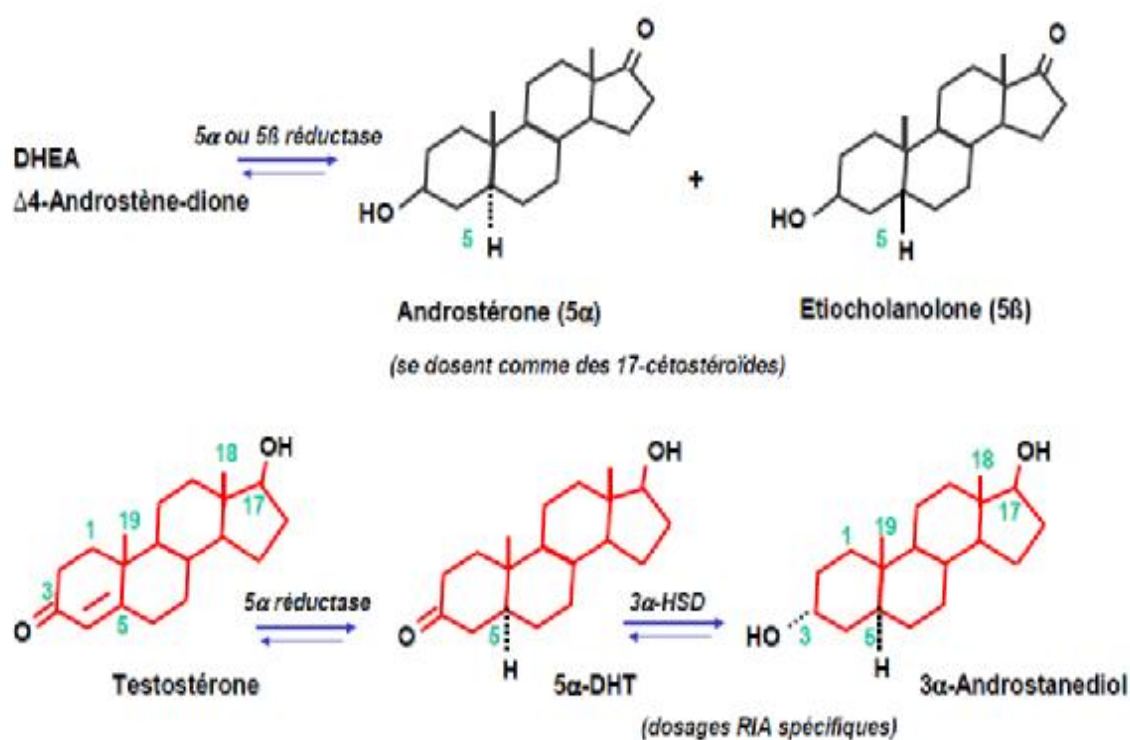


Figure 3: Catabolisme des androgènes [4]

III. Physiopathologie de l'hirsutisme :

Le cycle pileux se découpe en trois phases :

- l'anagène est la phase de croissance du poil, durant 2 à 6 ans pour les cheveux, 3 à 6 mois pour le corps ;
- le catagène, phase de régression du follicule pileux, durant 2 à 3 semaines pour les cheveux et la pilosité du corps ;
- le télogène, phase de repos durant 3 à 4 mois.

Les androgènes exercent un effet indirect sur le follicule pileux, celui-ci étant dépourvu de récepteur aux androgènes (AR). Les androgènes circulants et des facteurs de croissance locaux vont stimuler la 5 α -réductase qui va transformer la Δ 4-androstènedione et la testostérone en DHT. La DHT va avoir alors plusieurs actions sur le poil : augmentation de la production de sébum par la glande sébacée qui est riche en AR, différenciation terminale du poil, irréversible, et prolongation de la phase anagène de croissance du poil [19].

La vitesse de croissance linéaire traduit l'activité d'un follicule pileux. Elle est en moyenne de 0,35 mm/jour. Ses variations sont très utiles pour détecter un processus alopéciant et en estimer l'évolution. Il existe, selon les zones du cuir chevelu, une modulation de la vitesse de croissance : les cheveux de la "couronne" ont une vitesse de croissance supérieure à ceux des zones frontale et temporale. Chez l'enfant, le nombre de cheveux en phase anagène est souvent important, tandis qu'après 30 ans, leur pourcentage commence à diminuer pour laisser place à des cheveux en phase télogène.

Le statut hormonal influence énormément la physiologie du cheveu. Ainsi, les hormones thyroïdiennes contribuent à maintenir l'activité biochimique de la phase anagène : l'hypothyroïdie entraîne, le plus souvent, une chute diffuse des cheveux qui sont ternes et fragiles ; certaines hyperthyroïdies provoquent également une

alopécie. Les estrogènes ralentissent la croissance des cheveux pendant la phase anagène, tandis que les androgènes provoquent, à la puberté, la transformation du cheveu intermédiaire en cheveu terminal [20].

L'hirsutisme est un phénomène essentiellement androgéno-dépendant :

La peau possède, d'une part, un AR et, d'autre part, les enzymes capables de convertir les prohormones, DHEA et $\Delta 4$ androstènedione, en testostérone et de métaboliser ce stéroïde en un androgène plus actif, la DHT. Cette dernière étape fait intervenir la 5 α réductase [19].

La croissance du poil dans les zones sexuelles (pubis, régions axillaires, visage) est dépendante des androgènes alors que, dans les autres zones, les androgènes ont plutôt une action stimulante.

Les androgènes exercent un effet indirect sur le follicule pileux, celui-ci étant dépourvu d'AR. L'effet des androgènes sur cette structure fait intervenir la papille dermique, laquelle, en induisant la synthèse de facteurs de croissance locaux, comme l'IgF-I, pourrait agir sur la croissance pileuse [19].

En revanche, les androgènes exercent un effet direct sur la glande sébacée qui est riche en AR [19].

La présence et l'importance de l'hirsutisme résultent d'une interaction entre la concentration d'androgènes et la sensibilité du follicule pileux aux hormones mâles. Ainsi les régions cutanées les plus sensibles aux effets des androgènes sont le pubis et les aisselles. La pilosité se développe dans ces régions lorsque la sécrétion androgénique est faible, c'est-à-dire chez la femme normale.

Lorsque la sécrétion d'androgènes est plus importante, les régions cutanées impliquées dans l'hirsutisme verront apparaître une pilosité. Cependant, la sévérité de l'hirsutisme n'est pas toujours étroitement corrélée au niveau d'androgènes [19]. En effet, lors d'un excès en androgènes, la réponse du follicule pileux varie selon les personnes. Ainsi, pour un même degré d'hyperproduction androgénique, certaines femmes peuvent avoir un hirsutisme sévère alors que d'autres n'auront qu'une pilosité légèrement augmentée. Cette sensibilité variable à la testostérone est classiquement observée lors des dépistages familiaux des déficits enzymatiques en 21-hydroxylase. Certains auteurs ont proposé qu'un polymorphisme de l'exon 1 de l'AR pourrait moduler la sensibilité de ce récepteur à la testostérone et donc influencer l'expression de l'hirsutisme [21].

Ainsi, chez une femme hirsute deux cadres physiopathologiques peuvent être retrouvés après avoir éliminé un apport exogène d'androgènes :

- 1) Une hypersécrétion d'androgènes, provenant de l'ovaire ou de la surrénale ;
- 2) Une sensibilité cutanée accrue aux androgènes, qui seraient sécrétés normalement. On parle alors d'« hirsutisme idiopathique », cette entité est en fait un diagnostic d'élimination.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une période de sept ans allant du janvier 2009 à décembre 2015.

II. Population d'étude :

Nous avons inclus toutes les patientes hospitalisées au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de CHU HASSAN II de Fès pour la prise en charge d'une hyperandrogénie.

II.1. Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre d'hospitalisation du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU HASSAN II de Fès. Les données des dossiers ont été collectées et notées sur une fiche d'exploitation (Annexe 1), puis intégrées dans une base de données informatique.

II.2. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patientes ayant été hospitalisées au service d'endocrinologie du CHU HASSAN II de Fès ; entre janvier 2009 et décembre 2015 et chez qui la confrontation des critères cliniques, biologiques ou radiologiques a permis de conclure au diagnostic d'une hyperandrogénie clinique ou biologique.

II.3 Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier nous avons étudié :

a. Données démographiques :

L'identité, l'âge, la profession, l'origine géographique, la situation familiale, la couverture sociale.

b. Antécédents personnels :

HTA, diabète, obésité, prise médicamenteuse, autres.

c. Antécédents gynéco-obstétricaux :

Age de la ménarche, cycle menstruel, gestité, parité, enfants vivants,

Contraception, infertilité.

d. Antécédents familiaux :

Hirsutisme, syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK), syndrome de perte de sel, mortalité périnatale, infertilité, diabète.

e. Mode de début, période de début :

f. Données cliniques:

- Le poids, la taille, le tour de taille, l'IMC, TA, CSS ;
- L'hirsutisme : score de Ferriman et Gallwey (SFG) ;
- Signes mineurs d'hyperandrogénie : acné, hyperseborrhée ;
- Signes majeurs d'hyperandrogénie : hypertrophie musculaire, alopécie, hypertrophie clitoridienne, raucité de la voix, golfes frontaux ;
- Signes d'hypercorticisme ;
- Signes d'hyperinsulinisme.

g. Données biologiques :

- Bilan hormonal : Testostérone, 17-OHP, DHEAS, $\Delta 4$ androstènedione, Cycle du cortisol, cortisol libre urinaire (CLU), freinage minute à la dexamétasone, Œstradiol, Hormone folliculo-stimulante (FSH), LH, Prolactine ;

- Bilan métabolique : Glycémie à jeun (GAJ), Hyperglycémie provoquée orale (HGPO), bilan lipidique ;
- Bilan morphologique : Echographie pelvienne, imagerie par résonnance magnétique (IRM) pelvienne, Echographie abdominale, Tomodensitométrie (TDM) abdominale.

h. Diagnostics retenus :

i. Modalités du traitement :

k. Evolution.

III - Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2013, puis analysées par le logiciel SPSS version 20 .0 . L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec l'équipe du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives en pourcentages.

RESULTATS

I. Epidémiologie :

1. Age :

L'âge moyen de nos patientes était de 28,2 ans avec des extrêmes allant de 15 à 56 ans et un écart type de 8,73. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 15 et 25 ans (45%).

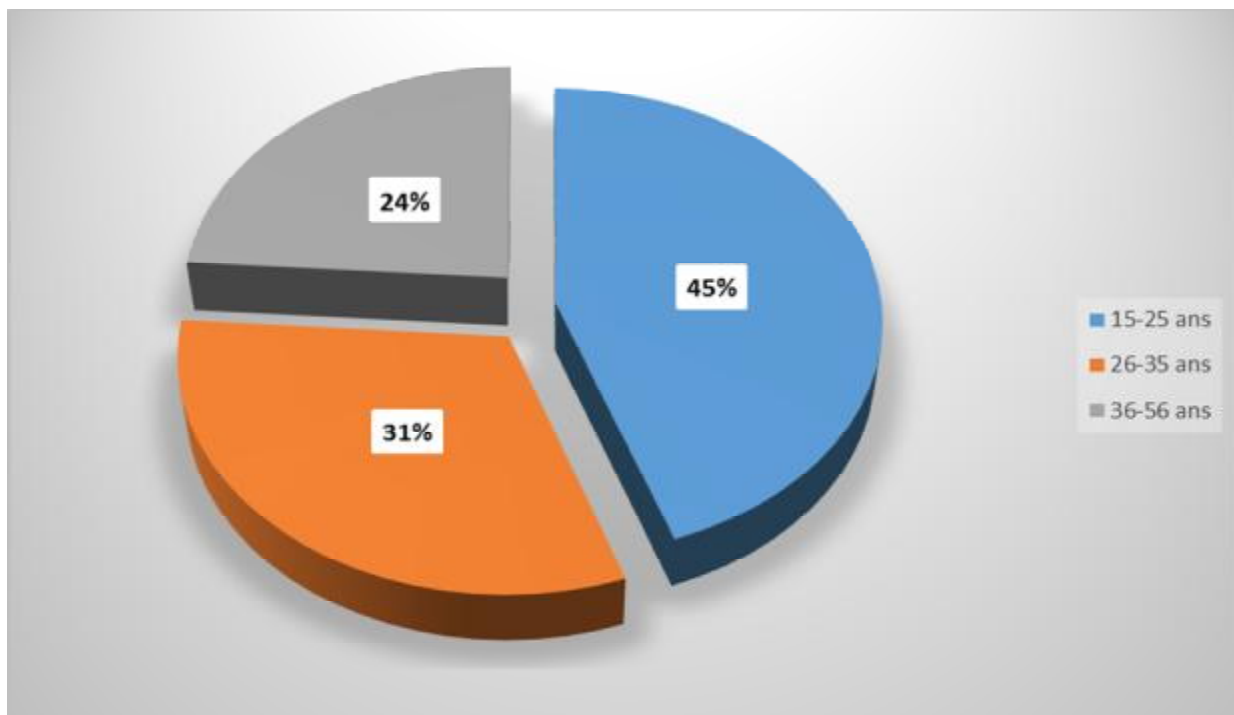


Figure 4 : répartition selon les tranches d'âge

2. Origine géographique (figure 5) :

La majorité de nos patientes soit 73,3% étaient de la ville de Fès, 10% étaient de Meknès, 16,7% des patientes provenaient d'autres villes.

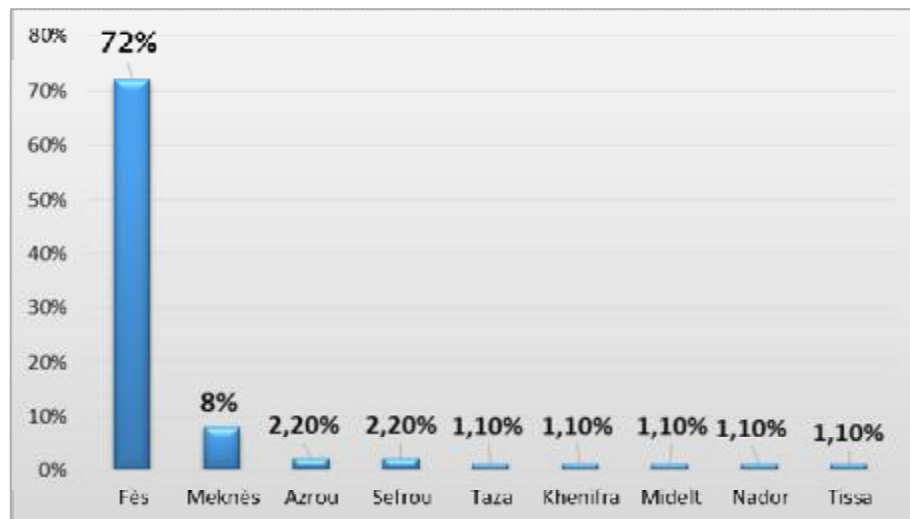


Figure 5 : Répartition des cas selon leur origine géographique

3. Niveau socio-économique :

Dans notre série d'étude, 50 patientes étaient issues de moyen niveau socio-économique, soit 55 % des cas, et 42 patientes étaient issues de bas niveau socio-économique soit 45% des cas (Figure 6).

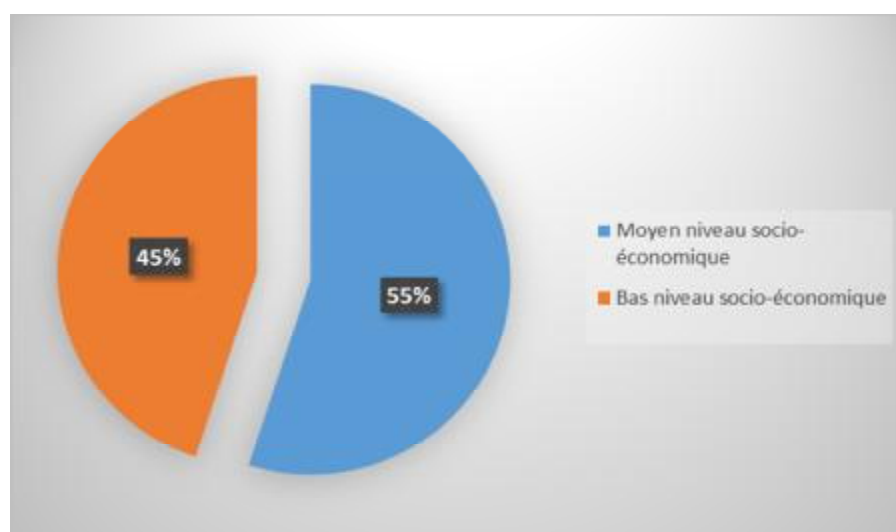


Figure 6 : Niveau socio-économique

4. Couverture sociale :

Dans notre série, 60 patientes, soit 65% des cas avaient une couverture sociale, contre 32 patientes non mutualistes soit 35% des cas.

5. Situation familial :

64 de nos patientes étaient célibataires soit 69,6% des cas, 28 étaient mariées, soit 30,4% des cas.

6. Profession (Figure 7):

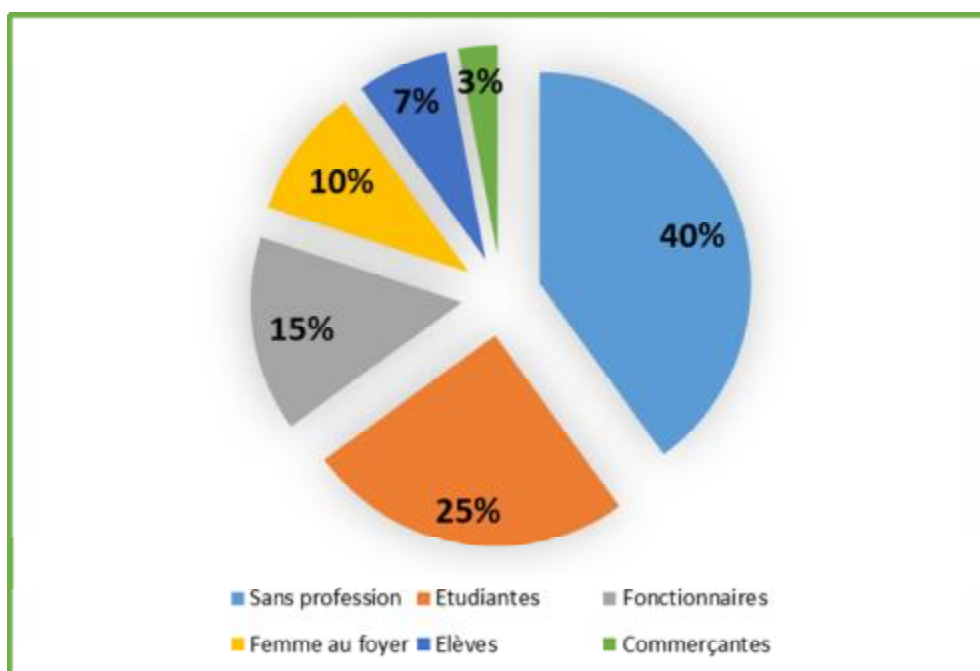


Figure 7 : Répartition des cas selon leur profession

II. Données cliniques :

1. Antécédents personnels et familiaux des patientes :

a - Antécédents personnels :

- 2 patientes, soit 2,2% des cas avaient un antécédent d'hypertension artérielle ;
- 2 patientes, soit 2,2% des cas avaient un antécédent d'obésité ;
- 4 patientes, soit 4,3% des cas avaient un antécédent de diabète ;
- 7 patientes, soit 7,6% des cas avaient un antécédent d'infertilité ;
- Un antécédent de prise médicamenteuse à base de corticoïdes et des antidépresseurs était retrouvé chez 11 patientes soit 12% des cas.

Tableau 2 : Répartition des cas selon les antécédents personnels

Antécédents Personnels	Nombre (n=92)	Pourcentage
Prise médicamenteuse	11	12%
Infertilité	7	7,6%
Diabète	4	4,3%
HTA	2	2,2%
Obésité	2	2,2%

b- Antécédents gynéco-obstétricaux :**-Ménarche :**

L'âge moyen de la ménarche était de 13 ans avec un minimum de 9 ans et un maximum de 18 ans.

-Cycle menstruel :

37 patientes avaient un cycle régulier, soit 40,2% des cas, 33 patientes avaient des spanioménorrhées, soit 35,9% des cas, 9 patientes avaient une aménorrhée soit 9,8% des cas et 6 patientes avaient une oligoménorrhée, soit 6,5% des cas (Figure 8).

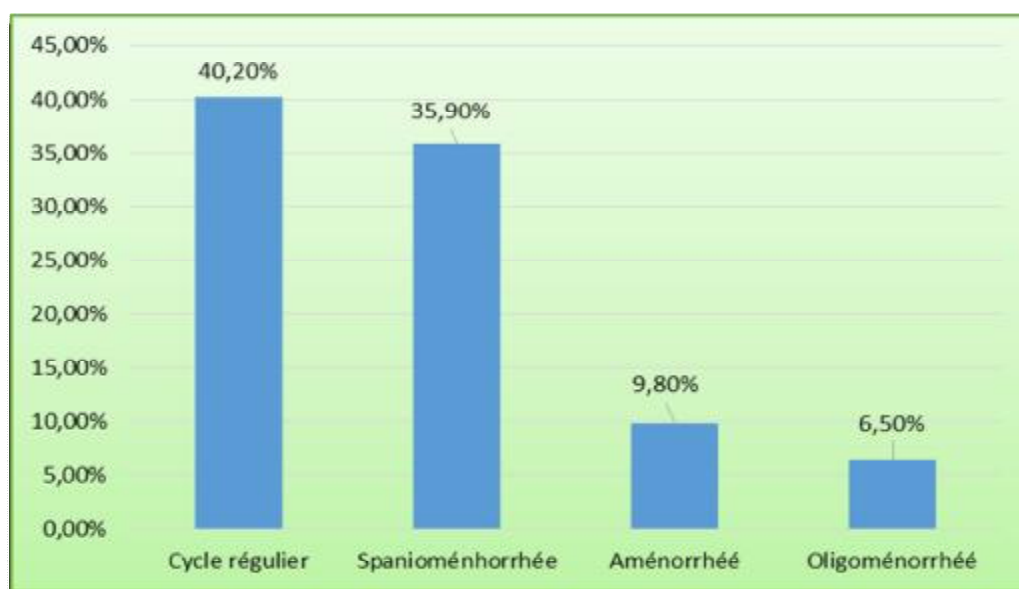


Figure 8 : cycle menstruel de nos patientes

Tableau 3 : Répartition des cas selon les antécédents gynéco-obstétricaux

Antécédents gynéco-obstétricaux	Nombre (n=92)	Pourcentage
Gestité 0 Parité 0	68	73,9%
Au moins 1 enfant vivant	17	18,5%
Contraception	4	4,3%

c- Antécédents familiaux :

- 38 patientes, soit 41,3% des cas avaient des antécédents familiaux de diabète ;
- 19 patientes, soit 20,7% des cas avaient des antécédents familiaux d'hirsutisme ;
- 7 patientes, soit 7,6% des cas avaient des antécédents familiaux de mortalité périnatale ;
- Une patiente, soit 1,1% des cas avait un antécédent d'infertilité dans la famille.

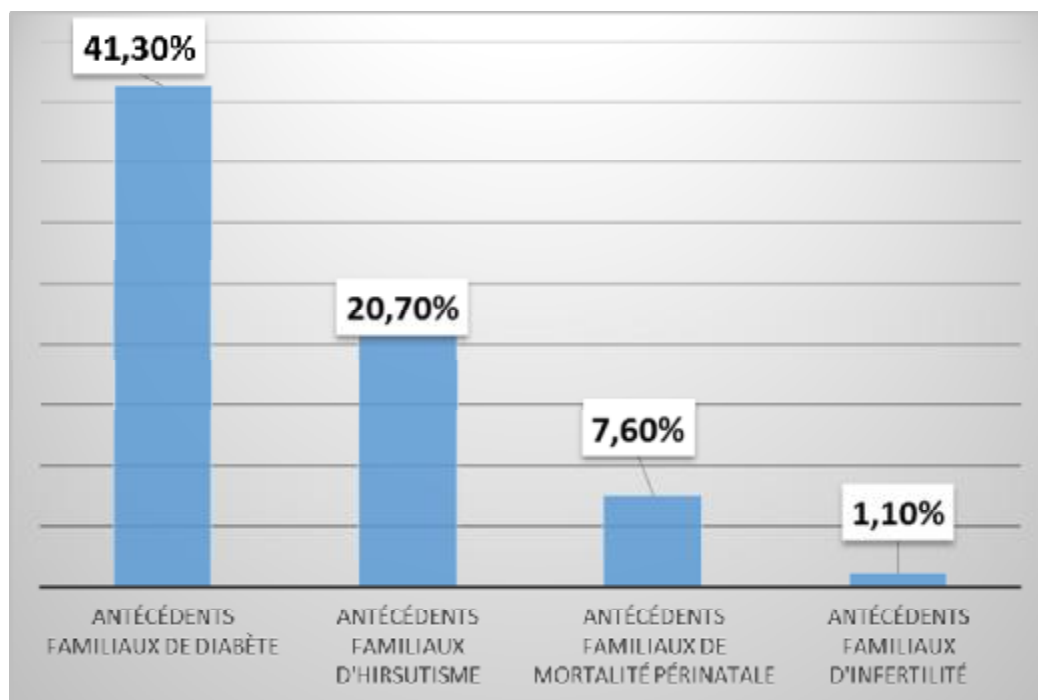


Figure 9 : Répartition des cas selon les antécédents familiaux

2. Histoire de début :

a-Période de début :

Dans notre étude, la période de début était comme suit :

- En prépuberté chez 2 patientes, soit 2% des cas ;
- En péripuberté chez 38 patientes, soit 41% des cas ;
- En postpuberté chez 52 patientes soit 57% des cas.

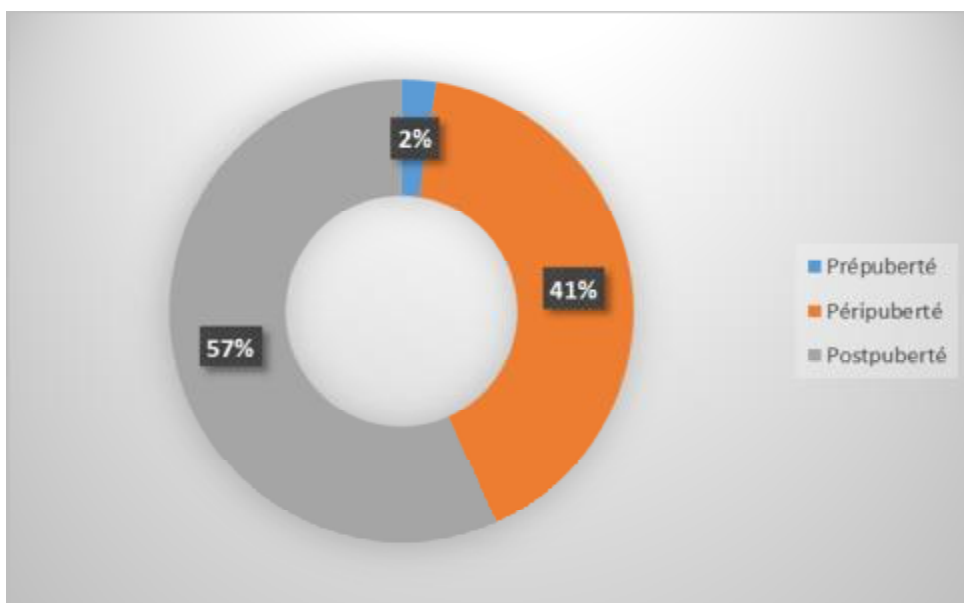


Figure 10 : Répartition des cas selon la période du début

b- Mode de début :

Le mode de début était brutal chez 5 patientes, soit 5,4% des cas. Il était progressif chez 60 patientes soit 65,2% des cas.

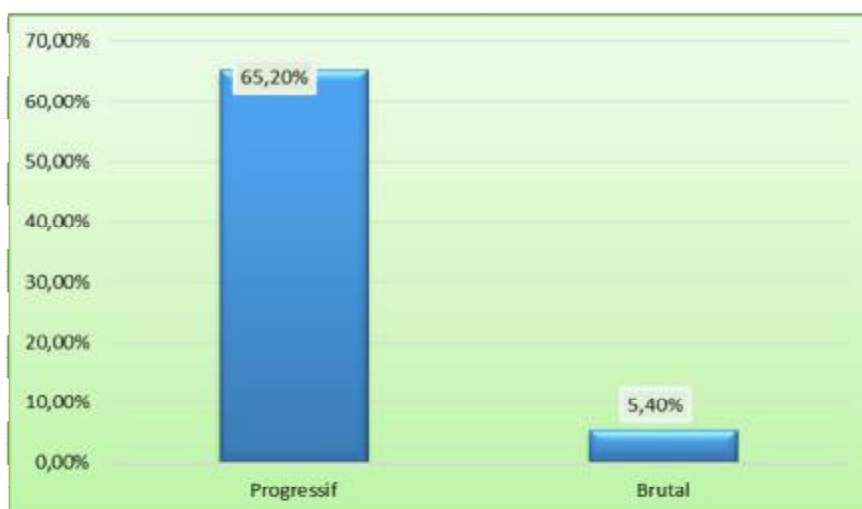


Figure 11 : Répartition des cas selon le mode début de la symptomatologie

c- Fréquence d'épilation :

La fréquence d'épilation chez nos patientes était répartie comme suit :

- Deux fois par semaine chez 9 patientes soit 9,8% des cas ;
- Une fois par semaine chez 27 patientes soit 29,3% des cas ;
- Une fois tous les 15 jours chez 11 patientes soit 12% des cas ;
- Une fois par mois chez 2 patientes soit 2,2% des cas.
- 43 patientes, soit 46,7% n'avaient pas précisé la fréquence d'épilation.



Figure 12 : Répartition des cas selon la fréquence d'épilation

d-Prise de poids :

Dans notre étude, la prise de poids était présente chez 22 patientes, soit 23,9% des cas ;

3. Données de l'examen clinique :

a. Indice de masse corporelle (IMC) en kg/m² :

Dans notre étude l'IMC de nos patientes était répartie comme suit :

- 30 patientes avaient un IMC normal compris entre 18 à 24 kg/m², soit 32,6% des cas ;
- 31 patientes étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$), soit 33,7% des cas ;
- 30 patientes avaient une obésité ($\text{IMC} \geq 30$), soit 32,6% des cas.

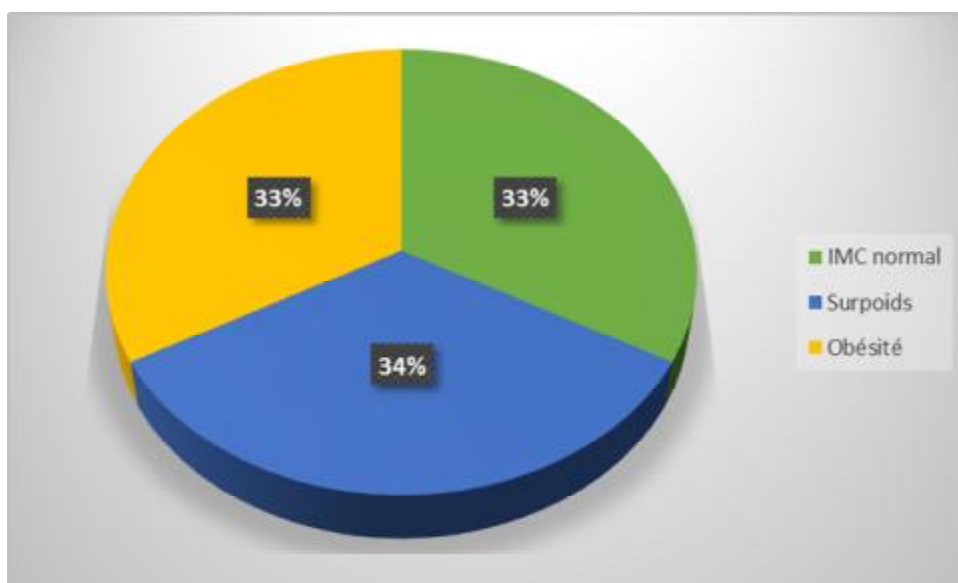


Figure 13 : Répartition des patientes en fonction de leur IMC

b - Tour de taille :

Dans notre étude, le tour de taille était élevé (> 80 cm) chez 51 patientes, soit 55,4% des cas.

c- Hypertension artérielle :

L' HTA, était retrouvée chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

d- Hirsutisme :

Le score de Ferriman et Gallwey :

Ø 54 patientes avaient un score léger, soit 58,7% des cas ;

Ø 28 patientes avaient un score modéré soit 30,4% des cas ;

Ø 7 patientes présentaient un hirsutisme sévère soit 7,6% des cas ;

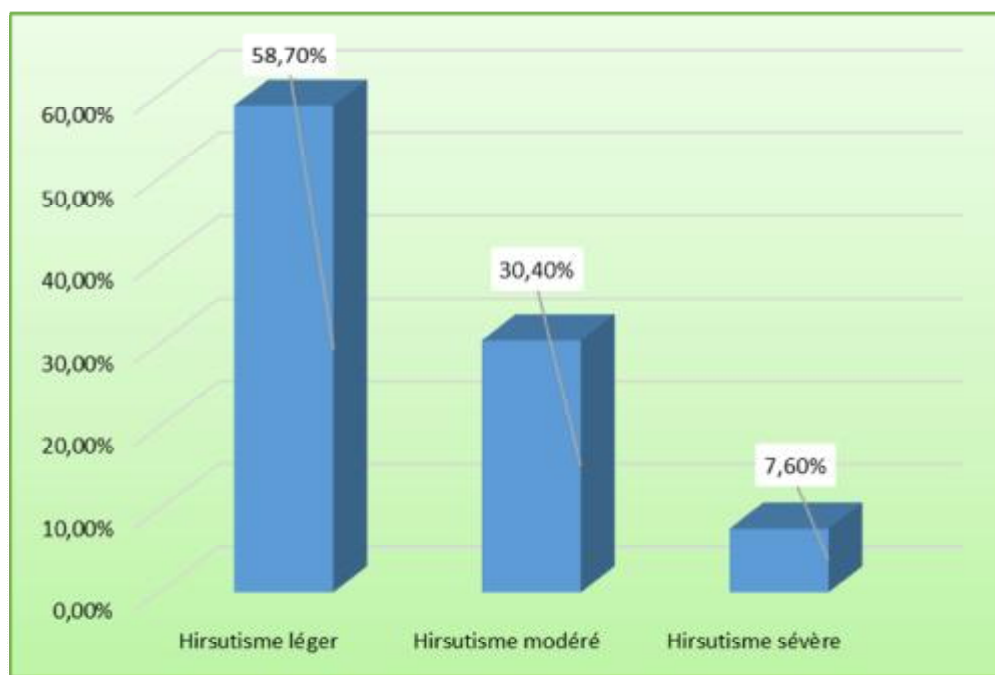


Figure 14 : la répartition des patientes en fonction du score de Ferriman et Gallwey

e- Manifestations cliniques :e.1 -Signes mineurs d'hyperandrogénie :

- L'acné était présente chez 28 patientes soit 30,4% des cas ;
- l'hyperséborrhée était présente chez 18 patientes soit 19,6% des cas ;

e.2 -Signes majeurs d'hyperandrogénie :

- L'alopécie était présente chez 17 patientes soit 18,5% des cas ;
- Les golfes frontaux étaient présents chez 6 patientes soit 6,5% des cas ;
- Aucune de nos patientes ne présentait une raucité de la voix, ni d'hypertrophie musculaire, ni d'hypertrophie clitoridienne.

e.3- Signes d'hypercorticisme et d'hyperinsulinisme :

- 10 de nos patientes présentaient des signes d'hypercorticisme soit 10,9% des cas ;
- 13 patientes présentaient des signes d'hyperinsulinisme soit 14,1% des cas.

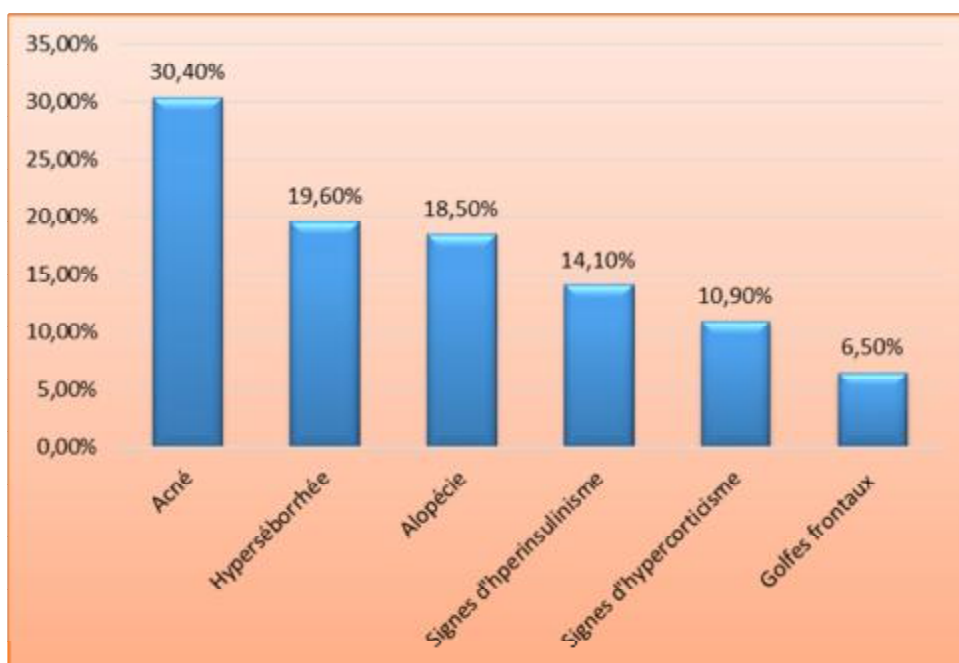


Figure 15 : Les différentes manifestations cliniques chez nos patientes

III. Données paracliniques :

A. Biologie :

a- Testostérone totale :

46 patientes avaient un taux testostérone totale normal $< 0,6$ ng/ml.

Elle était augmentée $> 0,6$ ng/ml chez 46 patientes soit 50% des cas.

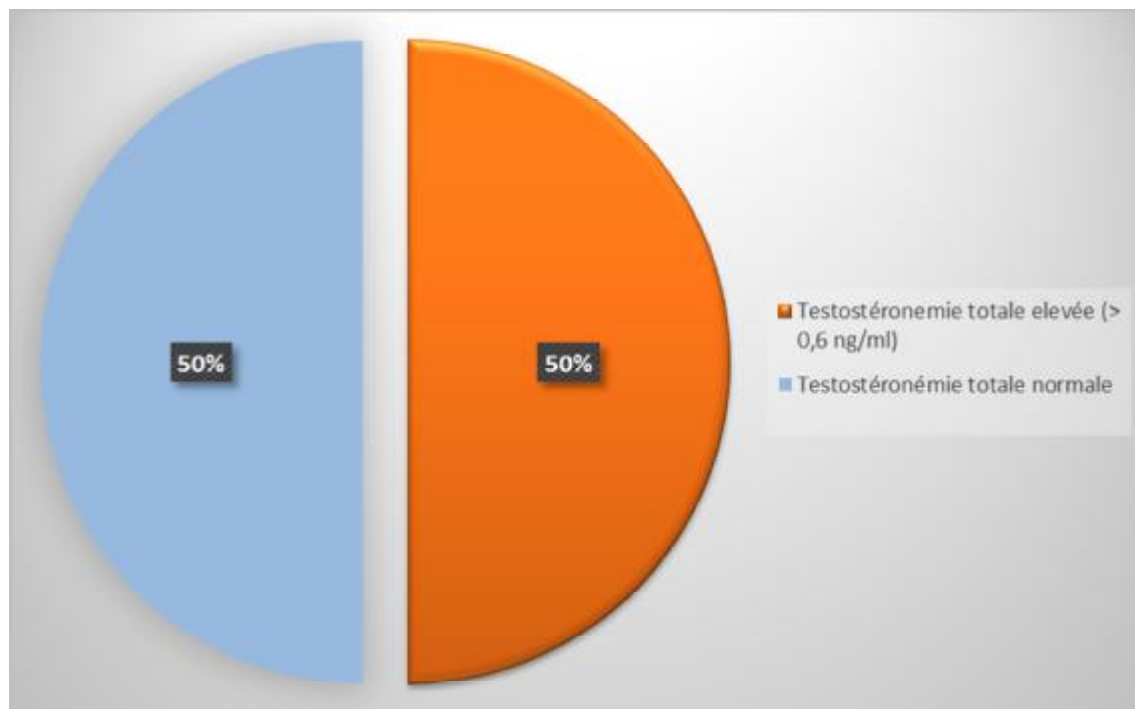


Figure 16 : Dosage de la testostéronémie totale dans notre série

b- 17OHP après stimulation au synacthène :

Elle était augmentée chez 7 patientes avec un taux > 10 ng/ml, soit 7,6% des cas.

c- Déhydroépiandrostérone sulfate :

Elle était supérieur à 500ug/dl chez 6 patientes soit 6,5% des cas.

d- D4 Androstendione :

Elle était augmentée chez 21 de nos patientes, soit 22,8% des cas avec une valeur $> 3,1$ ng/ml.

e- Cycle du cortisol :

Le cycle était rompu chez 15 patientes soit 16,3% des cas.

f- Cortisol libre urinaire :

Il était augmenté chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

g- Freinage minute du cortisol à la dexaméthasone :

Une absence de freinage chez 6 patientes, soit 6,5% des cas

h- Œstradiol :

Elle était élevée chez 16 patientes, soit 17,4% des cas, et normale chez 34 de nos patientes, soit 37% des cas.

i- Hormone folliculo-stimulante :

Elle était élevée chez 6 patientes, soit 6,5%, basse chez 6 patientes, soit 6,5% et normale chez 46 de nos patientes, soit 50% de cas.

j- Hormone luthéinisante :

Elle était élevée chez 16 patientes, soit 17,4%, basse chez 10 patientes soit 10,9% des cas et normale chez 32 de nos patientes, soit 34,8% des cas.

k- Prolactine :

Elle était > 29,93 ng/ml chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

l-Bilan Métabolique :✓ Glycémie à jeun :

Un diabète était diagnostiqué chez 9 patientes, soit 9,8% des cas.

✓ HGPO à 75g de glucose :

Un diabète était retenu chez 3 patientes, soit 3,3% des cas, une intolérance aux hydrates de carbone chez 5 patientes soit 5,4% des cas ;

Un hyperinsulinisme chez 4 patientes, soit 4,3% des cas ;

Elle était normale chez 22 de nos patientes, soit 23,9% des cas.

✓ Bilan Lipidique :

Ø Cholestérol totale (CT):

Il était élevé chez 12 patientes, soit 13% des cas.

Ø High density lipoprotein cholesterol (HDLC) :

Il était bas chez 35 patientes, soit 38% des cas.

Ø Low density lipoprotein cholesterol (LDLC) :

Il était élevé chez 5 patientes, soit 5,4% des cas.

Ø Triglycérides (TG) :

Ils étaient élevés chez 12 patientes, soit 13% des cas.

✓ Syndrome métabolique :

Dans notre étude, 12 patientes soit 13% des cas avaient un syndrome métabolique.

Il était absent chez 80 patientes soit 87% des cas.

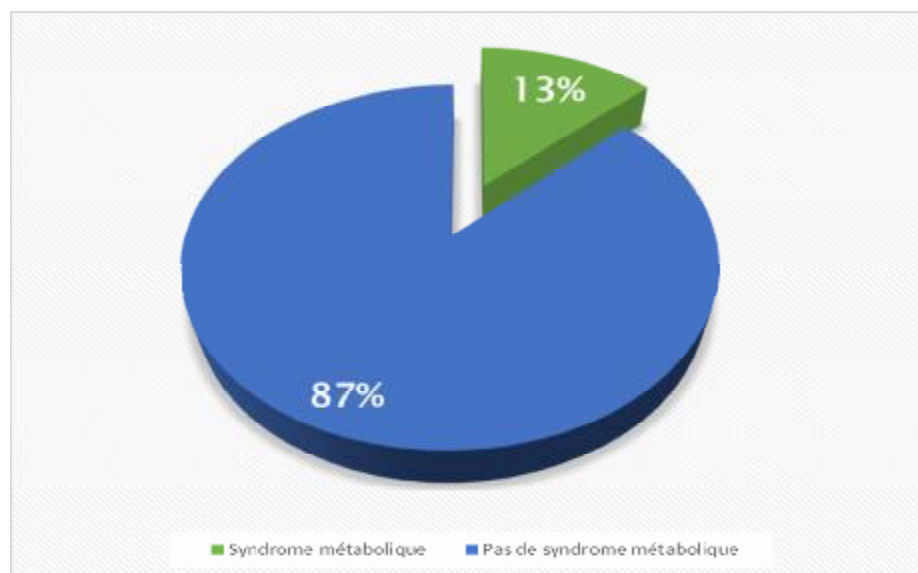


Figure 17 : Le syndrome métabolique dans notre série

B- Examens morphologiques :

1 – Echographie pelvienne :

Elle a objectivé chez 34 de nos patientes soit 37% des cas, des images évoquant la présence des ovaires polymicrokystiques.

2 – Imagerie par résonnance magnétique pelvienne :

L'IRM pelvienne était réalisée chez 8 patientes, elle était en faveur des ovaires polymicrokystiques chez 5 patientes, soit 5,4% des cas, et chez 3 patientes sans aucune anomalie visible.

3 – Tomodensitométrie abdominale :

11 de nos patientes avaient bénéficié d'une TDM abdominale, dont 5 étaient en faveur d'un adénome surrénalien, 2 étaient suspects de corticosurrénales malins, et 4 TDM sans particularité.

4 – Imagerie par résonnance magnétique hypothalamo-hypophysaire :

5 patientes avaient bénéficié d'une IRM hypothalamo-hypophysaire, dont 2 étaient en faveur d'un microadénome, une en faveur d'un arachnoidocèle, et 2 sans particularité.

IV- Les différents diagnostics retenus :

- Ø Un syndrome des ovaires polymicrokystiques chez 38 patientes soit 41,3% des cas ;
- Ø Un bloc enzymatique chez 7 patientes (6 en 21OH et 1 en 11 β OH), soit 7,6% des cas ;
- Ø Une hyperprolactinémie chez 4 patientes, soit 4,4% des cas ;
- Ø Un syndrome de cushing chez 5 patientes, soit 5,4% des cas ;
- Ø Un hirsutisme iatrogène chez 2 patientes, soit 2,2% des cas ;
- Ø Un hirsutisme idiopathique chez 14 patientes soit 15,2% des cas.

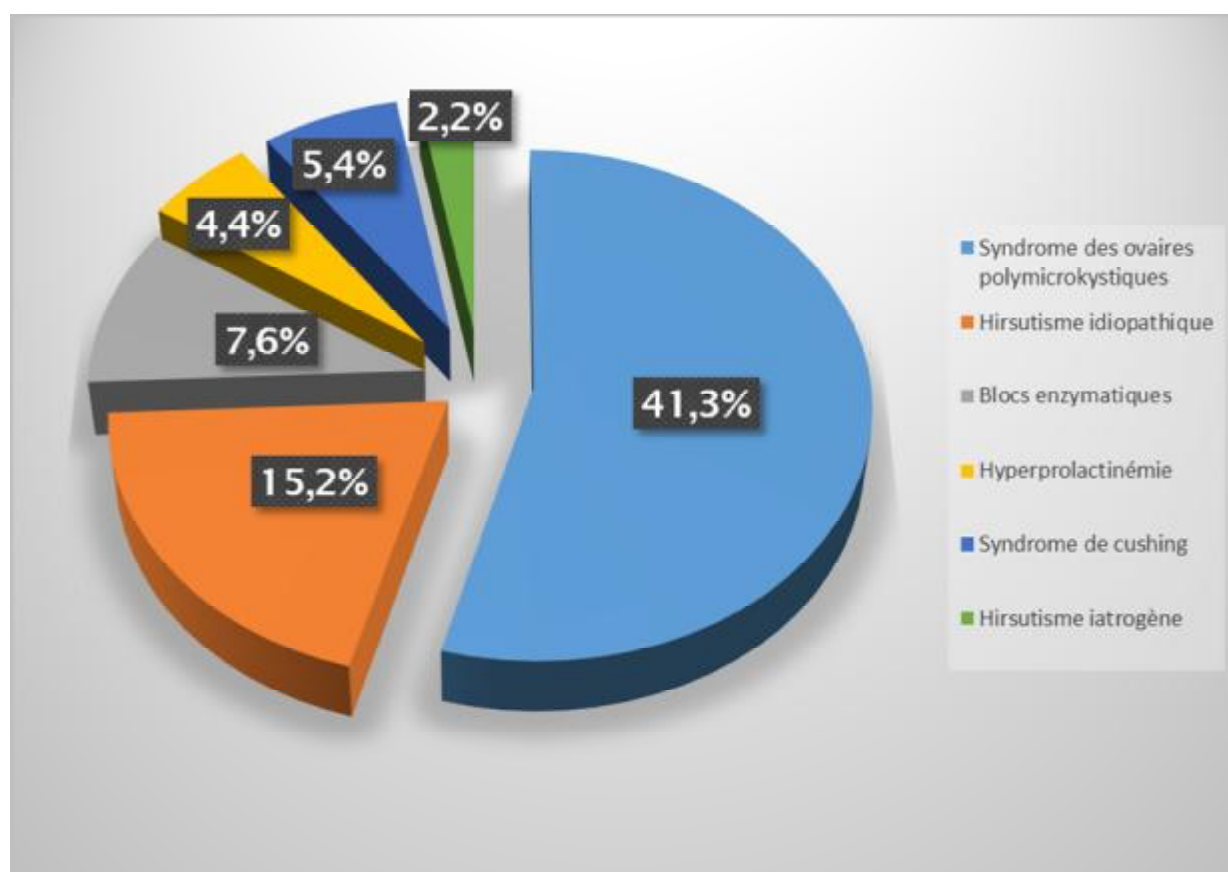


Figure 18 : Les diagnostics retenus dans notre série

V- Les Modalités thérapeutiques :

Sur le plan thérapeutique, la majorité de nos patientes avaient bénéficié de traitements et elles étaient envoyées au laser.

Ø La majorité des patientes étaient mise sous mesures hygiéno-diététiques.

Ø En ce qui concerne le SOPMK :

- 50% des patientes étaient mises sous métformine ;
- 31% sous acétate de cyprotérone (CPA) 50mg/j associé à l'Œstradiol gel 1app/j de J1 à J21 du cycle ;
- 13% sous Ethinylestradiol-ACP (Diane® 35mg/j) ;
- 18% sous œstroprogestatifs.

Ø Toutes les patientes ayant un bloc enzymatique ont été mises sous hydrocortisone.

Ø Parmi les 5 patientes présentant un syndrome de cushing :

- Une chirurgie surrénalienne a été pratiquée chez 3 patientes ;
- 2 patientes ont été adressées au service de neurochirurgie pour la prise en charge de maladie de cushing.

Ø 2 patientes qui présentaient un microadénome à prolactine ont été mises sous agonistes dopaminergiques.

Ø Pour l'hirsutisme idiopathique :

- 14% des patientes étaient mises sous métformine ;
- 57% sous CPA 50mg/j associé à l'Œstradiol gel 1app/j de J1 à J21 du cycle.

Tableau 4 : Répartition des cas selon les Modalités thérapeutiques

Diagnosics	Modalités du traitement	Pourcentage (n= 92)
SOPMK	Metformine	20,7% (19)
	Acétate de cyprotérone 50mg 1cp/j + Œstradiol gel 1app/j J1 à J21 du cycle	13% (12)
	Ethinylestradiol-ACP (Diane 35mg/j)	5,4% (5)
	œstroprogestatifs	7,6% (7)
Blocs enzymatiques	Hydrocortisone	7,6% (7)
Syndrome de cushing	Chirurgie surrénalienne	3,3% (3)
	Neurochirurgie	2 ,2% (2)
Microadénome à prolactine	Agonistes dopaminergiques	2,2% (2)
Hirsutisme idiopathique	Metformine	2,2% (2)
	Acétate de cyprotérone 50mg 1cp/j + Œstradiol gel 1app/j J1 à J21 du cycle	8,7% (8)

VI. Evolution :

1. Evolution à 6 mois :

L'évolution sous traitement chez nos patientes suivies qui étaient au nombre de 65, soit 70,7% était favorable, avec régression de l'hirsutisme et régularisation du cycle menstruel.

Cependant, des effets secondaires liés au traitement par metformine, à type de troubles digestifs (diarrhée) chez 2 patientes ont été notés, ce qui a motivé l'arrêt du traitement, et des fiches de pharmacovigilances ont été rédigées.

A noter que le reste des patientes étaient perdues de vue, les autres ont été réadressées à leurs médecins traitants.

2. Evolution à 1 an :

Parmi les patientes suivies durant la période de 6 mois, 45 ont été perdues de vue.

L'évolution a été favorable chez les 20 patientes, soit 21,7% des cas.

L'hirsutisme évalué selon le score de Ferriman Gallwey coté entre 17 et 25 initialement chez 7 patientes, une année après le score était de 16.

Chez les 13 patientes restante, le score a été initialement entre une valeur de 8 à 16, une année après il était < à 8 chez une patiente, il était à 8 chez les 12 autres.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

L'hyperandrogénie est caractérisée dans notre série, par sa prédominance chez les patientes jeunes. En effet 76% des cas ont été enregistrés chez des patientes de moins de 35 ans. Avec une moyenne d'âge de $28,2 \pm 8,73$ ans.

Cette moyenne d'âge de nos malades est légèrement supérieure à celle observée par M. Parlak et al. [22] sur un échantillon de 174 cas, la moyenne d'âge était de $15,4 \pm 1,5$ ans.

Des résultats similaires sont retrouvés par E. Carmina et al. [23], sur un échantillon de 950 patientes, l'âge moyen des patientes était de $24,3 \pm 5$ ans, ainsi que dans la série de Sharma NL et al. [24], L'âge moyen était de $25,84 \pm 8,30$ ans. Cette étude réalisée en Turquie [22] concerne seulement un échantillon de jeunes patientes, c'est pour cela la moyenne d'âge est nettement inférieur à celle de notre série.

Tableau 5 : Ages extrêmes et moyennes d'âges de diagnostic de l'hyperandrogénie dans la littérature

Auteurs	Nombre	Age extrêmes(ans)	Moyenne d'âge (ans)
Carmina et al. [23]	950	18 - 44	$24,3 \pm 5$
Parlak et al. [22]	174	11,2 - 18	$15,4 \pm 1,5$
Sharma et al. [24]	50	13 - 47	25.84 ± 8.30
Notre série	92	15 - 56	$28,2 \pm 8,73$

II. Antécédents :

II-1. Antécédents gynéco-obstétricaux :

a. Age de la ménarche :

La moyenne d'âge de la ménarche était de 13 ans dans notre série.

La série de M. Parlak [22] rapportait une moyenne d'âge de ménarche de $12,2 \pm 1$ ans chez les patientes avec un SOPMK, $12,3 \pm 1$ ans chez les patientes ayant un hirsutisme idiopathique et $12,3 \pm 0,7$ ans chez les patientes ayant un hirsutisme d'origine surrénalienne.

b. Cycle menstruel :

Des antécédents de troubles du cycle menstruel à type de spanioménorrhées ont été retrouvés chez 33 patientes (35,9%) dans notre série, des résultats similaires dans la série de E. Carmina et al. [23], qui rapporte de trouble du cycle chez 521 (54,8%) des cas, et aussi la même chose chez M. Parlak et al. [22] qui rapporte une irrégularité du cycle menstruel chez le groupe présentant le SOPMK.

Classiquement la survenue progressive d'une spanioménorrhée avec des cycles longs supérieurs à 45 jours et/ou des métrorragies fonctionnelles pour un âge gynécologique de plus de trois ans est suspecte d'hyperandrogénie. Une aménorrhée primo-secondaire est aussi un motif de consultation fréquent [25].

II-2. Antécédents familiaux :

Dans notre étude, 41,3% des patientes avaient des antécédents familiaux de diabète, cette forte augmentation n'a pas de particularité avec l'hyperandrogénie, elle s'explique par la prévalence du diabète dans la population en générale.

Sept patientes, soit 7,6% des cas avaient un antécédent familial de mortalité néonatale dans notre étude. Le déficit en 21-hydroxylase de forme classique ou de forme non classique étant une pathologie génétique de transmission autosomique récessive, on ne peut évoquer la fertilité de ces femmes sans parler du risque de transmission à la descendance et de sa conséquence sur la prise en charge médicale en période anténatale et néonatale [26].

Des antécédents familiaux d'hirsutisme (20,7%) étaient retrouvés dans notre série, cela s'explique par l'hérédité dans la transmission génétique de l'hirsutisme, rapporté dans la série de M. Parlak et al. [22] où une histoire familiale d'hirsutisme retrouvée respectivement dans le groupe 1,2 et 3 de 47%, 50%, et 52%.

D'après Melissa H et al. [27], 50% des femmes atteintes d'hirsutisme ont des antécédents familiaux de la maladie.

III .MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1. Prise de poids :

Lors des états d'hyperandrogénie, il s'agit d'une obésité androïde définie par un IMC supérieur à 25 kg/m² (supérieur à 97^e percentile des courbes de Rolland Cachera) et par une adiposité abdominale. L'importance de cette adiposité est un élément essentiel car elle prédispose au risque métabolique et vasculaire. Le rapport taille/hanche est un marqueur clinique de la sensibilité à l'insuline : un index T/H supérieur à 0,8 est un signe d'obésité androïde [28].

Une prise de poids péripubertaire est le témoin du syndrome métabolique [29].

Le morphotype de la fille normale évolue pendant la phase pubertaire. L'aspect gynoïde se précise en milieu de puberté avec une diminution du tour de taille et une augmentation du tour de hanche [25].

Dans notre étude l'IMC de nos patientes était répartie comme suit :

- 30 patientes avaient un IMC normal compris entre 18 à 24 kg/m², soit 32,6% des cas ;
- 31 patientes étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$), soit 33,7% des cas ;
- 30 patientes avaient une obésité ($\text{IMC} \geq 30$), soit 32,6% des cas ;

Dans la série de E. Carmina et al. [23], l'IMC moyen était de 26,79 kg / m². 191 patientes (20,1%) étaient obèses ($\text{IMC} > 30$ kg / m²).

Devant toute prise de poids en période pubertaire, il est recommandé de pratiquer des dosages d'androgènes. Il convient d'éliminer aussi un hypercorticisme métabolique (syndrome de Cushing) qui peut donner une obésité avec une répartition faciotronculaire de la masse grasseuse (dosage du cortisol sanguin et du cortisol libre urinaire [25].

2. Hirsutisme :

2-1. Définition :

L'hirsutisme est défini comme le développement excessif de la pilosité dans les régions où elle est normalement absente chez la femme : visage, thorax, ligne blanche, régions fessière et intergénito-crurale (Figure 19). Il est différent de l'hypertrichose, définie comme le développement excessif de la pilosité dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme et qui ne sont pas androgéno-dépendantes. Dans l'hirsutisme, la pilosité est habituellement plus épaisse, plus dense et pigmentée.

Certaines études montrent que 6 à 8 % des femmes en âge de procréer sont hirsutes [1], mais ces données proviennent d'études épidémiologiques réalisées aux États-Unis ou en Espagne, et l'on ne dispose pas actuellement d'étude française concernant la prévalence de ce symptôme.

2-2. Evaluation clinique :

2-2-1. Interrogatoire :

À l'interrogatoire, il faut s'efforcer de détailler la date d'apparition des symptômes et leur mode d'évolution puisqu'une apparition ancienne avec une évolution lente ou stable des symptômes oriente plutôt vers un SOPMK ou un déficit enzymatique surrénalien, tandis qu'une évolution récente et rapide doit faire évoquer une origine tumorale. Il faut également rechercher une prise médicamenteuse éventuelle (androgènes, anabolisants) [30].

Dans notre série, le début à la période péripubertaire était de 41% des cas, celui à la postpuberté était de 57%, contre 2% en prépuberté.

Le mode de début dans notre série était dans la majorité des cas progressif, soit 65,2% des cas et brutal dans 5,4% des cas. Ceci explique l'évolution lente de la symptomatologie, aussi rapporté par M. Peigné et al. [30].

L'histoire des cycles doit ensuite être détaillée, en particulier la régularité des cycles. Il s'agit le plus souvent d'une spanioménorrhée qui toutefois peut être considérée comme physiologique les deux années qui suivent la ménarche. Cette opinion très classique est cependant contestée par certains auteurs qui ont récemment montré qu'un trouble du cycle précoce chez l'adolescente est un puissant facteur prédictif de l'installation d'un SOPMK [31]. Dans notre étude, une spanioménorrhée était présente chez 33 patientes soit 35,9% des cas.

Les autres expressions de l'hyperandrogénie sont une aménorrhée souvent secondaire ou plus rarement des métrorragies [32].

2-2-2. Examen clinique :

C'est un temps important puisqu'il va permettre, en plus de poser le diagnostic positif d'hyperandrogénie clinique, d'orienter vers une cause et de rechercher des signes de gravité (Tableau 6) [30].

Il permet tout d'abord de distinguer l'hirsutisme de l'hypertrichose, cette dernière pouvant être aussi un motif de consultation. Celle-ci peut être héréditaire ou secondaire à une prise médicamenteuse comme les glucocorticoïdes ou la ciclosporine utilisée chez les patientes transplantées [33]. Plus rarement, une hypothyroïdie sévère, une anorexie ou une origine paranéoplasique [34] peuvent être responsables d'hypertrichose.

La sévérité de l'hirsutisme est classiquement évaluée par le SFG, où à chacune des neuf régions les plus androgéno-sensibles est assignée une cotation de 0 à 4. Un score supérieur à 8 définit arbitrairement l'hirsutisme (Figure 19). Cependant, ce score pose des problèmes de reproductibilité liés à la subjectivité de l'évaluation [35]. En outre, il n'inclut pas les favoris, le périnée ou les fesses, ni la présence d'une acné ou d'une hyperséborrhée. L'évaluation de la sévérité de l'hirsutisme et de son évolution sous traitement par des photographies numériques supplantera probablement à l'avenir le SFG, peu fiable et long à réaliser en pratique quotidienne. Ce système de score reste cependant utilisé dans les études cliniques et thérapeutiques.

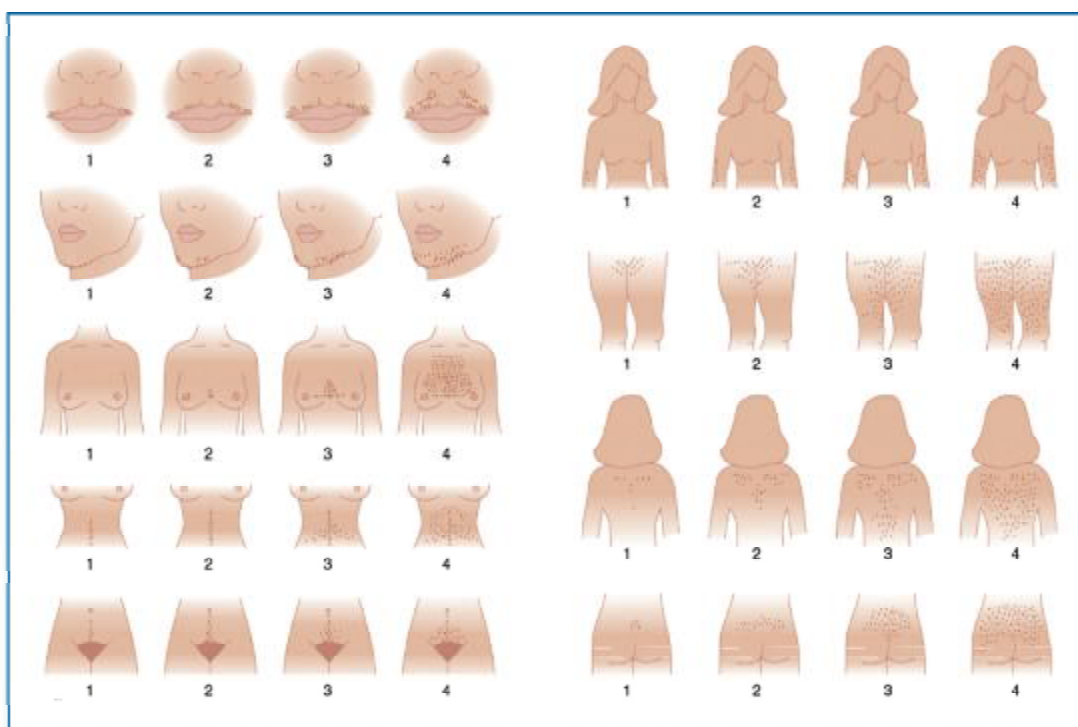


Figure 19 : Score de Ferriman et Gallwey modifié [5]

Une autre difficulté pour le clinicien dans l'évaluation clinique de l'hirsutisme tient aux variations ethniques. Ainsi plusieurs investigateurs ont montré que, pour un niveau d'hyperandrogénie donnée, l'hirsutisme était moins fréquent chez les femmes asiatiques [36]. Par conséquent, chez les femmes asiatiques, l'absence d'hirsutisme n'exclut pas la présence d'une hyperandrogénie, ce qui doit rendre l'endocrinologue plus vigilant.

L'examen clinique recherchera aussi les autres signes d'hyperandrogénie (acné et hyperséborrhée) ainsi que des signes de virilisation associés : clitoridomégalie, alopécie, golfes frontaux, raucité de la voix, hypertrophie des masses musculaires avec parfois un morphotype masculin et, au maximum, une atrophie du tissu mammaire. Enfin, des signes en faveur d'une étiologie sévère ou fréquente seront recherchés. L'acanthosis nigricans, témoignant d'une insulino-résistance, oriente vers un SOPMK, des signes en faveur d'un syndrome de Cushing qui peuvent aussi être diagnostiqué lors d'une consultation pour une hyperpilosité [33].



Figure 20 : Hirsutisme au niveau de la lèvre supérieure, du menton et du dos [33]



Figure 21 : Hirsutisme chez une patiente ayant un corticosurrénalome [33]

Dans notre étude, la répartition selon le SFG était comme suit :

- 54 patientes avaient un hirsutisme léger, SFG de 8 à 16 ;
- 28 patientes avaient un hirsutisme modéré SFG de 17 à 25 ;
- 7 patientes avaient un hirsutisme sévère SFG >25.

Des résultats semblables étaient retrouvés par M. Parlak et al. [22], hirsutisme léger (132 cas), modéré (39 cas) et sévère (3cas).

Dans l'étude réalisée par Sharma NL et al. [24], l'hirsutisme avec un SFG maximale était de 17.

3. Signes mineurs d'hyperandrogénie : Acné et séborrhée :

L'acné est une atteinte hormonodépendante du follicule pilosébacé, rétentionnelle par augmentation de la production de sébum et hyperkératose du canal excréteur et/ou inflammatoire par colonisation bactérienne.

Cliniquement, la forme rétentionnelle se caractérise par des comédons et des microkystes et la forme inflammatoire par des papules et des pustules. Fréquemment, il s'agit d'une forme mixte associant les deux types de lésions.

Dans le cadre d'une hyperandrogénie, elle est volontier inflammatoire et sévère, à topographie masculine (menton, cou, thorax) et est souvent d'apparition précoce avant même le démarrage pubertaire [32]. L'acné était présente chez 28 de nos patientes soit 30,4% des cas. 120 patientes (12,6%) avaient l'acné dans le série de E. Carmina [23].



Figure 22 : Acné de la femme [37]

La séborrhée était présente chez 18 de nos patientes soit 19,6% des cas ;

Dans l'étude réalisée par Sharma et al. [24], la séborrhée a été retrouvée chez 2 patientes (4%).

4. Signes majeurs d'hyperandrogénie :

- Alopécie :

Exceptionnelle à l'adolescence, l'alopécie du vertex est également un signe d'hyperandrogénie qui peut varier de l'aspect clairsemé du vertex à l'existence d'une calvitie avec ébauche de golfes frontaux qui est un signe de virilisation majeure. Là encore, l'alopécie isolée n'est pas toujours le signe d'une hyperandrogénie, et peut révéler d'autres étiologies telles que les carences ferriques, les problèmes psychologiques ou les causes auto-immunes [32].

L'alopécie était présente chez 17 de nos patientes soit 18,5% des cas.

L'alopécie androgénétique était observée chez 8 (16%) patientes par Sharma NL et al. [24]. 30 patientes (3,2%) avaient une alopécie dans l'étude de E. Carmina et al. [23].

- Dans les étiologies tumorales, l'hyperandrogénie peut être d'expression plus rapide et plus sévère avec des signes majeurs de virilisation :
 - § habitus masculin et hypertrophie musculaire ;
 - § raucité de la voix ;
 - § hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres [32].



Figure 23 : Hypertrophie clitoridienne [19]

Dans notre série, les golfes frontaux étaient présents dans 6,5% des cas. Aucune de nos patientes ne présentait une raucité de la voix, ni d'hypertrophie musculaire, ni d'hypertrophie clitoridienne.

On peut expliquer que les signes majeurs sont le plus souvent associés à une étiologie tumorale, souvent rare lors d'une investigation pour une hyperandrogénie.

5. Acanthosis nigricans :

Un des signes cliniques majeurs d'insulinorésistance est l'apparition d'un acanthosis nigricans, des plis caractéristiques par son aspect « peau sale, brune et épaisse » [28].

Deux de nos patientes présentaient un acanthosis nigricans soit 2,2% des cas.

L'acanthosis nigricans était retrouvé chez 3 patientes (6%) dans la série de Sharma NL et al [24].



Figure 24 : Acanthosis nigricans chez une patiente avec insulinorésistance sévère, hirsutisme et ovaires polymicrokystiques [33].

Tableau 6 : Signes d'alerte devant une hyperandrogénie [38]**Signes cliniques:**

- Signes cliniques d'hyperandrogénie d'apparition récente et d'aggravation rapide sur quelques semaines ou mois ;
- Signes de virilisation francs ;
- Syndrome tumoral.

Signes biologiques:

- Testostéronémie totale > 1,5 ng/mL ou > 2 fois les normes du laboratoire ;
- SDHEA > 600mg/dL.

Signes à l'imagerie:

- masse surrénalienne au scanner abdominal;
- masse ovarienne à l'échographie et/ou à l'IRM pelvienne.

IV. EXAMENS PARACLINIQUES :

Certains auteurs nord-américains préconisent de ne pas faire d'exams complémentaires en cas d'hirsutisme modéré, de cycles réguliers et d'absence d'éléments en faveur d'une cause secondaire [38,39]. L'attitude française est de réaliser au moins une échographie pelvienne et un dosage de la testostéronémie totale et de la 17-OHP pour éliminer un SOPMK ou un déficit en 21- hydroxylase à révélation tardive avant de conclure à un hirsutisme idiopathique [40].

1. Dosages hormonaux :

1-1. Phase pré-analytique :

Les prélèvements sanguins doivent être réalisés entre 8 et 10 heures du matin, idéalement en début de phase folliculaire (j2-j5 du cycle) ou après un traitement progestatif court en cas d'aménorrhée (dydrogestérone 20mg par jour pendant 10 jours) à distance d'au moins 2 mois de tout traitement anti-androgénique, œstroprogestatif ou par corticoïdes [30].

1-2. Paramètres à doser :

1-2-1. Testostérone totale :

§ En première intention, on dose la testostéronémie totale plasmatique, par méthode radio-immunologique (RIA) ou spectrométrie de masse [41]. Elle est, théoriquement, le reflet de la production ovarienne et/ou surrénalienne mais la sensibilité et la précision de ce dosage chez la femme sont sujettes à caution [42]. Un taux supérieur à 1,5 ng/mL (ou > 2 fois la norme du laboratoire) oriente tout de même vers une cause tumorale (figure 28). Mais il faut bien garder à l'esprit que ce seuil de 1,5 ng/mL n'est qu'indicatif et qu'une valeur inférieure n'élimine pas une tumeur androgéno-sécrétante. A l'inverse une

concentration supérieure ne signe pas un cancer.

Selon le consensus de la société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine, une élévation tumorale de testostérone totale est définie par un taux deux fois plus élevé que la valeur supérieur de la normale, ou > 100 (dosage avec extraction) ou 200 (dosage direct) ng/dl [41].

De même pour la société américaine de la médecine de reproduction qui définit un taux tumoral de testostérone à partir de 200 ng/dl [43].

C'est le seul dosage qui a été validé au plan diagnostique, les dosages de testostérone libre qui sous-estiment constamment la testostérone circulante doivent être proscrits [44].

§ En seconde intention, on peut demander un dosage de la SHBG lorsque la testostéronémie totale est normale, malgré l'hyperandrogénie clinique évidente. Il évalue la portion biodisponible de la testostérone [30].

En cas de surpoids ou d'hyperinsulinisme, la testostérone totale peut être prise en défaut. En effet, ces facteurs vont entraîner une diminution de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, la SHBG, ce qui se traduit par une testostérone totale non augmentée, malgré une augmentation de la production de ce stéroïde. La mesure de la SHBG plasmatique qui permet de calculer un index de « testostérone libre » ou celle de la testostérone biodisponible (qui comprend les fractions libre et liée à l'albumine) ont alors un intérêt [33].

La figure 25 montre les concentrations plasmatiques de testostérone totale, de $\Delta 4$ androstènedione et de DHEAS observées chez des femmes hirsutes en fonction de l'étiologie tumorale ou non de l'hyperandrogénie. Cette étude anglaise [45] retrouvait les concentrations d'androgènes les plus élevées chez les femmes présentant une pathologie tumorale, mais elle mettait surtout en évidence un chevauchement des valeurs entre les deux groupes. La testostérone était le seul androgène élevé chez

l'ensemble des femmes présentant une néoplasie.

En modèle multivarié, la testostérone était le meilleur prédicteur de tumeur parmi ces trois androgènes, mais seule une concentration de testostérone totale supérieure à 2,0 ng/ml permettait, en pratique, de distinguer avec une spécificité de 100% une étiologie tumorale. Cependant, avec ce seuil, la sensibilité n'était que de 41%, ce qui signifie qu'une concentration de testostérone inférieure à 2 ng/ml n'élimine pas une tumeur androgéno-sécrétante.

On constate donc qu'il est difficile de définir un seuil au-delà duquel un cathétérisme des veines ovariennes serait nécessaire. Certains proposent de le réaliser lorsque, en l'absence d'imagerie probante, la testostérone circulante est supérieure à 1,5 ng/ml [45].

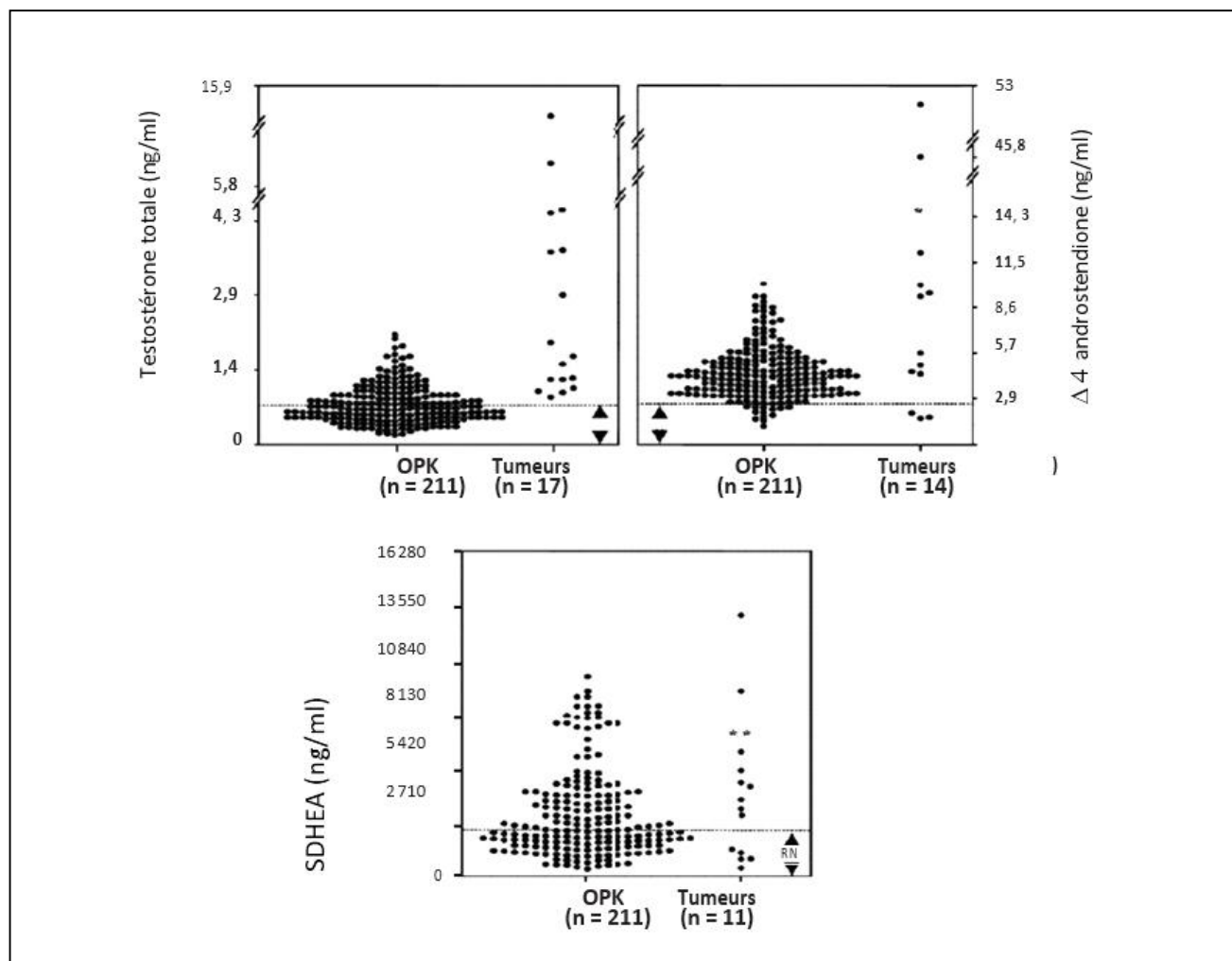


Figure 25 : Concentrations plasmatiques de testostérone totale, de $\Delta 4$ -androstènedione et de sulfate de déhydroépiandrostérone chez 228 femmes présentant un hirsutisme secondaire à une tumeur ovarienne ou surrénalienne ou secondaire à des ovaires polykystiques. L'intervalle entre les flèches indique le rang normal pour le dosage [45].

Dans la série de Sharma NL et al. [24], le taux de testostérone libre était élevé dans 22% des cas (n=50), E. Carmina et al. [23] rapporte que la testostérone totale est l'androgène le plus souvent élevée (70,2%).

Dans notre série l'élévation du taux de testostérone totale $>0,6\text{ng/ml}$ était observée chez 46 patientes soit 50% des cas.

1-2-2. 17-hydroxyprogestérone :

Le dépistage du déficit en 21-hydroxylase repose sur le dosage plasmatique de la 17-OHP, en début de phase folliculaire si la femme ne présente pas de troubles de cycles, le matin entre 8 et 10 heures. Un taux plasmatique de 17-OHP de base inférieur à 2 ng/ml rend le diagnostic peu probable si le dosage est fait le matin en dehors d'une prise d'hydrocortisone ou de corticoïdes. En cas de concentration de base supérieure à 2 ng/ml, un test au Synacthène® immédiat (0,25 mg en intramusculaire ou intraveineuse) doit être réalisé. Lors de ce test, l'augmentation de la 17-OHP au-delà de 10 ng/ml rend le diagnostic très probable ; au-delà de 20 ng/ml, elle affirme quasiment le diagnostic [33].

Pour améliorer l'efficacité du dépistage, une mesure de la 17-OHP après stimulation de la surrénale par l'ACTH (Synacthène® ordinaire, 250 µg) a été proposée depuis plus de deux décennies [46].

Ainsi, si l'objectif du clinicien est d'éliminer ou d'affirmer le diagnostic de déficit en 21 Hydroxylase, le dosage de 17-OHP après stimulation par le Synacthène® (250µg) doit être utilisé [47].

Dans notre étude la 17-OHP après test au synacthène® était > 10 ng/ml chez 7 patientes soit 7,6% des cas.

En cas de 17-OHP supérieure à 5 ng/mL de base ou supérieure à 10 ng/mL après test au synacthène®, une étude génétique doit rechercher spécifiquement la ou les mutations dont la patiente est porteuse. En présence d'une mutation sévère, il est nécessaire de rechercher une mutation chez le conjoint avant une grossesse. Ainsi, on pourra prévoir le risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique et mettre en place une prise en charge adaptée pour éviter la virilisation anténatale d'un fœtus de sexe féminin et un syndrome de perte de sel à la naissance [48].

1-2-3. D4 Androstèndione :

Chez la femme adulte, le clinicien peut avoir recours au dosage sérique de la Δ^4 - Androstèndione, en complément à d'autres paramètres tels que le SDHEA, la testostérone totale et libre, et ce, pour le diagnostic des hyperandrogénies, des hirsutismes et des phénomènes de virilisation [49].

Chez la femme hirsute, le diagnostic étiologique passe par le dosage de la testostérone et la Δ^4 -androstèndione (au début de la phase folliculaire) [49].

Le dosage de la Δ^4 - androstènedione, produite par l'ovaire et la surrénale, peut être réalisé dans un laboratoire spécialisé ayant établi des valeurs fiables de référence. Elle peut être élevée isolément sans augmentation de la testostéronémie totale en cas de SOPMK [30].

Une élévation des androgènes prédominant sur la 4-androstènedione s'observe aussi bien dans un syndrome des ovaires polykystiques que dans un déficit en 21-hydroxylase [33].

1-2-4. Déhydroépiandrosterone sulfate :

Le dosage du DHEAS permet d'explorer la production surrénalienne d'androgènes mais sans orientation diagnostique certaine. Il est fortement augmenté en cas de tumeurs surrénaliennes (>600 mg/dL ou >16 mmol/L) mais la testostéronémie totale est également élevée dans ce cas. Il peut être par ailleurs un bon outil de recherche de prise de corticoïdes qui auraient pu fausser les résultats des dosages sanguins (le taux de DHEAS est alors effondré) [41].

Dans notre série elle était supérieur à $500 \mu\text{g/dl}$ chez 6 patiente soit 6,5% des cas.

1-2-5. Cortisol libre urinaire, freinage minute :

En cas de suspicion d'un syndrome d'hypercorticisme (syndrome de Cushing), et devant une hyperandrogénie clinique importante sans élévation franche des androgènes circulants, on réalise l'un et/ou l'autre des examens suivants [50] :

Ø 2 à 3 mesures du cortisol libre urinaire des 24 heures avec créatininurie. Dans notre série la CLU était augmentée chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

Ø un freinage minute (dexaméthasone 1 mg per os à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin, et/ou du cortisol salivaire avec envoi dans un laboratoire spécialisé).

Dans notre étude, on note une absence de freinage chez 6 patientes, soit 6,5% des cas.

1-2-6. Prolactine :

La prolactinémie doit être mesurée devant tout trouble du cycle menstruel, la pose d'un cathéter 20 minutes avant le prélèvement n'est plus nécessaire [50]. Elle était > 29,93 ng/ml chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

2. Bilans morphologiques :

Ø En cas d'anomalies faisant suspecter une origine tumorale, une échographie pelvienne, une IRM du pelvis et un scanner des surrénales sont indispensables pour rechercher une masse ovarienne ou surrénalienne. En cas d'absence d'anomalie à l'imagerie, un cathétérisme simultané des veines ovariennes, surrénaliennes et d'une veine périphérique est parfois proposé pour différencier une tumeur ovarienne ou surrénalienne d'une hyperthécose, mais il est de moins en moins réalisé au vu des progrès de l'imagerie. Dans le cas de symptômes moins francs, d'apparition à l'adolescence et d'évolution lente ou nulle, une échographie pelvienne en début de phase folliculaire suffit pour permettre un compte des follicules antraux à la recherche d'un SOPMK [30].

Ø Une proposition d'arbre d'orientation étiologique est présentée sur la figure 28. Les critères échographiques d'ovaires micropolykystiques (plus de 12 follicules de 2 à 9mm sur les ovaires et/ou augmentation du volume > 10 ml) étaient présents chez 34 de nos patientes. Il est également accepté maintenant par la plupart des auteurs que des femmes ayant le SOPMK puisse avoir un aspect d'OPK à l'échographie sans aucun signe d'excès d'androgènes, mais avec en revanche des indices de dysfonction ovarienne [54].

V. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPERANDROGENIE :

V-1. Démarche diagnostique devant une élévation de testostérone :

Lorsque la testostérone est deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, il est recommandé de prescrire un dosage de DHEAS. La DHEAS est principalement d'origine corticosurrénalienne chez la femme. Ainsi, une concentration de DHEAS supérieure à 600 ug/dl permet de retenir le diagnostic de corticosurrénalome sécrétant des androgènes (souvent associé à un hypercorticisme) et de demander rapidement un scanner abdominal [51]. Si la DHEAS est normale, le diagnostic peut hésiter entre une hyperthécose ovarienne, habituellement associée à un contexte d'insulinorésistance et une tumeur ovarienne sécrétant des androgènes. Dans les deux cas, l'élévation de la testostérone est dépendante de LH et freine sous agoniste de Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), estroprogestatif ou CPA [52].

L'élévation de la testostérone est plus rarement associée à une forte élévation de la SHBG qui peut être la conséquence de la prise de médicaments à effet estrogénique (tamoxifène, raloxifène, Op'DDD), ou d'une hyperthyroïdie voire d'une pathologie hépatique en particulier l'hypertension portale avec cirrhose primitive.

Si la testostérone est simplement au-dessus des valeurs normales, le diagnostic le plus probable est le syndrome des ovaires polykystiques. Mais, une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase doit être recherchée (dosage de la 17-OHP).

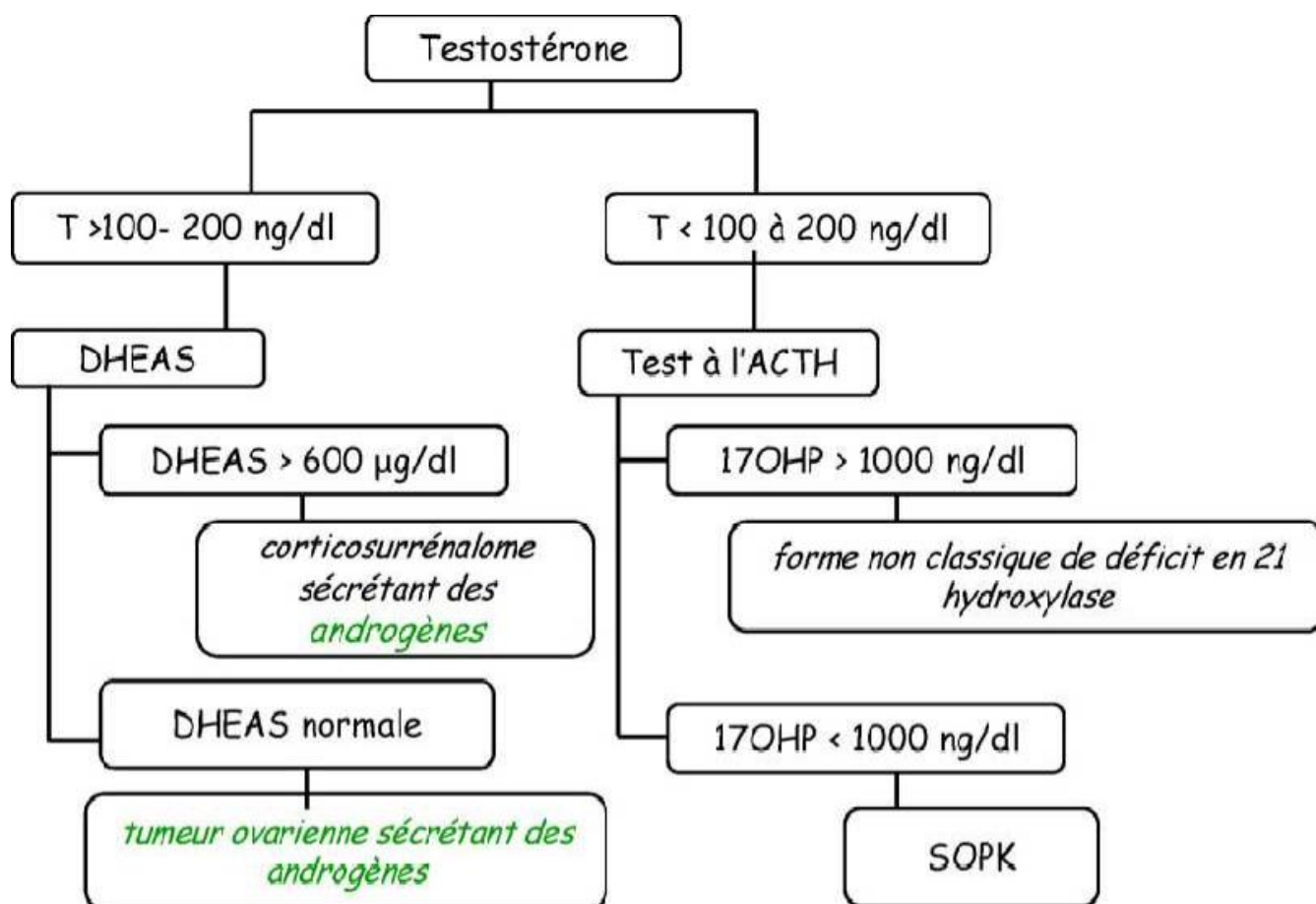


Figure 26 : Arbre décisionnel : Conduite à tenir devant une élévation de la testostérone totale [51]

V-2. Démarche diagnostique devant une concentration normale de testostérone :

Un taux de testostérone normal en cas de symptômes évidents d'hyperandrogénie clinique évidente (hirsutisme, acné séborrhéique) doit être interprété avec prudence (Figure 27).

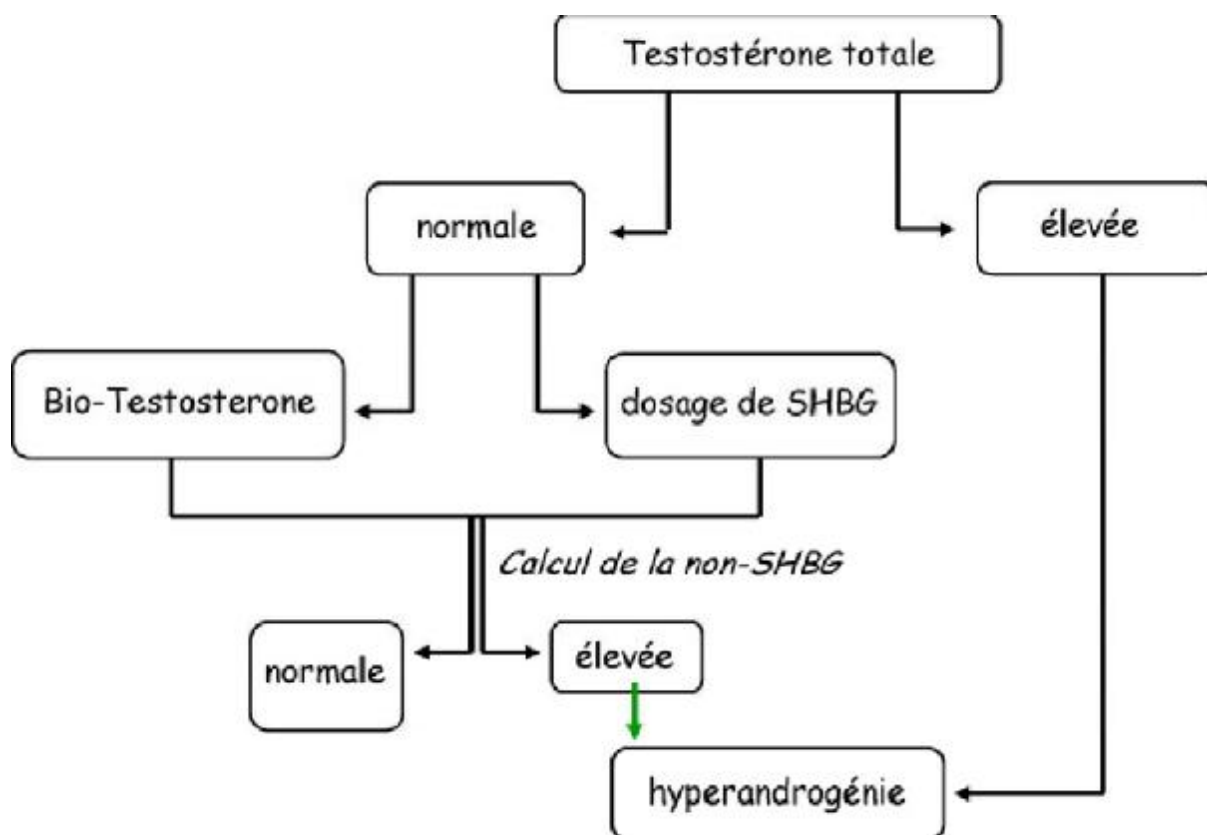


Figure 27 : Arbre décisionnel devant un taux de testostérone normal [53]

Les conditions du dosage doivent être considérées, en vérifiant la période du cycle en fonction du retour des règles après la date du dosage, l'absence de prise d'hormones thyroïdiennes (ou analogues type Tiratricol) ou de médicaments à effet estrogène qui peuvent augmenter la concentration de la protéine porteuse SHBG (anticonvulsivants de type Valproate de sodium) [53].

En cas de doute pour un SOMP (cycles irréguliers avec hirsutisme sévère), il est recommandé de refaire le dosage ou de choisir un dosage optionnel.

Dosages optionnels :

- Ø SHBG est habituellement diminuée en cas de surpoids, de syndrome métabolique ou dans un contexte familial de diabète. Elle permet de corriger l'interprétation de la testostérone totale et permet le calcul de la testostérone libre et biodisponible (non liée à la SHBG) ;
- Ø $\Delta 4$ -androstenedione n'a pas fait l'objet d'une étude comparative avec la testostérone, mais les dissociations existent, avec élévation isolée de la $\Delta 4$ -androstenedione sans élévation de la testostérone notamment en cas de baisse de la SHBG ;
- Ø 17-OHP pour ne pas méconnaître une forme non classique de déficit en 21 hydroxylase (voir Figure 26).

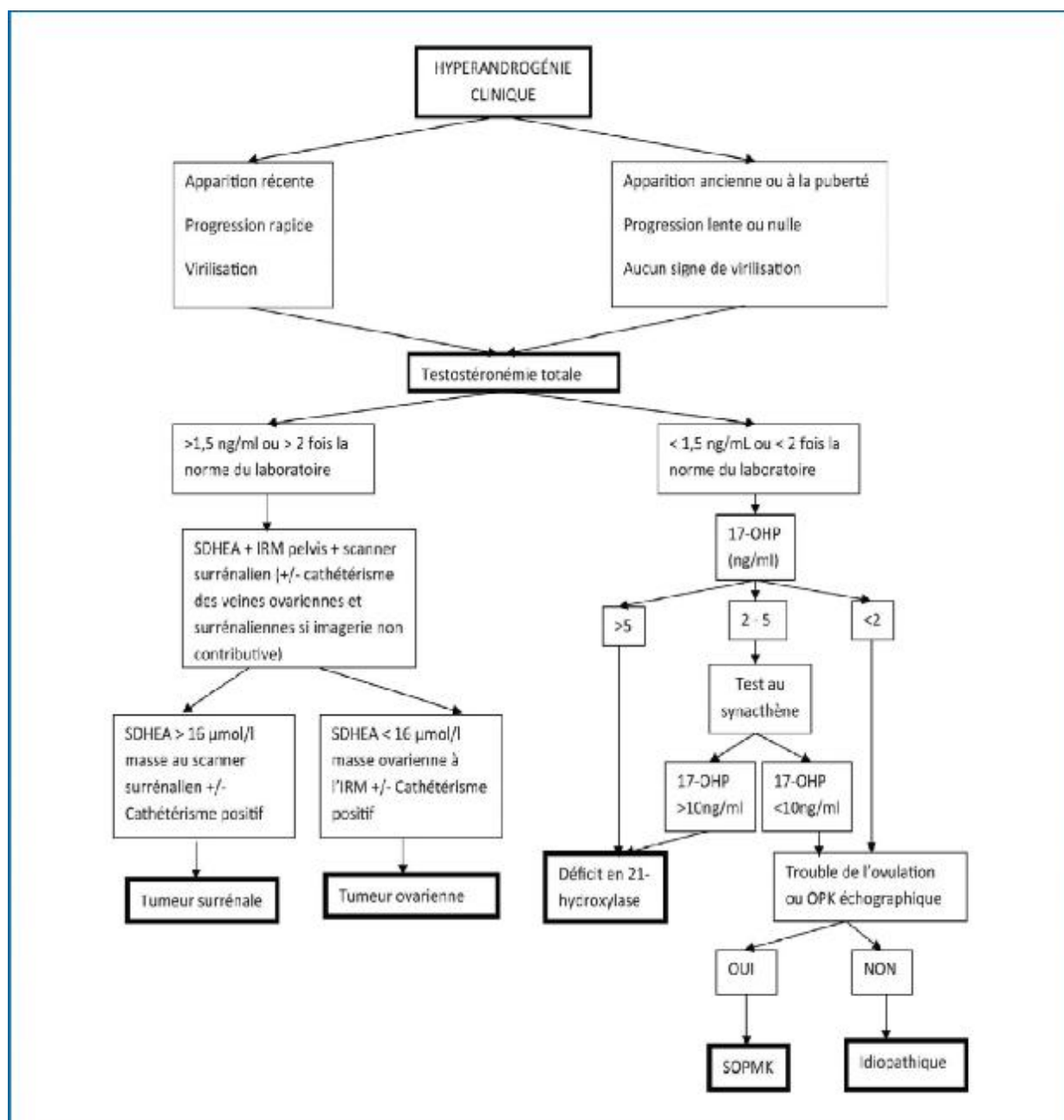


Figure 28 : Orientation étiologique devant une hyperandrogénie [41]

Selon le consensus de la société espagnole d'hyperandrogénie et SOMP, la démarche diagnostique devant une hyperandrogénie est résumée dans la figure 29 [3].

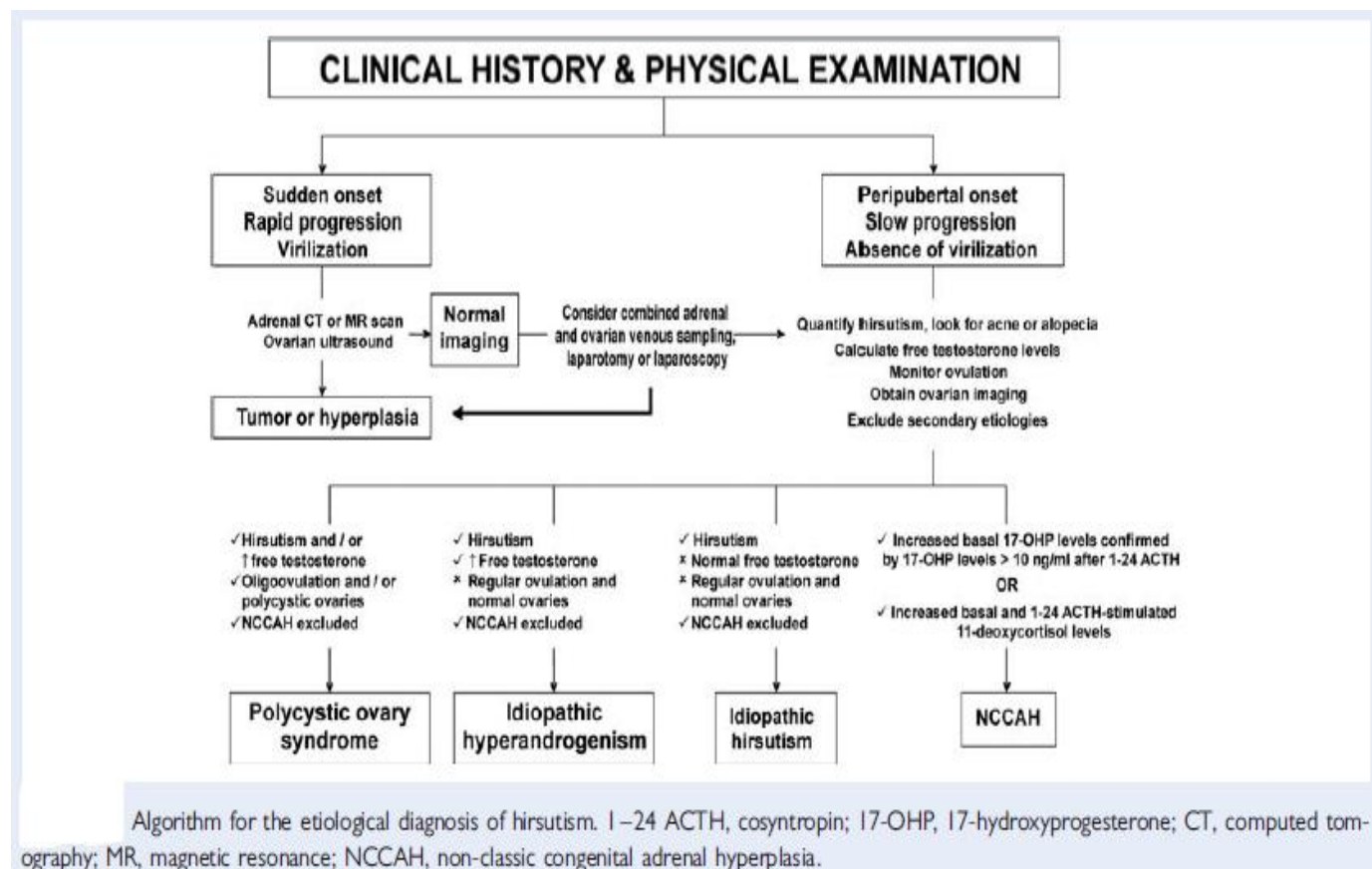


Figure 29 : Démarche diagnostic devant une hyperandrogénie selon le consensus de la société espagnole de l'hyperandrogénie et SOMP [3]

VI. ETIOLOGIES :

Les hyperandrogénies peuvent être de différentes origines chez la femme : ovarienne, surrénalienne, iatrogène ou idiopathique. La fréquence des différentes causes d'hirsutisme, ou hyperandrogénie clinique, a été évaluée en 2012 dans une méta-analyse de cinq études publiées entre 2004 et 2008. Le SOPMK est de loin la cause la plus fréquente, observée dans 71 % des cas, viennent ensuite l'hyperplasie congénitale des surrénales (3 à 10 %), l'hirsutisme idiopathique (10 %) et les causes tumorales dans 0,3 % des cas [3].

1. CAUSES OVARIENNES :

1-1. Tumeurs ovariennes :

En cas de cause tumorale, les signes cliniques d'hyperandrogénie sont au premier plan, d'apparition récente, rapidement progressifs avec des symptômes de virilisation pouvant être importants. Il existe souvent une aménorrhée associée ainsi que, parfois, un syndrome tumoral avec pesanteur pelvienne, distension abdominale, signes de compression, ascite, perte pondérale.

Chez la femme ménopausée, des métrorragies, secondaires à l'hyperplasie endométriale due à la conversion périphérique des androgènes en estrogènes, peuvent être le signe d'appel. Une concentration en testostérone supérieure à 1,5 ng/mL (ou 2 fois supérieure à la norme du laboratoire) doit faire évoquer ce diagnostic. L'échographie et l'IRM pelvienne mettent fréquemment en évidence une image ovarienne à composante mixte. En cas d'imagerie négative, un cathétérisme des veines ovariennes doit être discuté. Le diagnostic différentiel est l'hyperthécose (souvent définie comme une forme sévère de SOPMK) [39]. Chez l'adolescente, il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes. Les tumeurs ovariennes virilisantes sont classées histologiquement en trois entités : les tumeurs non germinales, germinales et non endocrines.

1-1-1. Tumeurs non germinales :

1-1-1-1. Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig :

Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig sont les tumeurs virilisantes les plus fréquentes, mais ne représentent que 0,5 % des tumeurs ovariennes [55,56]. Elles sont également appelées arrhénoblastomes ou androblastomes, leur structure histologique de type testiculaire. Elles touchent principalement la femme jeune entre 20 et 40 ans mais peuvent se rencontrer chez l'enfant ou la femme plus âgée.

Les tumeurs à cellules de Leydig sont très rares [55]. Elles touchent la femme après la ménopause. Elles sont généralement unilatérales, de taille inférieure à 6 cm et considérées comme bénignes.

1-1-1-2. Tumeurs à cellules lipidiques :

Les tumeurs à cellules lipidiques ou stéroïdiennes se voient plus fréquemment avant la ménopause et sont androgéniques dans 75 % des cas. Elles ont un potentiel de malignité d'environ 20 %, étroitement corrélé à la taille de la tumeur (pronostic défavorable si taille > 7cm) [30].

1-1-1-3. Tumeurs granulothécales

Les tumeurs granulothécales produisent essentiellement des estrogènes, cependant, dans moins de 10 % des cas, elles peuvent être androgénosécrétantes [55,57].

1-1-2. Tumeurs germinales :

Le gonadoblastome se développe à partir de gonades dysgénésiques, chez des patientes ayant un chromosome Y dans leur caryotype (46, XY ; 45, X0/XY, étant les plus fréquemment retrouvés) [58]. Sa fréquence, rapportée chez les

patientes avec syndrome de Turner et présence de matériel Y, est de 7 et 30 % en fonction des séries [58]. La tumeur peut être découverte dans l'enfance ou à l'âge adulte. Dans la plupart des cas, le phénotype est féminin associé à une virilisation de degré variable, en général modérée, mais souvent accompagnée d'une hypertrophie clitoridienne. La malignité du gonadoblastome est liée à son association fréquente à des tumeurs germinales dont le dysgerminome dans 50% des cas. La haute autorité de santé française préconise une gonadectomie préventive chez les patientes ayant du matériel provenant du chromosome Y. Une surveillance échographique régulière est nécessaire en cas de refus de la gonadectomie [58].

Le dysgerminome représente 1 % des cancers ovariens. Il survient le plus souvent chez la femme jeune, avant l'âge de 35 ans, et il est découvert devant la présence d'une masse abdomino-pelvienne douloureuse, de croissance rapide. Chez la femme enceinte, le dysgerminome est l'une des deux tumeurs malignes de l'ovaire les plus fréquemment observées. Ces tumeurs, initialement unilatérales, ont tendance à atteindre l'ovaire controlatéral et à s'étendre par voie lymphophile. Lorsqu'il existe un désir de grossesse et que la tumeur est limitée, le traitement chirurgical tente d'être conservateur en y associant une radiothérapie.

Ces tumeurs sont en effet très radiosensibles, leur conférant un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 80 %. S'il n'y a pas de désir de grossesse, une hystérectomie avec annexectomie bilatérale est pratiquée en association à la radiothérapie.

1-1-3. Tumeurs non endocrines

Les tumeurs à stroma fonctionnel sont plus fréquemment responsables de manifestations estrogéniques. Elles peuvent également entraîner une sécrétion androgénique. Ces tumeurs ne sont pas sécrétantes par elles-mêmes mais par

l'activité réactionnelle du stroma ovarien péritumoral [55]. Les thécomes sont des tumeurs bénignes rares survenant principalement en post ménopause. Dans la plupart des cas, ils sont estrogénosécrétants et une sécrétion androgénique n'est retrouvée qu'à titre exceptionnel. Ces tumeurs sont habituellement considérées comme bénignes et d'excellent pronostic, même si des thécomes malins ont été exceptionnellement décrits. Cependant, un adénocarcinome endométrial peut y être associé, justifiant la réalisation systématique d'une échographie et d'une biopsie d'endomètre.

1-2. Hyperthécose ovarienne :

Elle est caractérisée par une hypertrophie du stroma ovarien et de la thèque à l'origine de l'hypersécrétion d'androgènes. L'hyperandrogénie apparaît après la puberté, elle est très sévère et peut mimer un tableau tumoral. Mais dans un contexte de maladie ancienne et stable, et devant la normalité des examens d'imagerie, le diagnostic de tumeur est peu probable. En cas de doute, un cathétérisme des veines ovariennes peut être envisagé afin de mettre en évidence une sécrétion d'androgènes bilatérale. Cette hyperthécose est souvent associée à un hyperinsulinisme important et à un acanthosis nigricans qu'il faut rechercher. Cette entité est nommée Hyper Androgenism Insulino Resistance And Acanthosis Nigricans (HAIRAN) dans les pays anglo-saxons. A la ménopause, sous l'effet de la défreination des gonadotrophines et en particulier de la LH, la thèque est hyperstimulée et peut conduire à un tableau d'hyperandrogénie clinique par hyperthécose ovarienne [59,60], très souvent dans un contexte d'hyperinsulinisme avec ou sans diabète de type 2 associé.

1-3. Syndrome des ovaires polymicrokystiques :

Le SOPMK affecte une femme sur 15 dans le monde [61]. Il est la cause de 71 à 86 % des hirsutismes, en fonction des séries [18]. Il est donc environ quatre fois sur cinq la cause d'hyperandrogénie.

1-3-1. Physiopathologie :

Le SOPMK résulte de l'accumulation de plusieurs événements modifiant la résistance à l'insuline dont les implications précises sont encore méconnues dans un contexte génétique et épigénétique favorisant.

Ainsi, il existe une susceptibilité intra-ovarienne individuelle responsable de l'évolution vers des ovaires polykystiques sous l'influence de l'augmentation de la résistance à l'insuline physiologique au moment de la puberté. Cette susceptibilité dépend par ailleurs d'une prédisposition génétique qui implique probablement la surrénale avec une réponse exagérée aux stimuli responsable d'une sécrétion relative excessive d'androgènes. Les mécanismes épigénétiques sont ceux de l'exposition intra-utérine à des facteurs maternels de résistance à l'insuline (diabète gestationnel, obésité, SOMPK) conduisant à des nouveaux nés de petit poids [62].

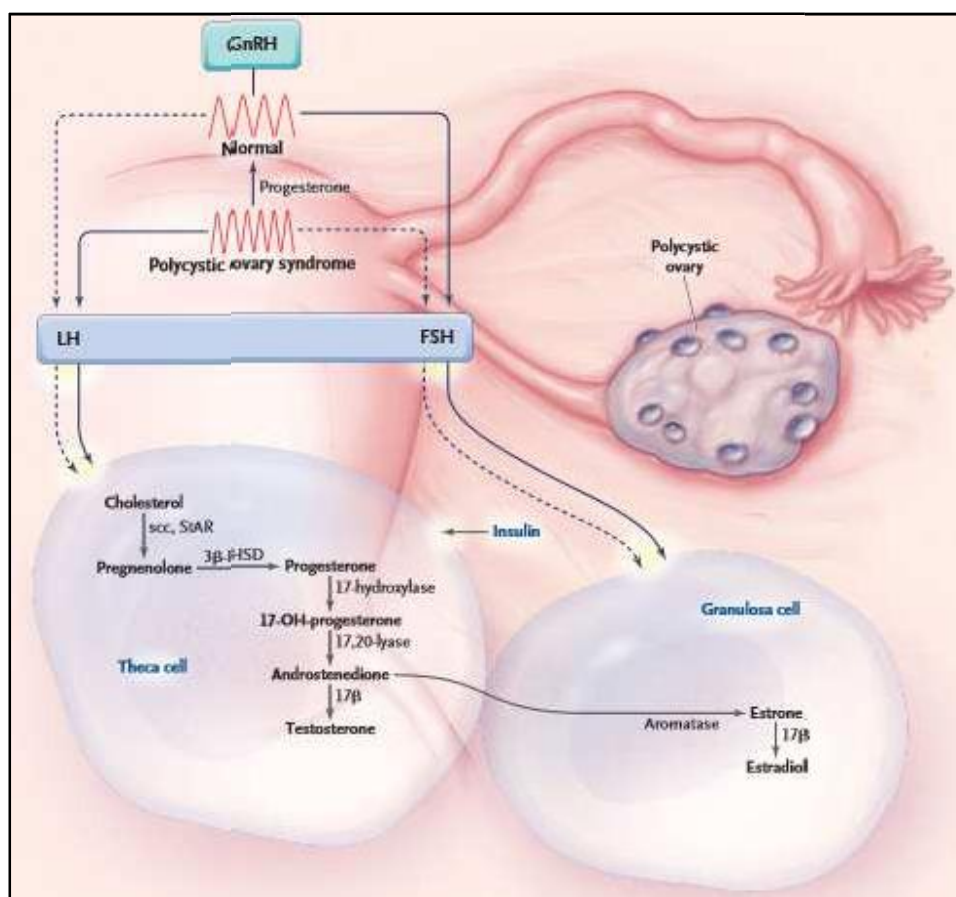


Figure 30 : Rôle de l'insuline, axe hypothalamo-hypophysaire et ovarien [62]

Dans le SOPMK, il existe une augmentation de la pulsatilité de la GnRH responsable d'une augmentation de la pulsatilité des hormones ovariennes LH et FSH. Cette modification de la fréquence des impulsions de la GnRH pourrait être due à une anomalie intrinsèque dans le générateur des impulsions de la GnRH ou au taux faible de progestérone du fait de l'anovulation chronique [62]. Ce phénomène conduit à la synthèse d'androgènes ovariens au sein des cellules de la thèque dont l'activité de conversion des précurseurs va être plus efficace et entraîner une production accrue en progestérone, androstènedione et en testostérone. Les cellules ovariennes de la granulosa vont transformer l'androstènedione en œstradiol grâce à une aromatasase.

L'insuline joue un rôle dans la pathogenèse de l'hyperandrogénie à la fois indirect et direct. D'une part elle agit en synergie avec la LH pour induire la production d'androgènes ovariens, elle active la production des androgènes surrénaliens et modifie la régulation de la concentration des gonadotrophines au niveau hypothalamo-hypophysaire. D'autre part elle inhibe la synthèse hépatique de la SHBG. La SHBG est une hormone circulante qui va transporter la testostérone libre et qui est un cofacteur nécessaire à l'absorption cellulaire de la testostérone. L'hyperinsulinisme du SOPMK va donc augmenter la circulation de testostérone libre. Par ailleurs l'augmentation de la glycémie diminue la sécrétion hépatique d'SHBG. Ainsi, un taux faible de SHBG est un marqueur fort et indépendant du risque accru de diabète de type II chez la femme [63]. De nombreux facteurs autocrines, endocrines et paracrines modulent l'effet de la LH et de l'insuline.

La résistance à l'insuline se manifeste donc de façon hétérogène selon les tissus. Ainsi les tissus squelettiques, musculaires sont très résistants tandis que les tissus ovariens et surrénaliens sont très sensibles [61]. Les mécanismes précis de la résistance à l'insuline sont encore peu clairs mais ils impliquent probablement des

anomalies des récepteurs à l'insuline, une altération de la lipolyse adipocytaire, une diminution des transporteurs du glucose dans les adipocytes, un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques [64].

Le SOPMK est caractérisé par un trouble de la folliculogénèse avec d'une part une augmentation du nombre et de l'activité des follicules en croissance et d'autre part des anomalies de la sélection- dominance (follicular arrest) [65].

Le stock de follicules primordiaux, déterminé génétiquement est normal mais la cohorte de follicules recrutables est plus importante. Ce phénomène est lié à l'hypersécrétion d'androgènes par la cellule thécale sous l'influence conjointe de la LH et de l'insuline [65].

Les ovaires polykystiques contiennent deux à trois fois plus de follicules en croissance issus du pool de follicules quiescents, à tous les stades de la folliculogénèse et sont responsables d'une sécrétion excessive en androgènes. Il existe une promotion de la folliculogénèse via les androgènes ovariens concernant tous les petits follicules jusqu'au stade de 5 mm. De façon inconstante, il va se produire une inhibition des mécanismes de sélection et de progression des petits follicules conduisant par conséquent à l'arrêt de leur maturation ainsi qu'à leur accumulation. Au niveau de la granulosa, les follicules vont acquérir prématurément des récepteurs à la LH (sur des follicules de 5 à 8 mm versus 10-12 mm dans l'ovaire normal). Cette sensibilité prématurée à la LH stimule la production d'œstradiol et fait courir le risque d'une lutéinisation précoce des follicules avec altération de la qualité ovocytaire. L'effet de la FSH peut être insuffisant avec une absence d'augmentation inter-cyclique nécessaire au recrutement folliculaire.

Ce phénomène serait secondaire à un défaut de sécrétion hypophysaire en GnRH ainsi qu'à une résistance relative des follicules aux effets de la FSH. Enfin, on retrouve une augmentation du taux de l'hormone anti- müllerienne (AMH) qui

a un effet inhibiteur sur le recrutement des follicules primordiaux et qui diminue la sensibilité des follicules à la FSH [61].

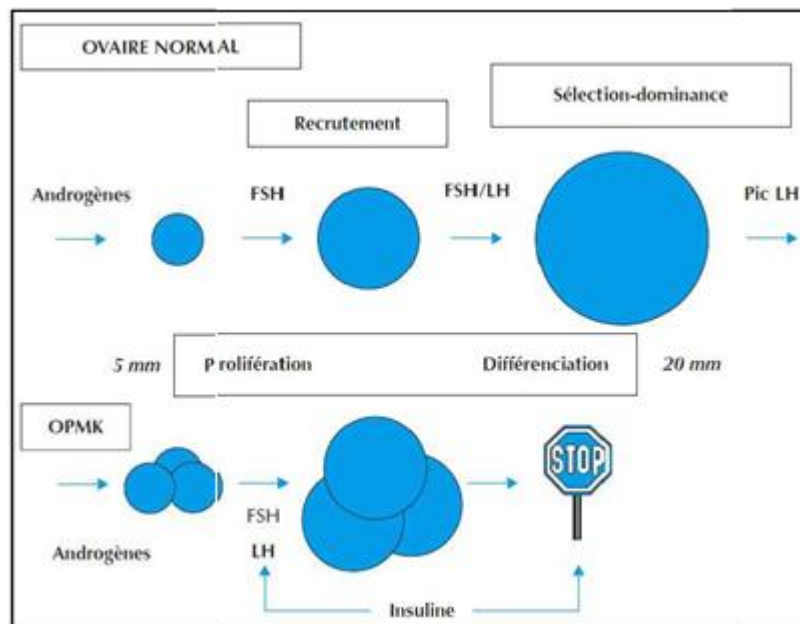


Figure 31 : Les troubles de sélection-dominance dans le SOPMK [65]

1-3-2. Diagnostic :

Le diagnostic du SOPMK est posé selon les critères de Rotterdam (Tableau 7) [66]. Il repose sur la présence de deux des trois critères suivants : hyperandrogénie clinique et/ou biologique, trouble du cycle et aspect d'ovaires polymicrokystiques à l'échographie (figure 32). Les diagnostics différentiels doivent avoir été préalablement recherchés et éliminés. Les androgènes plasmatiques ne sont pas toujours élevés et ne sont donc pas nécessaires au diagnostic du SOPMK. L'AMH, dont le taux plasmatique est très souvent élevé dans ce syndrome, pourrait devenir une aide au diagnostic, surtout en cas de comptage folliculaire non réalisable ou ininterprétable [35].

Ainsi l'AMH pourrait permettre de diagnostiquer le SOPMK chez des patientes considérées jusqu'alors comme ayant un hirsutisme idiopathique. Cependant, il n'y a pas encore de consensus quant au seuil diagnostique et à la méthode de dosage qu'il convient d'utiliser.

Tableau 7 : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, selon le consensus de Rotterdam [66]

La présence de 2 critères parmi les 3 suivants permet de retenir le diagnostic :

- trouble du cycle : cycle long (> 35 j), oligospanioménorrhée, aménorrhée ;
- hyperandrogénie :
 - clinique : hirsutisme, acné, alopecie,
 - et/ou biologique;

- aspect d'ovaires polymicrokystiques en échographie pelvienne : Volume augmenté (> 10 mL) et/ou plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires.

Après élimination des diagnostics différentiels :

- bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive ;
- hyperprolactinémie ;
- anovulation hypothalamo-hypophysaire ;
- tumeurs ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétantes. ...

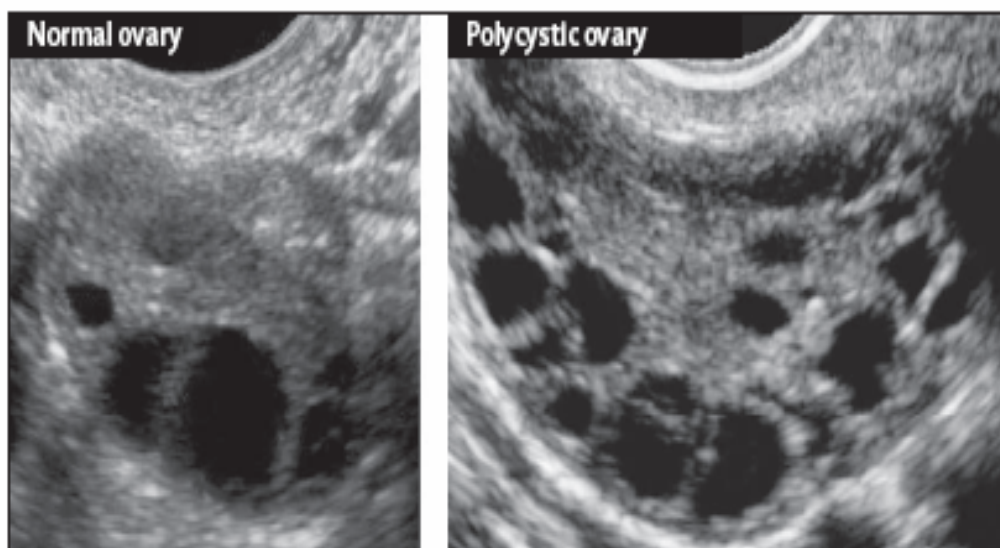


Figure 32 : Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques par voie endovaginale [66].

Le diagnostic de SOPMK est important car les patientes ont souvent un syndrome métabolique associé (Tableau 8) [29] qui doit être pris en charge le plus rapidement possible. De plus, des troubles de l'ovulation et de la fertilité peuvent exister et il est important que les patientes en soient informées (figure33).

Dans la série de E. Carmina et al. [23], le SOMPK a été diagnostiqué chez 685 patientes (72,1%). Parmi ceux-ci, 538 (56,6% du nombre total de patientes) étaient anovulatoires et ont été considérées comme d'être affectées par le SOMPK classique (NIH Critères), tandis que 147 (15,5% du nombre total de patientes) étaient ovulatoire et ont été considérés comme affectés par SOMPK ovulatoire léger. Selon M. Parlak [22], le SOPMK est la raison la plus fréquente de l'hirsutisme avec irrégularité menstruelle, 100 patientes (57,4%) du groupe 2 avaient un SOPMK. Dans notre série, on a retrouvé des résultats semblables avec ceux de la littérature soit 41,3% des cas.

Dans notre étude, un syndrome métabolique associé à une hyperandrogénie était présent chez 12 patientes soit 13% des cas

Tableau 8 : Définition du syndrome métabolique selon différents auteurs [29]

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATPIII (2001)	AACE (2003)	AHA/NHLBI (2004)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
Insulino-résistance	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée ou diminution sensibilité à l'insuline ou DT2	Insulinémie plasmatique > 75 ^{ème} percentile	Non nécessaire	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale anormalement élevée	Non nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire
Obésité	IMC > 30 Rapport T/H : H>0,9 F>0,85	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	Tour de taille (européens) : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm
Bilan lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H≤ 0,90 mmol/l F≤ 1 mmol/l	TG ≥ 2 mmol/l HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l		TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement hypolipémiant en cours HDL : H< 1,03 mmol/l F< 1,29 mmol/l		TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l
Glycémie	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée ou DT2	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l (inclus DT2)	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée (pas de DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l ou traitement hypoglycémiant	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l (inclus DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l
Pression artérielle	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg ou traitement anti-HTA	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg		PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours		PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
Autre	Micro-albuminurie	–	–	–	–	–	–
Critères de diagnostic	Résistance à l'insuline + 2 autres critères		3 critères sur 5	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale	3 critères	Tour de taille élevé + 2 autres critères	3 critères sur 5

1-3-3. Risques et complications liés au SOPMK :

▼ Infertilité :

Le SOPMK s'accompagne d'infertilité par anovulation dans 20 à 74 % des cas, l'infertilité est liée à la dysovulation [67].

Dans le SOPMK l'anovulation s'accompagne le plus souvent (mais pas constamment) d'irrégularité menstruelle [68].

▼ Obésité :

Sa prévalence est plus importante dans le SOPMK et elle induit des échecs ou des retards de réponse aux traitements de l'infertilité comme le citrate de clomifène [69, 70], les gonadotrophines [71, 72] et le drilling ovarien [73].

L'excès de graisse viscérale, reflété par un tour de taille élevé (> 88 cm) ou par l'élévation du rapport taille sur hanche, s'associe à l'hyperandrogénie, à l'insulinorésistance, à l'intolérance au glucose et à la dyslipidémie [74].

▼ Fausses couches spontanées :

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées :

- l'élévation des taux de LH pourrait être délétère [75]. De plus, sa suppression par un analogue de la GnRH semble diminuer le taux des fausses couches spontanées [76] ;
- une altération de la qualité de l'endomètre rendu impropre à la nidation pourrait être liée à l'imprégnation androgénique [77] et/ou à l'hyperinsulinisme [78] ;
- l'insulino-résistance induirait un phénomène de thrombophilie acquise [79].

✓ Risques obstétricaux :

Une méta-analyse souligne un taux élevé de complications obstétricales : diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, prééclampsie et prématurité [80].

✓ Risques métaboliques et cardiovasculaires :

L'incidence du syndrome métabolique est plus importante chez les femmes souffrant de SOPMK [81].

La survenue de ces facteurs de risque cardio-vasculaires est augmentée dans le SOPMK et ce quel que soit le poids des patientes. L'obésité amplifie l'incidence et la sévérité de ces symptômes [68].

✓ Syndrome d'apnée du sommeil :

Des études récentes montrent que la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil serait plus forte chez les patientes atteintes du SOPMK que ce que ne le laisserait prévoir l'obésité [86].

✓ Risque de cancer :

Il apparaît que les femmes avec SOPMK ont plus de chances de développer un cancer de l'endomètre. Ces cancers seraient bien différenciés avec un bon pronostic. Néanmoins, le SOPMK ne serait pas un facteur de risque de cancer du sein ou de l'ovaire [68].

✓ Impact sur la qualité de vie :

Les femmes souffrant de SOPMK sont plus à risque de troubles psychologiques et comportementaux que la population générale. En effet ces patientes seraient plus touchées par l'anxiété, la dépression, les troubles alimentaires, les troubles de la satisfaction sexuelle et de l'image corporelle. [82, 83, 84].

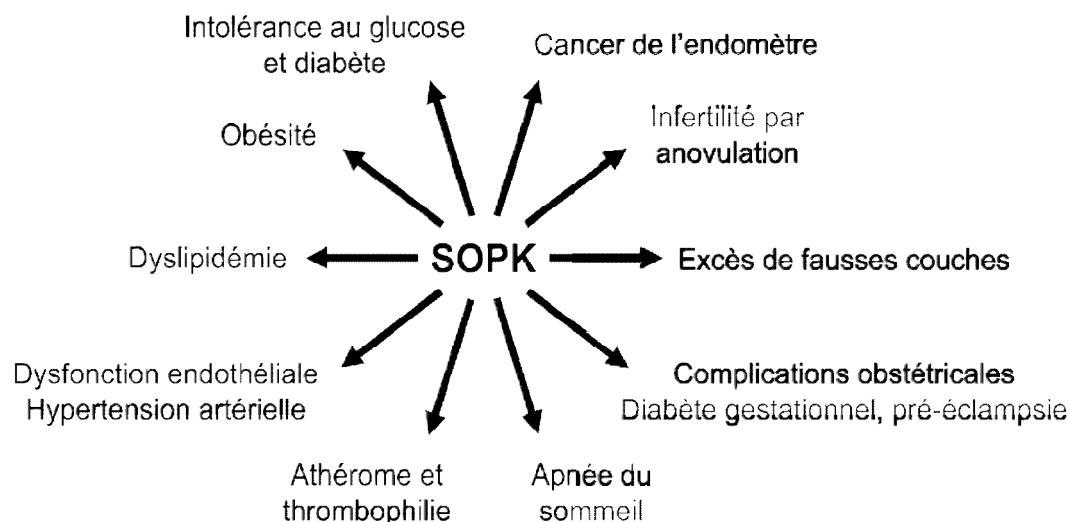


Figure 33 : Ensemble des symptômes associés au SOPMK [66]

2. CAUSES SURRENALIENNES :

2-1. Tumeurs virilisantes surrénaliennes :

Elles sont rarissimes, souvent malignes, et suspectées devant des signes cliniques d'hyperandrogénie d'apparition rapide et récente et/ou d'hypercorticisme avec des valeurs très élevées de DHEAS et de testostérone ($> 1,5$ ng/mL). Il s'agit, le plus souvent, de corticosurrénalomes dont la prévalence est de deux nouveaux cas pour un million de sujets par an [30]. Les adénomes surrénaliens bénins sécrétant sont rares. Le scanner des surrénales devra confirmer le diagnostic, éventuellement complété par l'IRM pour l'étude de la vascularisation de la tumeur.

Dans la série de E. C armina et al. [23], deux patientes présentaient des tumeurs androgenosécrétantes, une patiente avait un carcinome ovarien petit T sécrétant ; l'autre patiente avait une tumeur androgenosécrétante surrénalienne. Les deux patientes ont été opérées, et le diagnostic a été confirmé par histopathologie.

2-2. Syndrome de Cushing :

Devant un hirsutisme, même modéré, et une oligospanioménorrhée, il faut toujours rechercher des signes orientant vers un syndrome de Cushing- ACTH dépendant (maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH). En effet, l'ACTH en stimulant la zone réticulée de la surrénale peut être à l'origine d'une hypersécrétion d'androgènes. On s'attardera donc à repérer une discrète érythrose faciale, une répartition facio-tronculaire des graisses avec comblement des creux sus-claviculaires, la présence de vergetures pourpres de l'abdomen, la susceptibilité aux ecchymoses, une prise pondérale ou des cheveux secs et fins. S'il existe un signe évocateur, un cortisol libre urinaire des 24 heures doit être facilement prescrit, associé au dosage répété à 2 ou 3 reprises de la créatininurie des 24 heures pour s'assurer de la qualité du recueil urinaire. Un taux supérieur à 300 mg/j est quasi pathognomonique. Entre 60 et 300 mg/j, un test de freinage minute par la dexaméthasone est indispensable [55 ,85]. D'après la haute autorité de santé (2008), le dépistage peut également être proposé d'emblée par un freinage minute par la dexaméthasone (1 mg per os à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin) ou par un dosage répété à deux ou trois reprises du cortisol salivaire nocturne (minuit) dans un laboratoire spécialisé [50].

Mais l'association hypercorticisme et hyperandrogénie doit faire évoquer, en premier lieu, un corticosurrénalome et un scanner des surrénales est nécessaire.

Dans notre série un syndrome de cushing était diagnostiqué chez 5 patientes (5,4%).

2-3. Hyperplasie congénitale des surrénales :

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). Le déficit en 11 β -hydroxylase est extrêmement rare et un seul cas de forme tardive de déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase a été confirmé [87,88].

Le déficit en 21-hydroxylase est une maladie génétique autosomique récessive. Le gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2) est situé sur le bras court du chromosome 6 au niveau du locus 6p21.3. Selon l'anomalie génique (délétion, recombinaison ou mutation), le déficit sera variable. La détermination du génotype permet ainsi de distinguer les formes dites classiques (ou sévères) qui correspondent à des déficits enzymatiques quasi-complets des formes dites non classiques (ou modérées) qui correspondent, quant à elles, à des déficits partiels [89]. En ralentissant, voire en bloquant la biosynthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, les déficits en 21-hydroxylase vont induire un état d'hyperandrogénie surrénalienne [60,89] (figure 1).

La forme non classique est la plus fréquente avec une incidence de 1/1000 dans une population caucasienne [90] et représente 95 % des enzymopathies surrénaliennes responsables d'une hyperandrogénie.

Dans sa forme complète, chez le nouveau-né de sexe féminin, le déficit en 21-hydroxylase est à l'origine d'un syndrome de perte de sel pouvant mettre en jeu son pronostic vital et d'un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation in utero des organes génitaux externes [60,89]. Cette forme ne pose pas de problème diagnostique, puisque celui-ci est fait très précocement (anténatal ou néonatal, le plus souvent). Par contre, la forme non classique peut s'exprimer par différents symptômes : une pseudo-puberté précoce, une prémature pubarche, un

hirsutisme, des troubles du cycle ou une infertilité. Dans l'enfance, les signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic sont une pilosité pubienne précoce (prémature pubarche), une grande taille, l'accélération de la vitesse de croissance et l'avance de l'âge osseux [91]. L'hirsutisme est le signe clinique principal des formes non classiques. Il apparaît à l'adolescence, suite à l'augmentation des besoins en cortisol [60]. La prévalence des formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase chez les patientes hirsutes est évaluée entre 1,5 et 4 % selon les centres [92,93].

Le diagnostic repose sur le dosage plasmatique de la 17-OHP en phase folliculaire précoce ou sous OP. Il doit être confirmé par la recherche des mutations génétiques (génotypage).

Dans l'étude réalisé par E. Carmina et al [23], l'hyperplasie congénital des surrénales a été diagnostiquée chez 41 patients (4,3%).

Dans la série de M. Parlak et al. [22], 23 malades (13,3%) dans le groupe 3 avaient une hyperplasie congénital des surrénales.

Dans notre série 6 patientes soit 6,5% des cas étaient atteintes du déficit en 21 OH.

3. AUTRES ENDOCRINOPATHIES :

- Une hyperprolactinémie, en stimulant directement la sécrétion des androgènes surrénaliens, peut entraîner une hyperandrogénie, souvent modérée, et est à rechercher de façon systématique, en particulier en cas de trouble du cycle menstruel [32].

Dans notre série elle était retrouvée chez 4 patientes soit 4,4% des cas.

- L'hirsutisme peut également faire partie d'un tableau d'acromégalie, mais il est souvent au deuxième plan. L'hyperinsulinisme associé à l'acromégalie pourrait, en théorie, favoriser l'hyperandrogénie.

4. HYPERANDROGENIES IATROGENES :

Les classes thérapeutiques responsables d'une hyperandrogénie (Tableau 9) sont les traitements androgéniques, même locaux, mais aussi les stéroïdes anabolisants, les progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone, les anticonvulsivants, les analogues de l'ACTH et la METYRAPONE, Le valproate de sodium (Dépakine*) serait capable, par son interférence avec les phénomènes post-génomiques, de reproduire les anomalies fonctionnelles de la thèque retrouvées dans le SOPMK [94].

Tableau 9 : Thérapeutiques responsable d'une hyperandrogénie [94]

Stéroïdes anabolisants androgéniques chez la femme	
Préparations parentérales	Testostérone Propionate de testostérone Énanthate de testostérone Cypionate de testostérone Décanoate de nandrolone Phanylpropionate de nandrolone Énanthate de méthanolone Testostérone dimérique 19-nortestostérone
Préparations orales	Méthyltestostérone Fluoxymestérone Oxymestérone Danazol Stanozolol Oxandrolone Éthylestrénol Noréthandrolone Mestérolone Méthénolone acétate Testostérone undécanoate
Progestatifs desynthèse	Noréthistérone Acétate de noréthistérone Lynestrénol Norgestriénone Norgestrel, lévonorgestrel Diacétate d'éthinodiol Acétate d'équingestanolol Acétate de médroxyprogestérone Lévonorgestrel
Anticonvulsivants Phénothiazines	Phénytoïnes, Phénothiazines, Valproate de sodium
Corticoïdes et analogues de l'ACTH Métyrapone	

L'action virilisante de certaines thérapeutiques s'explique par :

- une activité androgénique intrinsèque : stéroïdes anabolisants, progestatifs de synthèse (notamment les dérivés de la 19norT) ;
- une interaction avec la SHBG : les stéroïdes anabolisants et les progestatifs de synthèse contribuent à augmenter la fraction libre de la T, d'une part en diminuant le taux plasmatique de SHBG par baisse de sa synthèse hépatique (effet androgénique hépatique) et, d'autre part, en déplaçant la T de celle-ci. Par ailleurs, toute médication favorisant le gain de poids et, par voie de conséquence, un hyperinsulinisme par insulino-résistance, induit une baisse du taux de SHBG ;
- une altération fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien : 68% des femmes observant un traitement par le valproate de sodium présentent un authentique SOPMK et seulement 44% de ces femmes présentent des perturbations du cycle menstruel. Ce traitement favoriserait la révélation d'un SOPMK «latent» à la faveur de troubles de la sécrétion de LH et d'un gain de poids, lorsque les doses utilisées sont importantes ;
- Elle peut être expliquée par d'autres mécanismes : hypersécrétion d'androgènes surrénaliens sous l'influence d'analogues de l'ACTH ou de l'hyperprolactinémie secondaire au traitement par phénothiazines.

5. HIRSUTISME IDIOPATHIQUE :

Il correspond à 5 à 15 % des causes d'hyperandrogénie. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Sa définition doit être rigoureuse : persistance de cycles menstruels réguliers et ovulatoires, absence d'hyperandrogénie biologique et de stigmatisme échographique de SOPMK. Dans ces conditions, l'hirsutisme idiopathique est relativement rare, sauf dans quelques ethnies (bassin méditerranéen). Il représenterait 5 à 8 % des patientes consultant pour une hyperpilosité aux États-Unis et en Italie [92,95]. Dans cette situation, les androgènes sont sécrétés en quantité normale, mais, d'une part, l'activité de la 5 α -réductase cutanée pourrait être augmentée (majorant ainsi la production cutanée de DHT dont l'effet androgénique est plus fort, et donc l'effet sur le follicule pileux), d'autre part, l'activité du récepteur aux androgènes pourrait être plus élevée.

Dans la série de E. Carmina et al. [23], 62 (7,6%) avaient des niveaux normaux d'androgènes, les cycles ovulatoires normaux, et les ovaires normaux. Ces patientes ont été considérées comme ayant un hirsutisme idiopathique. Dans notre série 15,2% des cas étaient atteintes d'un hirsutisme idiopathique.

M. Parlak et al. [22], avaient diagnostiqué un hirsutisme idiopathique chez 51 patientes (29,3%). Le SOPMK est la cause la plus fréquente de l'hyperandrogénie chez les femmes en âge de procréer [96].

Ces résultats retrouvés dans la littérature sont semblables à notre étude.

Nos résultats confirment que la prévalence de tumeurs androgénosécrétante est relativement rare. Seulement 3,3% de nos patientes, soit 3 cas étaient opérées pour une hyperandrogénie d'origine surrénalienne.

Tableau 10 : Comparaison de nos diagnostics avec ceux retrouvés dans la littérature.

Auteurs	Carmina et al.[23]	Parlak et al.[22]	Sharma et al.[24]	Notre série
Nombre de cas	950	174	50	92
SOPMK	72,1%	57,4%	30%	41,3%
Hirsutisme idiopathique	7,6%	29,3%	8%	15,2%
Blocs enzymatiques	4,3%)	13,3%	0	7,6%

VII. TRAITEMENTS :

Il est nécessaire de bien informer la patiente du fait qu'il s'agit d'un traitement long, que les effets ne seront visibles qu'après quelques mois et qu'un suivi spécialisé est recommandé [3]. De plus, tous ces traitements anti-androgéniques ne sont possibles qu'en l'absence de désir de grossesse.

Pour être efficace, le traitement doit être adapté au mécanisme physiopathologique impliqué. Le traitement a donc deux buts :

- supprimer l'hyperproduction d'androgènes lorsqu'elle existe ;
- inhiber l'utilisation périphérique des androgènes circulants résiduels par la peau ; les antiandrogènes apportent en effet toujours une augmentation de l'efficacité du traitement, même après suppression de la source d'hyperproduction d'androgènes.

Des traitements cosmétiques et dermatologiques doivent par ailleurs être associés pour supprimer le poil ancien, et l'acné si elle existe.

1. Thérapeutiques hormonales :

1-1. Les œstroprogestatifs (OP) :

1-1-1. Mode d'action :

En présence d'hyperandrogénie modérée et surtout en cas d'acné, en l'absence de contre-indications et, en particulier, de facteurs de risque personnels et familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, une pilule estroprogestative peut être proposée, parfois en association à un traitement anti-androgénique. En effet, par leur action antigonadotrope, les OP freinent la sécrétion des androgènes ovariens dépendante de la LH.

Par ailleurs, en augmentant la SHBG lorsqu'ils sont administrés per os, les estrogènes baissent le taux de testostérone biodisponible.

1-1-2. Mode d'emploi :

En première intention, une pilule contenant du levonorgestrel, progestatif de 2^{ème} génération, peut être prescrite. Néanmoins, ces progestatifs sont assez androgéniques et peuvent, chez certaines patientes, limiter l'action bénéfique de la pilule sur l'hyperandrogénie. En cas d'échec après trois mois de traitement, et après information de la patiente, les pilules contenant un progestatif non androgénique de 3^{ème} génération, comme le gestodène, le désogestrel ou le norgestimate ou un progestatif anti-androgénique comme l'acétate de chlormadinone, la drospirénone ou le CPA sont intéressantes à proposer [3]. Il faut noter que seules deux associations estroprogestatives ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'acné, il s'agit de Triafémi* et de TriCilest*, pilules triphasiques contenant du norgestimate (classé en progestatif de 3^{ème} génération et qui aurait selon certains auteurs une action anti-androgénique

modérée [97]. L'étude de la Cochrane en 2012 a bien démontré une efficacité importante des OP contenant de l'éthinylestradiol sur l'acné mais il est difficile de mettre en évidence une association estroprogestative plus efficace qu'une autre au vu du nombre limité d'études comparatives valables [98].

En pratique, du fait de leur bonne tolérance, en l'absence de contre-indication, les OP sont le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée [99].

2. Antiandrogènes :

2-1. Antiandrogènes inhibiteurs de la liaison des androgènes à leur récepteur :

Les principales molécules susceptibles d'empêcher la liaison des androgènes à leur récepteur sont : la CPA, la spironolactone et le flutamide.

2-1-1. Acétate de cyprotérone :

a. Mode d'action :

Le CPA (Androcur*), est un progestatif de synthèse au très fort pouvoir anti-gonadotrope et anti-androgène. Son effet est double. D'une part, il possède une action centrale en freinant la sécrétion de la FSH et de la LH, bloquant ainsi les fonctions endocrine et exocrine ovariennes. D'autre part, au niveau périphérique, il empêche la liaison de la DHT à son récepteur et freine l'action des enzymes surrénaliennes impliquées dans la stéroïdogénèse.

Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux. Il est largement utilisé en France et en Europe dans le cadre d'une AMM pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme. Le CPA n'est pas disponible aux États-Unis, ce qui explique le faible nombre d'études [100].

b. Mode d'emploi :

Dans notre étude 20 patientes ont été traitées par CPA (Androcur 50mg) 1Cp/J associé à de l'oestradiol (oestrogel 0,06%), en application cutanée de J1 à J21 du cycle, dans la majorité des cas il y a une amélioration significative, démontré aussi par l'étude réalisée par S. Karrer-Voegeli et al. [101], 85 des 124 patientes traitées par l'éthinylestradiol et CPA ont montré une bonne tolérance au traitement.

Selon le consensus de la société française d'endocrinologie :

L'utilisation de CPA seul, sans œstrogènes, ne modifie pas les paramètres métaboliques ni les facteurs de la coagulation mais néanmoins expose à des signes désagréables de carence oestrogénique et à un risque osseux à long terme, rendant indispensable la prescription concomitante d'un estrogène. La dose utilisée en pratique courante est de 50 mg par jour durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à des oestrogènes. En pratique, le CPA à 50mg/j, 20 jours par mois, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hyperandrogénie modérée à sévère de la femme non-ménopausée [99].

2-1-2. Spironolactone :

a- Mode d'action :

La spironolactone est largement utilisée comme antihypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone. Cette molécule possède aussi des effets anti-androgéniques [102,103].

La première utilisation de la spironolactone dans le traitement de l'hirsutisme date de 1978. Elle est beaucoup utilisée dans cette indication aux États-Unis, alors qu'en France, elle est beaucoup moins prescrite d'autant plus que ce traitement n'a pas d'AMM dans cette indication.

Ses effets anti- androgéniques sont multiples : inhibition de la production ovarienne et surrénalienne des androgènes, blocage des récepteurs aux

androgènes, élévation de la SHBG, élévation de la clairance de la testostérone et inhibition de l'activité 5 α -réductase.

b. Mode d'emploi :

La spironolactone est prescrite à la dose de 150 mg/j (de 100 à 300 mg/j) en continu et son effet est notable dès le troisième mois d'utilisation. Avec ce traitement, il est nécessaire de surveiller l'ionogramme sanguin (risque d'hyperkaliémie) et la fonction rénale [104]. De plus, il est préférable d'associer un progestatif ou un estroprogestatif car la spironolactone est à l'origine de troubles du cycle et n'a pas d'effet contraceptif.

Ce traitement, sous couvert d'une contraception, est donc efficace et peut être intéressant notamment chez les patientes hypertendues. Il pourra être proposé en deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la contraception OP ou du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère [99].

2-1-3. Flutamide :

a- Mode d'action :

Le flutamide [102] est un anti-androgène non stéroïdien dont le mécanisme d'action est multiple : blocage du récepteur aux androgènes, interférence avec la captation cellulaire de la testostérone et de la DHT, activation du métabolisme des androgènes en métabolites inactifs. Contrairement à la spironolactone, le flutamide bloque les récepteurs aux androgènes sans interagir avec les récepteurs aux estrogènes, aux glucocorticoïdes et à la progestérone.

b. Mode d'emploi :

Le flutamide est largement utilisé pour ses propriétés anti-androgéniques dans le traitement du cancer de la prostate, mais n'a pas non plus l'AMM en France pour le traitement de l'hyperandrogénie chez la femme. Son utilisation est également limitée en raison de son hépatotoxicité.

2-2. Antiandrogènes par inhibition de la 5 α -réductase :

2-2-1. Finastéride :

a. Mode d'action :

Le finastéride est un inhibiteur de l'activité 5 α -réductase de type 2 qui empêche donc la conversion périphérique de la testostérone en DHT [102].

b. Mode d'emploi:

Le finastéride est utilisé depuis 1992 dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il est commercialisé en France sous le nom de Chibroproscar* ou de Propécia* et n'est pas, d'après l'AMM, indiqué chez la femme. Il a l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires mais est très tératogène (risque de féminisation d'un fœtus masculin), d'où la nécessité d'une contraception efficace associée, et semble moins actif que les anti-androgènes [104]. Il n'est donc quasiment jamais prescrit chez la femme avec hyperandrogénie.

3. Traitement de l'acné :

Conjointement avec les dermatologues, un traitement spécifique de l'acné peut être associé, à type de topiques locaux devant une acné modérément inflammatoire (peroxyde de benzoyle,...), d'antibiothérapie générale (cyclines) ou d'isotrétinoïne (Roaccutane*) en cas d'acné plus sévère.

L'utilisation de cette dernière impose la co-prescription d'une contraception efficace en raison du risque tératogène majeur de cette molécule [30].

4. Traitement esthétique :

Il est dans tous les cas nécessaire d'accompagner les traitements anti-androgènes de mesures cosmétiques à type de décoloration ou d'épilation. En effet, les anti-androgènes ne permettent qu'une repousse plus lente et moins dense des poils mais pas la chute des poils existants. L'épilation au laser, réalisée par des médecins spécialisés, permet l'élimination définitive du follicule pileux mais son prix en limite encore l'utilisation. Une prise en charge peut parfois être possible dans des cas d'hirsutisme très invalidants, résistant aux traitements classiques. Le rasage doit absolument être évité [30].

Dans une étude rétrospective portant sur 242 patientes hirsutes recevant un à six traitements par laser sur quatre ans, il a été noté une réduction significative de la pilosité sur une période moyenne de huit mois, associée à une bonne tolérance (irritation locale transitoire) [105].

Dans notre étude, la majorité de nos patientes étaient envoyées au laser.

4-1. Epilation électrique :

L'épilation électrique (électrolyse) consiste à insérer une aiguille dans le follicule pileux puis d'y déclencher une décharge électrique qui détruit le bulbe germinatif. Ce traitement est efficace mais, douloureux et coûteux. Il est donc réservé habituellement au traitement de l'hirsutisme du visage.

Depuis 1995, se développe le traitement par photothermolyse (laser alexandrite, neodymium : yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG), et lasers ruby ou d'autres sources type IPL) où l'énergie suit le poil pigmenté et détruit les cellules papillaires du derme. L'utilisation de ce type de laser est contre indiquée sur les peaux noires du fait du risque de brûlures cutanées, et semble surtout efficace en cas de peau claire et de poils foncés.

Des effets secondaires à type de rougeur, d'hyper- ou d'hypopigmentation peuvent s'observer dans 15–25% des cas [99]. Plusieurs séances sont habituellement nécessaires, habituellement de plus en plus espacées.

4-2. Eflornithine :

L'eflornithine (Vaniqa®) est disponible depuis 2001 et plus récemment en Europe et en France. Il s'agit d'un topique ralentissant la croissance du poil, inhibiteur irréversible de la L-ornithine décarboxylase, enzyme essentielle à la synthèse des polyamines et à la division cellulaire, modulée par les androgènes et nécessaire à la croissance du poil. La posologie est d'une application faciale deux fois par jour. L'effet sur réduction de la croissance du poil semble maximal en huit à 24 semaines. Deux études randomisées, multicentriques, en double insu contre placebo, chez 596 femmes ont montré une amélioration significative de l'hirsutisme chez 58% des femmes dans le groupe traité contre 34% dans le groupe placebo [106]. Ce traitement n'enlève pas les poils existants mais ralentit et prévient la repousse. L'effet est observable après deux mois d'utilisation mais est réversible à l'arrêt du traitement, au bout de deux mois en général. Les effets secondaires sont modérés (irritation, érythème. . .) et rares (10% des cas). Il peut être utilisé comme traitement d'appoint entre les séances d'épilation électrique ou de laser [107,108]. Néanmoins, son intérêt, à la vue de son coût et de son efficacité réversible à l'arrêt, reste discuté.

5. Traitements étiologiques spécifiques :

Le premier traitement est celui de la cause. La prise en charge de la tumeur, qu'elle soit surrénalienne ou ovarienne passe par la chirurgie d'exérèse. Par contre, un hirsutisme résiduel peut persister après la cure chirurgicale de la tumeur et nécessiter un traitement médical et esthétique complémentaire.

5-1. Tumeurs surrénaliennes :

Leur traitement est à la fois chirurgical et médical. Le traitement chirurgical est indiqué chaque fois que la tumeur est bien limitée, même s'il existe des métastases. Un traitement médical par le mitotane (OP'DDD) sera instauré dans tous les cas, cette molécule ayant une action inhibitrice de la biosynthèse surrénalienne et un effet antimitotique spécifique sur le tissu surrénalien.

5-2. Tumeurs ovariennes :

L'ablation chirurgicale par coelioscopie ou par laparotomie ne se discute pratiquement jamais. Le type de chirurgie dépend de l'âge de la patiente, de l'agressivité de la tumeur (fonction de sa taille et de son étendue d'après la classification de FIGO [109]. Chez la femme ménopausée, la chirurgie avec ovariectomie bilatérale est souvent préférée alors que la chirurgie est plutôt unilatérale chez la femme en période d'activité génitale avec désir de procréation [110]. Cependant, en cas de tumeurs volumineuses étendues, la chirurgie radicale bilatérale ne se discute pas chez la femme jeune.

Un traitement complémentaire antiandrogénique par CPA permet d'accélérer la disparition de l'hirsutisme résiduel.

5-3. Déficit en 21 hydroxylase :

Le traitement de l'hirsutisme d'un bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive consiste en la prescription d'anti-androgènes détaillés ci-dessus (CPA selon le schéma habituel [111]).

Le recours systématique à la corticothérapie au long cours est à ce jour très controversé [112]. Il est admis qu'elle n'est nécessaire qu'en cas d'hyperplasie surrénale constatée au scanner et/ou de désir de grossesse. Dans ce cas, de l'hydrocortisone est prescrite [16] ou de petites doses de dexaméthasone en prise vespérale (0,25 mg/j le plus souvent). En effet, ce traitement est responsable au long cours d'ostéoporose et de troubles métaboliques [89].

On peut par conséquent recommander de traiter au préalable par l'hydrocortisone une patiente atteinte de bloc en 21-hydroxylase souhaitant une grossesse pour tenter d'améliorer la fertilité et éviter un sur-risque d'avortement spontané[89].

5-4. Syndrome des ovaires polymicrokystiques :

5-4-1. Prise en charge de l'hyperandrogénie liée au SOPMK :

5-4-1-1. Traitements antiandrogéniques, cosmétiques et dermatologiques (détailler précédemment)

Ø Le choix de l'hormonothérapie dépendra de l'intensité des symptômes d'hyperandrogénie:

- Le traitement de première intention d'une hyperandrogénie minime à modérée est l'administration de contraceptif OP.
- Lorsqu'il s'agit d'une hyperandrogénie plus sévère, il convient d'utiliser spécifiquement des traitements antiandrogènes. La CPA est le principal traitement antiandrogène utilisé en France en cas d'hirsutisme sévère

[113], la spironolactone (surtout utilisée aux Etats-Unis pour son action antiandrogène), le flutamide et le finastéride n'ont pas l'AMM en France en tant que traitement antiandrogène chez la femme.

- Ø Les méthodes d'épilation électrique ou au laser sont à recommander, car elles permettent d'éliminer définitivement le follicule pilosébacé. L'éflornithine est le premier topique ralentissant la croissance du poil. Son utilisation se limite au visage et s'envisage surtout en association avec une méthode épilatoire [114].
- Ø Les traitements antiacnéiques classiques sont également une arme thérapeutiques utile en utilisant soit un traitement local, soit une antibiothérapie générale, ou le recours à l'isorétinoïde dans les formes les plus sévères.

5-4-1-2. Prise en charge de l'anovulation liée au SOPMK :

On ne peut plus maintenant envisager l'induction de l'ovulation sans évoquer la réduction associée de l'insulinoresistance, notamment en raison des pathologies obstétricales qu'elle peut engendrer (fausses couches spontanées, diabète gestationnel, pathologies vasculoplacentaires...). La seule prévention efficace repose donc sur l'amaigrissement préalable lorsque la patiente est en surpoids.

Lorsqu'on cherche à induire l'ovulation chez une patiente ayant un SOPMK, il faut utiliser une dose de FSH qui soit suffisante pour être au-dessus du seuil de réponse et vaincre les effets anti-FSH locaux, mais qui ne doit pas être trop élevée afin d'éviter l'hyperstimulation ovarienne ou les grossesses multiples.

Le bilan d'infertilité du couple est un préalable indispensable pour éliminer une autre étiologie d'infertilité associée (masculine ou tubaire) qui modifierait la prise en charge du couple en imposant d'emblée le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) : inséminations intra-utérines (IIU) ou

fécondation in vitro (FIV), avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes(ICS).

La prise en charge de l'anovulation chez une patiente atteinte d'un SOPMK suit une stratégie bien codifiée depuis la conférence de consensus de Thessaloniki publiée en 2008 [115].

a. Citrate de clomifène :

Le citrate de clomifène (CC) est l'inducteur d'ovulation à utiliser en première intention. Le CC (Clomid*; Pergotime*) est un modulateur spécifique du récepteur à l'estradiol de la première génération (SERM) et fait donc partie de la même classe thérapeutique que le tamoxifène et le raloxifène. Il inhibe la fixation des estrogènes à leur récepteur hypothalamohypophysaire et perturbe le rétrocontrôle négatif exercé par ce dernier sur la sécrétion de gonadotrophines, rétablissant artificiellement la fenêtre intercyclique de FSH ce qui a pour effet de stimuler l'ovulation [116,117].

Mais il peut aussi entraîner un effet antiestrogénique néfaste sur l'endomètre et la glaire. Il s'administre en brève séquence de 5 jours initiée entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour du cycle. La posologie est augmentée par paliers progressifs de 50mg/j, en commençant prudemment sur le premier cycle à 1 comprimé de 50 mg par jour, afin de déterminer le seuil de sensibilité propre à chaque patiente.

Un monitoring échographique de l'ovulation indiquant le nombre et la taille des follicules dominants ainsi que l'épaisseur endométriale est fortement recommandé, au moins lors du premier cycle de traitement afin d'éviter le risque de survenue de grossesse multiple (7 à 13%) [118 ; 119]. Le taux cumulatif de grossesses à 6 mois sous citrate de clomifène approche celui des femmes normales [120].

La résistance au citrate de clomifène demeure un concept flou et mal expliqué. Elle peut être définie par l'absence de réponse à la posologie de 150 mg par jour pendant 5 jours. La résistance au traitement n'est pas liée à un défaut de réponse hypothalamohypophysaire, mais reflète, au contraire, une résistance ovarienne à la FSH endogène et probablement une anomalie plus importante de la folliculogénèse.

En cas d'échec du citrate de clomifène, deux situations sont envisageables [115] :

- soit le recours aux gonadotrophines injectables ;
- soit le « drilling » ovarien.

b. Gonadotrophines :

Le recours aux gonadotrophines (superovulation) devrait être envisagé en deuxième intention à titre de traitement de l'infertilité chez les femmes qui n'ovulent pas et qui sont atteintes du syndrome des ovaires polykystiques en choisissant un protocole adapté type « step up low dose » (démarrage à dose faible, 50 ou 75 unités, et augmentation très progressive si nécessaire par paliers successifs de 25 ou 37,5 unités).

Ces protocoles d'induction simple de l'ovulation peuvent éventuellement être secondairement couplés à des inséminations intrautérines [121].

c. Drilling ovarien :

Le but du « drilling » ovarien est d'obtenir la récupération d'ovulations spontanées ou au moins une meilleure sensibilité aux traitements inducteurs. Cette technique chirurgicale consiste à la réalisation de 5 à 10 perforations par ovaire à l'aide d'une sonde bipolaire de 40 W [122]. Elle peut être réalisée par coelioscopie, voire par fertiloscopie.

Les avantages et les inconvénients de chacune de ces deux stratégies (gonadotrophines/ « drilling » ovarien) sont énumérés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Avantages et inconvénients comparés des inductions d'ovulation par gonadotrophines et du drilling ovarien après échec du citrate de clomifène dans le SOPMK [115]

	Gonadotrophines Protocole « step up low dose»	Drilling ovarien
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> -Efficacité -Pas de chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de risque d'hyperstimulation - Faible risque de grossesse multiple - Bilan anatomique pelvien per opératoire
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'hyper-stimulation ovarienne - Risque de grossesse multiple - Monitoring rapproché et rigoureux 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité modérée (<50%) -Nécessité d'adjoindre un traitement inducteur en cas d'échec -Opérateur entraîné -Risque « chirurgical» et anesthésique

d. Inhibiteurs de l'aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatase (ex. : létrozole – Femara) se sont aussi révélés efficaces chez les femmes ayant une résistance aux gonadotrophines. Toutefois, ces médicaments n'ont pas encore été approuvés par Santé Canada pour cette indication [117].

e. Fécondation in vitro :

Le recours à la FIV peut être envisagé en troisième intention après échec de l'une ou l'autre de ces méthodes (absence de grossesse après 6 cycles ou difficultés majeures lors des protocoles d'induction d'ovulation). En revanche, le SOPMK reste un des facteurs de risque les plus importants de syndrome d'hyperstimulation ovarienne [123]. Cette donnée capitale impose une prudence particulière lors du choix et du monitoring des protocoles de stimulation ovarienne en vue de FIV chez ces patientes [124].

5-4-2. Prise en charge du risque métabolique associé au SOPMK :

La prise en charge de l'insulinorésistance associée au SOPMK permet de limiter l'effet amplificateur de l'hyperinsulinisme sur la sécrétion des androgènes ovariens, et donc en théorie d'améliorer les signes d'hyperandrogénie et l'anovulation/dysoovulation.

5-4-2-1. Règles hygiénodietétiques:

L'éducation des patientes est primordiale pour éviter l'apparition d'un syndrome métabolique et de ses risques à moyen et à long terme. Il faut sensibiliser les patientes le plus tôt possible aux complications métaboliques du SOPMK en les encourageant à respecter des règles hygiéno-dietétiques [125]. Cela suppose une prise en charge globale avec mise en place d'un régime alimentaire équilibré couplé à une activité physique régulière et éviction d'autres facteurs de risque comme le tabagisme.

5-4-2-2. Agents insulino-sensibilisants :

Il s'agit essentiellement de la metformine, bien que ce produit n'ait pas l'AMM chez les sujets non diabétiques en France. Cet antidiabétique de la famille des

biguanides a l'avantage, de par son action insulinosensibilisante, de ne jamais provoquer d'hypoglycémies. Son bénéfice en termes d'augmentation de réponse aux traitements et de diminution du risque de fausse couche spontanée reste controversé [126,127].

Ainsi, l'analyse de la littérature indique que la prescription de metformine ne se justifie chez les patientes ayant un SOPMK que dans deux situations [115, 128] :

- en cas de diabète de type 2 avéré ;
- en cas de perturbations du bilan glucidique (hors diabète) si et seulement si- l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25kg/m².

Dans notre série, elle était prescrite chez 19 patientes qui avaient un diagnostic de SOPMK.

Il a été montré que la metformine peut être efficace pour améliorer les troubles du cycle à la dose de 1500mg par jour [128].

5-5.Hyperthécose :

Le traitement repose également sur la freination ovarienne par un traitement antigonadotrope. La CPA s'avère plus efficace que les OP, souvent insuffisants.

En cas de désir de grossesse, une induction de l'ovulation peut être obtenue par du citrate de clomifène. En cas d'échec, une résection cunéiforme des ovaires qui permet de réduire la masse ovarienne androgénosécrétante, peut permettre de rétablir parfois transitoirement une ovulation.

5-6. Hirsutisme idiopathique :

La CPA est le traitement de choix, notamment du fait de son action périphérique. Il donne, associé au traitement esthétique, des résultats spectaculaires dans cette indication [129].

Tableau 12 : Principales causes d'hyperandrogénie chez la femme, leurs symptômes majeurs et leur prise en charge [110]

Pathologies	Symptômes	Diagnostic	Traitement
SOPMK	- Trouble du cycle - Hyperandrogénie clinique	Critères de Rotterdam (tableau 7), après élimination des diagnostics différentiels	- Règles hygiénodiététiques, - œstroprogestatifs, - Anti-androgènes
Déficit en 21-hydroxylase formes classiques et non classiques	- Trouble du cycle - Hyperandrogénie clinique	17-OHP > 5 ng/mL en base ou > 10 ng/mL après test au synacthène*	<u>Forme classique:</u> - traitement spécifique <u>Forme non classique:</u> - anti-androgènes - Mesures cosmétiques - Hydrocortisone ou dexaméthasone si désir de grossesse
Tumeurs ovariennes	Virilisation rapide et récente	- Testostérone > 1,5ng/mL - Masse ovarienne à l'IRM pelvienne - Si imagerie négative, discuter un cathétérisme des veines ovariennes	- Chirurgie et prise en charge spécialisée - Parfois traitements anti-androgéniques complémentaires
Tumeurs surrénaliennes	Virilisation rapide et récente	- Testostérone > 1,5ng/mL - SDHEA élevé - Masse au scanner ou à l'IRM surrénalienne - Si imagerie négative, discuter un cathétérisme des veines surrénaliennes	- Chirurgie et prise en charge spécialisée - Parfois traitements anti-androgénique complémentaire
Syndrome de Cushing	- Hyperandrogénie clinique - Hypercorticisme : érythrose faciale, répartition facio-tronculaire des graisses, vergetures pourpres de l'abdomen, cheveux fins. ..	- Cortisol libre urinaire et créatinurie des 24 h pour le diagnostic positif Ou test à la dexaméthasone - Ou cortisol salivaire nocturne	Traitement étiologique
Iatrogène	Hyperandrogénie clinique	Prise médicamenteuse	Arrêt de médicament causal si possible
Hirsutisme Idiopathique	- Hyperandrogénie clinique - Cycles réguliers	- Dosages androgènes normaux - Pas d'ovaires polymicrokystiques à l'échographie	Antiandrogènes - Mesures cosmétiques

VII. Evolution :

La prise en charge des patientes dans notre série a généré des réponses variables au traitement :

- 70,7% des patientes avaient présenté une réponse favorable au traitement à 6 mois ;
- On a noté des difficultés dans le suivi des patientes, parmi les 92 patientes 27 ont été perdues de vue au début du traitement, parmi les 65 qui ont suivi le traitement, 45 ont été perdues de vue après 1an, les autres patientes ont été réadressées à leurs médecins traitants. Ceci pourrait être expliqué par le recours à un traitement esthétique simple (rasage, laser, épilation...), la résolution lente de la symptomatologie en début du traitement ;
- La prise en charge reste relativement longue avec une efficacité limitée des résultats et la possibilité d'une rechute après arrêt du traitement, d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique ;
- La plupart des familles sont de bas niveau socio-économique et par conséquent dépourvues des ressources financières suffisantes pour l'ensemble des traitements, notamment médicamenteux. Certaines molécules ne sont pas toujours disponibles sur le marché.

CONCLUSION

L'hyperandrogénie est une affection fréquente, d'étiologies diverses. L'interrogatoire et l'examen clinique sont fondamentaux. L'hirsutisme est le signe clinique commun le plus fréquent.

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques est de loin l'étiologie la plus fréquente, mais il faut toujours penser à une tumeur et ne pas oublier les blocs surrénaliens. L'hirsutisme idiopathique reste un diagnostic d'élimination.

Ce travail a permis de démontrer que le syndrome des ovaires micropolykystiques est assez fréquent dans la population des femmes suivies pour une hyperandrogénie. Mais c'est une pathologie qui reste encore mal connue par les praticiens et les patientes.

La prise en charge thérapeutique associe des règles hygiéno-diététiques, des traitements esthétiques, un traitement anti-androgénique et des œstroprogestatifs. Le traitement étiologique est difficile, le traitement symptomatique est long et coûteux.

A travers notre étude il ressort certaines particularités :

- La difficulté de l'accès au bilan hormonal vu le coût élevé.
- L'inaccessibilité au traitement : certains médicaments ne sont pas commercialisés (flutamide, gonadotrophines...).
- Des problèmes de suivi : certaines patientes ne sont pas suivies régulièrement et certaines d'entre elles étaient perdues de vue.

RESUMES

RESUME

Introduction :

L'hyperandrogénie est un motif fréquent de consultation chez la femme en période d'activité génitale. Elle est caractérisée sur le plan clinique par l'hirsutisme, des signes d'hyperandrogénie mineurs et/ou majeurs.

Il faut savoir l'évoquer devant un hirsutisme.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective colligeant 92 patientes ayant été hospitalisées pour une hyperandrogénie au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7 ans (2009–2015). Les données recueillies grâce à une fiche d'exploitation, saisies sur le logiciel Excel 2013, puis analysées par le logiciel SPSS version 20 .0. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives en pourcentages.

Résultats :

L'âge moyen de nos patientes était de 28,2 ans avec des extrêmes allant de 15 à 56 ans et un écart type de 8,73.

L'âge moyen de la ménarche était de 13 ans avec des extrêmes allant de 9 à 18 ans. 37 patientes (40,2%) avaient un cycle régulier, 33 patientes (35,9%) avaient une spanioménorrhée, 9 patientes (9,8%) avaient une aménorrhée et 6 patientes (6,5%) avaient une oligoménorrhée.

2 patientes (2,2%) avaient un antécédent de HTA. 4 patientes (4,3%) avaient un antécédent de diabète. Deux patientes (2,2%) avaient un antécédent d'obésité. 12% avaient un antécédent de prise médicamenteuse. Un antécédent familial d'hirsutisme était retrouvé chez 20,7% de patientes.

La période de début était de 57% postpuberté, 41% en péripuberté, 2% en

prépuberté. Le mode de début était progressif dans 65,2% des cas et brutal dans 5,4% des cas.

30 patientes (32,6%) avaient un IMC normal, 31 patientes (33,7%) étaient en surpoids, 30 patientes (32,6%) avaient une obésité.

L'évaluation de l'hirsutisme avec le score de Ferriman et Gallwey a objectivé un hirsutisme léger dans 58,7% des cas, modéré dans 30,4% des cas, sévère dans 7,6% des cas.

Les manifestations cliniques étaient comme suit : L'acné était présente chez 28 patientes (30,4%), l'hyperséborrhée était présente chez 18 patientes (19,6%), l'alopécie était présente chez 17 patientes (18,5%).

Les golfes frontaux étaient présents chez 6 patientes (6,5%).

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques était retenu chez 38 patientes (41,3%), un hirsutisme idiopathique chez 14 patientes (15,2%), un bloc enzymatique en 21 OH chez 6 patientes (6,5%), un bloc enzymatique en 11 β OH chez une patiente (1,1%), un hirsutisme iatrogène chez 2 patientes (2,2%), une hyperprolactinémie chez 4 patientes (4,4%), un syndrome de cushing chez 5 patientes (5,4%).

25 patientes (27,1%) étaient traitées par l'acétate de cyprotérone.

7 patientes (7,6%) étaient traitées par hydrocortisone, 21 patientes (22,9%) étaient traitées par la metformine. Une pilule oestroprogestative était prescrite chez 7 patientes (7,6%).

3 patientes (3,3%) avaient bénéficié d'une chirurgie surrénalienne.

Discussion :

Les signes cliniques de l'hyperandrogénie comprennent l'hirsutisme, l'acné, la séborrhée, l'alopecie androgénique, les troubles du cycle menstruel et au maximum la virilisation. Notre étude a démontré que le syndrome des ovaires polymicrokystiques est la cause la plus fréquente des hyperandrogénies féminines, mais doit rester un diagnostic d'élimination. Le dosage plasmatique de la testostéronémie totale et de la 17-hydroxy-progesterone ainsi que l'échographie pelvienne sont les examens de première intention devant toute hyperandrogénie clinique. Une pilule estroprogestative peut être prescrite en première intention dans les formes d'hyperandrogénie peu sévère, si besoin associée à un traitement spécifique de l'acné. L'acétate de cyprotérone est le traitement anti-androgénique le plus connu et le plus efficace.

ABSTRACT

Introduction:

Hyperandrogenism is a common reason for consultation in women during periods of genital activity. It is clinically characterized by hirsutism, signs of hyperandrogenism, minor and / or major.

One must know how to evoke it before a hirsutism.

Material and methods :

We carried out a retrospective study involving 92 patients having been hospitalized for hyperandrogenism in the Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition of the CHU Hassan II of Fez over a period of 7 years (2009-2015). The data collected by a worksheet, entered on the Excel 2013 software, and analyzed by the SPSS software version 20.0. Quantitative variables are expressed as mean \pm SD and qualitative variables as percentages.

Results:

The average age of our patients was 28.2 years with extremes ranging from 15 to 56 years and a standard deviation of 8.73.

The average age of menarche was 13 years with extremes ranging from 9 to 18 years. 37 patients (40.2%) had a regular cycle, 33 patients (35.9%) had spaniomenorrhea, 9 patients (9.8%) had amenorrhea and 6 patients had oligomenorrhea.

Two patients (2.2%) had a history of hypertension. 4 patients (4.3%) had a history of diabetes. Two patients (2.2%) had a history of obesity. 12% had a history of drug intake. A family history of hirsutism was found in 20.7% of patients.

The starting period was 57% post-puberty, 41% puberty, and 2% pre-puberty. The starting mode was progressive in 65.2% of cases and brutal in 5.4% of the cases.

30 patients (32.6%) had normal BMI, 31 (33.7%) were overweight, and 30

(32.6%) were obese.

The evaluation of hirsutism with the score of Ferriman and Gallwey showed a slight hirsutism in 58.7% of cases, moderate in 30.4% of cases, severe in 7.6% of cases.

The clinical manifestations were as follows: Acne was present in 28 patients (30.4%), hyperseborrhea was present in 18 patients (19.6%), alopecia was present in 17 patients (18.5%).

Frontal gills were present in 6 patients (6.5%).

Polycystic ovary syndrome was retained in 38 patients (41.3%), idiopathic hirsutism in 14 patients (15.2%), an enzymatic block in 21 OH in 6 patients (6.5%), an enzymatic block in 11.βOH in a patient (1.1%), iatrogenic hirsutism in 2 patients (2.2%), hyperprolactinemia in 4 patients (4.4%), cushing syndrome in 5 patients %).

25 patients 27.1% of cases were treated with cyproterone acetate.

7 patients (7.6%) were treated with hydrocortisone, 21 patients (22.9%) were treated with metformin. An oestroprogestative pill was prescribed in 7 patients (7.6%).

Three patients (3.3%) had adrenal surgery.

Discussion :

Clinical signs of hyperandrogenism include hirsutism, acne, seborrhea, androgenic alopecia, menstrual cycle disorders and maximum virilization. Our study has shown that polymicrocystic ovary syndrome is the most common cause of female hyperandrogenism, but must remain a diagnosis of elimination. The plasma assay of total testosterone and 17-hydroxy progesterone as well as pelvic ultrasound are the first-line tests for any clinical hyperandrogenism. An estroprogestative pill may be prescribed as a first-line in the forms of mild hyperandrogenism, if necessary associated with specific treatment of acne. Cyproterone acetate is the best known and most effective anti-androgen therapy.

مطنى

مقدمة:

فطالان دروجينية عند المرأة في فترة النشيط الجنسي هو دافع اساسي لاسه تشلرة اظبيبي يميز سريريا بجلشعر انية ، والعلامات الصغرى والكبرى لفطالان دروجينية. يوجب تشخيصها بوجو المشعر انية.

المواد والطرق:

أجرينا دراسة رجعية تضمنت 92 مريضة اموبالستش لرقط بية لفطالان دروجينية في طائفة الصماء ، السوروليتغ ذية دلال مستشفى الجامعي لحسن لثاني فلهن على دى 7 سنوات (2009-2015). البيانات حجمعها من خلال السند لمرلة داتية قة لم نخالها كسل 2013 تحليلها بواسطة برنامج SPSS 20.0 ثم تعبير عن نتغير التلكميلة كم المتوسط \pm الانحراف المعيول ولم تغير التل فويكندس بية قوية.

النتائج:

متوسط عمول المرضى 28.2 سنة ، من 15 الى 56 اما ، مع انحراف معيول 8.73. متوسط سن البلوغ 13 سنة ، ما بين 9 و 18 سنة. 37 مريضة (40.2%) ديه م نورة قة دية ، 33 مريضة (35.9%) ديه م اس بومفور ا ، 9 مريضات (9.8%) عانين من نطاع الطمث و 6 مريضات (6.5%) ديه م نرة الطمث. تعانين مريضتان (2.2%) من نطاع ضا قة م ، 4 مريضات (4.3%) عانين من مؤل لسكري. ومريضتان (2.2%) من لسمنة. وجلسا بقتن ول لا لويكند 12% من لمريضات كم لوج استا بقة نلية من لشعر انية بية 20.7% من لمريضات. كانت دية فطالان دروجينية بية 57% ع لابلوغ ، و 41% في سن لبلوغ ، و 2% قبل لبلوغ. وكانت في تس لرع نسبة 65.2% من لالاقف انية في 5.4%.

مؤشرك تلة الجسد كم اعاد دى عند 30 مريضة (32.6%) كم اتعاني 31 مريضة (33.7%) من زيادة لوزن وكان مريضة (32.6%) من لسمنة.

تقييد لشعر انية عن طريق مجموع لند قظفريمان وقالوي اضهر لشعر انية في قة في 58.7% طل لالالات تمد لية بية 30.4% من لالالات موديه ده في 7.6% من لالالات.

أما المظاهر السريرية هي كما يلي: وجد د حبالش بلبعند 28 مريضة (30.4%) ع لالسيلا ل دهني عند 18 مريضة (19.6%) ، وتساقلا لشعر عند 17 مريضة (18.5%) وجد دت الفص الج بهيق ل دت عند 6 مريضات (6.5%)

وجد دت تملازمة الطلعي دة د الكيس عند 38 مريضا (41.3%) لشعر انية مجهولة لسبعند 14 مريضة (15.2%) كتلة لانزيمية 21 دروكسيلاز عند 6 مريضات (6.5%) كتلة لانزيم 11 دروكسيلاز عند مريض احد (1.1%) لشعر انية نتجة نذول لويكند دمضتين (2.2%) ، وجد د فطولا كتيل د عند 4 مرضى (4.4%) تملازمة كوشينغ عند 5 مريضات (5.4%)

تم علاج 25 مريضا بيسوبروتيون ، 7 مريضات (7.6%) لهد دروكور تيزون قة م علاج 21 مريضة ليميد فورمين. و 7 مريضات (7.6%) بد بوب اس تروروجيسد تاتيف ولقت 3 مريضات (3.3%) لراحة في دة لكظرية.

المناقشة:

[illegible]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
- [2] Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community : a simplified scoring system. *Eur J Obst et Gynecol Reprod Biol* 2012; 163:165-9.
- [3] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism : a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18 :146-70.
- [4] Parker CR. Normal regulation of adrenal androgen production. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott, 1997 :23-35.
- [5] Erickson GF. Ovarian androgen biosynthesis : endocrine regulation. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott, 1997 :3-12.
- [6] Zachow RJ, Magoffin DA. Ovarian androgen biosynthesis : paracrine / autocrine regulation. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott, 1997 :13-22.
- [7] Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10 :75-81.
- [8] Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155 :1288-1292.
- [9] Burger, HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 (supp 4) :S3-5
- [10] Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1173-1178.

- [11] Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:213-227.
- [12] Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:340.
- [13] Klee GG, Heser DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. *Mayo Clin Proceed* 2000; 75; S19-25.
- [14] Vermeulen A. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male* 2004; 7:280-289.
- [15] Rosner W, Hyrb DJ, Kahn MS, Nakhla AM, RomasNA. Androgen and estrogen signalling at the cell membrane via G-protein and cyli adenosine monophosphate. *Steroids* 1999; 64:100-106.
- [16] J.C. Meunier / *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 96-102.
- [17] Plymate S. Regulation of serum sex hormone binding globulin levels in PCOS. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press-Lippincott, 1997 :497-505.
- [18] Rittmaster RS. Peripheralactions of androgens. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press-Lippincott, 1997 :63-71.
- [19] Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*, 2000, 21: 363-392.
- [20] Clere N. La chute des cheveux, comment la prévenir ou la ralentir ? *Actualités Pharmaceutiques*. 2010 ; Volume 49, Issue 500, Pages 32-34.
- [21] Ibanez L, ONG KK, Mongann et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism.*J Clin Endocrinol Metab*, 2003,88: 3333-3338.

- [22] Parlak M, Parlak AE, Toslak IE. Etiologic Factors and Clinical Characteristics of Turkish Adolescent Girls Diagnosed with Hirsutism. *J Clin Anal Med* 2016; 7(2): 205-9.
- [23] Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, and Longo RA. Prevalence of Hyperandrogenic Syndromes *J Clin Endocrinol Metab*, January 2006, 91(1):2-6.
- [24] Sharma NL, Mahajan VK, Jindal R, Gupta M, Latte A. hirsutisme : profil clinico-enquête de 50 patients indiens. *J Indian Dermatol* 2008 ; 53: 111-4.
- [25] Pienkowski C, Lorenzini F, Grandjean S, Lesourd F, Salles JP, Tauber M. Prise en charge d'une hyperandrogénie chez l'adolescente. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006;21:292-298.
- [26] Robin G, Decanter C, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2014), Volume 42, Issue 6, Pages 422-428.
- [27] H.Hunter M, J. Carek P. Evaluation and Treatment of Women with Hirsutism *Am Fam Physician* 2003 Jun 15; 67(12):2565-72.
- [28] James WD. Acné. *Clinical Practice. N Engl J Med* 2005; 352:1463-72.
- [29] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 ; 120(16):1640-5
- [30] Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine *Presse Med.* 2013 ; 42: 1487-1499

- [31] van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligomenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 2004; 19:383-92.
- [32] Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie chez l'adolescente. *EMC Gynecol* 2013. [http:// dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(13\)59741- 6](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(13)59741-6) ([802-A-36]).
- [33] Droumaguet C, Salenave S, Brailly-Tabard S, Young J. Hyperandrogénie et hirsutisme. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-033-G-10, 2010.
- [34] Farina MC, Tarin N, Grilli R et al. Acquired hypertrichosis lanuginosa: case report and review of the literature. *J Surg Oncol*, 1998, 68: 199-203.
- [35] Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) : revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011 ; 26 :3123-9.
- [36] Carmina E, Koyama T, Chang L et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome *Am J Obst et Gynecol*, 1992, 167 : 1807-1812.
- [37] Dreno B. Acné. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie*, 98-820-A10, Pédiatrie, 4-114-A-10, 2002, 11 p.
- [38] Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349:191-5.
- [39] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-88.

- [40] Chabbert-Buffet N, Droumaguet C, Salenave S, BryH, Young J . Hirsutisme et hyperandrogénie : stratégie diagnostique et principes du traitement. Med Clin Endocrinol Diab 2011 ; 50 :53-60.
- [41] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. Ann Endocrinol 2010 ; 71 :2-7.
- [42] Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Clin Chem 2003; 49:1381-95.
- [43] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. Fertil Steril. 2006 Nov;86 (5 Suppl 1):S241-7.
- [44] Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3666-72.
- [45] Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyper- androgenism in women. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 : 2634- 2643.
- [46] Fiet J, Gueux B, Gourmelen M, Kuttann F, Vexiau P, Couillin P, et al. Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 66:659-67.
- [47] Young J, Tardy V, Brac de la Perrière A, Bachelot A, Morel Y. Dépistage et prise en charge du déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive chez les femmes avec hyperandrogénie. Annales d'Endocrinologie 71 (2010) e15-e19.

- [48] Robin G, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D, de Lille C. Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine. *Med Reprod Gynecol Endocrinol* 2012; 14 :226-35.
- [49] Doggui R. Profil immuno-analytique de la delta-4 androstènedione. *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(4) : 495-502.
- [50] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis: HAS; 2008.
- [51] d'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, Groussin L, Dugue MA, Bertagna X, et al. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors: clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 : 641-7.
- [52] Pascale MM, Pugeat, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutrieux- Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41 : 571-6.
- [53] Nader N, Raverot V, et al. Formes circulantes des hormones stéroïdes : protéines porteuses. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris : Médecines-Science Flammarion; 2007. p. 50-6.
- [54] Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3922-7.
- [55] Catteau-Jonard S, Ambassa N, Proust-Richard C, Dewailly D. Causes rares et tumorales d'hyperandrogénie. In : Letombe B, Catteau- Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2012. p.161-8.
- [56] Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 543-69.
- [57] Caron P, Cogne M, Rumeau JL, Hoff J. Androgenic granulosa cell tumor of the ovary: in vivo hormonal studies. *J Endocrinol Invest* 1993 ;16 : 545-8.

- [58] Haute Autorité de santé. Syndrome de Turner, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis: HAS;2008.
- [59] Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immune histochemical studies on the diagnosis of post menopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 : 779-88.
- [60] Bachelot A. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2012. p.139-48.
- [61] Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370:685-97.
- [62] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 24 mars 2005;352(12):1223-1236.
- [63] Mehrabian F, Rezae M. Sex hormone binding globulin measurement before conception as a predictor of gestational diabetes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. août 2013;18(8):637-640.
- [64] Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2007;92(12):4546-4556.
- [65] Decanter C. Le syndrome des ovaires polykystiques : quels protocoles en FIV et hors-FIV ? *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction*. Service de Gynécologie endocrinienne et médecine de la Reproduction, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille; juin 2005;196-203.
- [66] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.

- [67] Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BrMed J (Clin Res Ed)* 1986;293(6543):355-9.
- [68] ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 28-38.
- [69] Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1617-1622.
- [70] Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2361-2365.
- [71] Balen AH, Platteau P, Andersen AN, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 ; 113 : 1195-1202.
- [72] Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility : a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003 ; 9 : 429-449.
- [73] Gjønnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73 : 407-412.
- [74] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106 (25):3143-421.

- [75] Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990 ; 336 : 1141-1144.
- [76] Homburg R, Levy T, Berkovitz D et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 527-531
- [77] Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod* 2002 ; 66 : 297-304.
- [78] Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 833-839.
- [79] Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Plasminogen activator inhibitor activity : an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999 ; 48 : 1589-1595.
- [80] Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 673-683
- [81] Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 ; 12 : 673-683.
- [82] Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 225-230.
- [83] Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta- analysis. *Obstet Gynecol* 2011 ; 117 : 145-152.

- [84] Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health : A review Obstet Gynecol Surv 2006 ; 61 : 723-732.
- [85] Déchaud H, Raverot V, Plotton I, Pugeat M. Stratégie d'exploration des hyperandrogénies. In : Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2012. p.129-38.
- [86] Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(1):36-42.
- [87] Azziz R, Boots LR, Parker CR, Bradley E, Zacur HA. 11 beta- hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. Fertil Steril 1991; 55 :733-41.
- [88] Moran C, Potter HD, Reyna R, Boots LR, Azziz R. Prevalence of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficient nonclassic adrenal hyperplasia in hyperandrogenic women with adrenal androgen excess. Am J ObstetGynecol 1999 ; 181 :596-600.
- [89] Robin G, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D, de Lille C. Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine. Med Reprod Gynecol Endocrinol 2012; 14:226-35.
- [90] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365:2125-36.
- [91] New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006;91 :4205-14
- [92] Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:453-62.
- [93] Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl JMed 1985 Jul 25 ; 313(4):224-31.

- [94] Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Coc-krell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145 :799-808.
- [95] Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience : relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 :2-6.
- [96] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. "Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 98, no. 12, pp. 4565-4592, 2013.
- [97] Paris F, Rabeolina F, Balaguer P, Bacquet A, Sultan C. Antiandrogenic activity of norgestimate in a human androgen-dependent stable- transfected cell line. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 :193-7.
- [98] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD004425.
- [99] Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71:19-24.)
- [100] Vander Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 :CD001125.
- [101] Karrer-Voegeli S, Rey F, J. Reymond M, Meuwly JY, Gaillard RC and Gomez F. Androgen Dependence of Hirsutism, Acne, and Alopecia in Women. *Medicine* 2009;88:32-45.
- [102] Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2008; 68 : 800-5.

- [103] Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 :CD000194.
- [104] Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323:1375-81.
- [105] Kopera D. Hair reduction: 48 months of experience with 800 nm diodelaser. *J Cosmet Laser Ther* 2003; 5:146-9.
- [106] Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:197-201.
- [107] Smith SR, Piacquadio DJ, Beger B, Littler C. Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: a randomized trial. *Dermatol Surg* 2006; 32:1237-43.
- [108] Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehiclecontrolled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:54-9.
- [109] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2):103-4.
- [110] Novak ER, Long JH Arrhenoblastoma of the ovary. *Am J ObstetGynecol* 1965; 92 :1082-1093.
- [111] Spritzer P., Billaud L., Thalabard J.C. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:642-646.
- [112] Azziz R, Dewailly D. Diagnosis, screening, and treatment of Nonclassic 21-hydroxylase deficiency Androgen excess disorders in women Philadelphia: Raven Press-Lippincott (1997). P.181-92.

- [113] Moghetti P. Ovarian suppression and treatment of hirsutism. In: Azziz R , Nestler J , Dewailly D , editors. Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders. Totowa : Humana Press;2006.
- [114] Shapiro J, Lui H. Vaniqa : eflornithine 13.9% cream. Skin Therapy Lett 2001; 6 (7) : 1 – 3,5.
- [115] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group . Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008; 23 (3): 462 –77.
- [116] Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007; 36 (5):423-46.
- [117] Vause TDR, Cheung AP. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32 (5): 503-11.
- [118] Norman RJ. Editorial: Metformin comparison with other therapies in ovulation induction in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10) :4797-800.
- [119] Lopez E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, BalaschJ.Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. Reprod Biomed Online 2004; 9(4) :382-90.
- [120] Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. Hum Reprod 2005; 20 (10) : 2688 –97.
- [121] Tannys D. R. Vause, Ottawa (Ont.) Anthony P. Cheung, Vancouver (C.-B. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques J Obstet Gynaecol Can 2010;32(5):503-511
- [122] Fernandez H , Alby JD , Gervaise A , de Tayrac R , Frydman R. Operative transvaginalhydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome: a new minimally invasive surgery . Fertil Steril 2001; 75 (3) : 607– 11.

- [123] Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome : a systematic review . Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84 (7) : 611 –6.
- [124] Karrouz W, Decanter C, Dewailly D. Syndrome des ovaires polykystiques : particularités en assistance médicale à la procréation. Médecine clinique, endocrinologie & diabète 2010 ; (47) 34 –9.
- [125] Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab 2002; 13 (6): 251 –7.
- [126] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006; 21 (6) : 1387–99.
- [127] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007; 356 (6) : 551 –66.
- [128] Duranteau L , Lefevre P , Jeandidier N , Simon T , Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome ? Ann Endocrinol (Paris) 2010; 71 (1):25–7.
- [129] Latronico AC, Anasti J, Arnould I. Testicular and ovarian resistance to luteinizing-hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing-hormone receptor gene. N Engl J Med 1996; 334:507–512.

ANNEXE

Fiche d'exploration: Hirsutisme

Identité :

Nom et prénom : IP : ND :
 Age : Téléphone :
 Origine géographique : Profession :
 Niveau socio-économique : Mutualiste :
 Situation familiale :

Antécédents :

Antécédents personnels :

Diabète : oui ☐ non ☐ HTA : oui ☐ non ☐ obésité : oui ☐ non ☐

Prise médicamenteuse : oui ☐ non ☐ ; Si non, type :

Autres :

Antécédents gynéco-obstétricaux :

Age de ménarche :

Cycles menstruels : réguliers : oui ☐ non ☐

Si non, type : aménorrhée ☐ spanioménorrhée ☐ oligoménorrhée ☐

Gestité : Parité : ; Enfants vivants :

Contraception : oui ☐ non ☐ ; Si oui, type :

Infertilité : oui ☐ non ☐

Antécédents familiaux :

Hirsutisme : oui ☐ non ☐

SOPMK : oui ☐ non ☐

Syndrome de perte de sel : oui ☐ non ☐

Mortalité périnatale : oui ☐ non ☐

Infertilité : oui ☐ non ☐

Diabète : oui ☐ non ☐

Histoire de la maladie :

Début : prépuberté ☐ puberté ☐ postpuberté ☐

Mode de début : brutal ☐ progressif ☐

Fréquence d'épilation :

Prise de poids : oui ☐ non ☐

Examen clinique :

P= T= IMC= TT=

TA= CSS :

Hirsutisme :

Score FG : Léger ☐ modéré ☐ sévère ☐

Signes d'hyperandrogénie :

/ Mineurs :

Acné : oui ☐ non ☐

Hyperséborhée : oui ☐ non ☐

/Majeurs :

Hypertrophie clitoridienne : oui ☐ non ☐

Hypertrophie musculaire : oui ☐ non ☐

Raucité de la voix : oui ☐ non ☐

Alopécie : oui ☐ non ☐

Golfes frontaux : oui ☐ non ☐

Signes d'hypercorticisme : oui ☐ non ☐ ; si oui, type :

Signes d'hyperinsulinisme : oui ☐ non ☐ ; si oui, type :

Autres :

Bilans biologiques :**/Bilan hormonal :**

Testostérone= 17 OHP : T0= T1 (après synacthène)=
 DHEAS= D 4 androsténone=
 Cycle de cortisol : CLU= freinage à la dexaméthasone :
 Œstradiol= FSH= LH= Prolactine=

/Bilan métabolique :

GAJ= HGPO 75g : T0= T120=
 Bilan lipidique : CT= HDLc= LDLc= TG=

Bilans morphologiques :

Echographie pelvienne :
 IRM pelvienne :
 Echographie abdominale :
 TDM abdominale :
 Autres :

Diagnostic retenu :**Traitements :**

DCI : Dose : Durée :
 Effets secondaires :
 Evolution :

Suivi :**Dans 6 mois :**

Score de Ferrimane :
 Evolution des troubles de cycle :
 Métabolique :
 Autres signes :

Dans 1 an :

Score de Ferrimane :
 Evolution des troubles de cycle :
 Métabolique :
 Autres signes :