

# Hirsutisme

C. Henzen

## Introduction

Environ 5% des femmes présentent un hirsutisme qui, en plus de l'acné et de l'alopecie, est la manifestation clinique d'une hyperandrogénémie chez la femme. L'étiologie en est bénigne chez plus de 95%, c'est-à-dire idiopathique (résultant de l'association d'une légère augmentation de la production d'androgènes et d'une hypersensibilité de la peau à ces androgènes), ou le syndrome des ovaires polykystiques. L'hyperandrogénémie peut cependant être due à des pathologies relativement malignes de la corticosurrénale et des ovaires, comme le syndrome de Cushing, à un syndrome adrénogénital ou à des tumeurs sécrétant des androgènes [1]. Avec l'anamnèse et l'examen clinique, il est généralement possible de faire la différence entre une hyperpilosité androgénique (= hirsutisme) ou non androgénique (= hypertrichose), comme dans l'hypertrichose familiale ou d'étiologies exogènes (tabl. 1) [2].

## Physiologie et physiopathologie

Nous distinguons le duvet fin, non pigmenté (lanugo), présent sur tout le corps et dominant avant la puberté, du poil terminal plus épais et pigmenté. Avec l'augmentation de l'androgénémie à la puberté, le lanugo se transforme en poil

terminal, chez la femme en principe uniquement sous les aisselles et dans la région pubienne, et très peu sur les membres. Pour activer le follicule pileux, il faut que la testostérone soit transformée en dihydrotestostérone par la 5 $\alpha$ -réductase. Une production excessive d'androgènes, ou une hypersensibilité du follicule, provoque ainsi chez la femme une transformation plus marquée du lanugo en poil terminal, avec pour résultat une pilosité de type masculin.

Les androgènes les plus importants chez la femme sont la testostérone et l'androsténone, produites à parts égales par la surrénale et les ovaires, de même que la déhydroépiandrosterone (DHEA) et le sulfate de DHEA sécrétés essentiellement par la corticosurrénale (fig. 1). Plus de la moitié de la testostérone circulante provient de la conversion périphérique de l'androsténone et de la DHEA. Les androgènes sériques sont liés à des protéines vectrices, pour les 2/3 environ à la «sex-hormone-binding-globulin» (SHBG), et 1-2% seulement sont libres, donc biologiquement actifs. L'hyperandrogénémie diminue cependant la synthèse hépatique de SHBG, augmentant de ce fait la concentration de testostérone bioactive, ce qui favorise la transformation du lanugo en poil terminal. La synthèse de SHBG, et du même fait la proportion de testostérone libre sont influencés par toute une série de maladies (tabl. 2) [3].

**Tableau 1. Etiologies et incidence de l'hyperandrogénémie et de l'hirsutisme [d'après 2, 3].**

Etiologies ovariennes	
Syndrome d'insulinorésistance	1%
Tumeurs productrices d'androgènes	<1%
Lutéome (virilisation de la grossesse)	<1%
Etiologies surrénales	
Syndrome adrénogénital	
déficit en 21-hydroxylase	1%
autres (11-/17-hydroxylase, etc.)	<1%
Tumeurs productrices d'androgènes	<1%
Syndrome de Cushing	<1%
Etiologies mixtes ovariennes et surrénales	
Hirsutisme idiopathique (familial)	
Syndrome des ovaires polykystiques	
<b>Androgènes exogènes</b>	<b>&lt;1%</b>
latrogènes (anabolisants)	

## Anamnèse et appréciation clinique

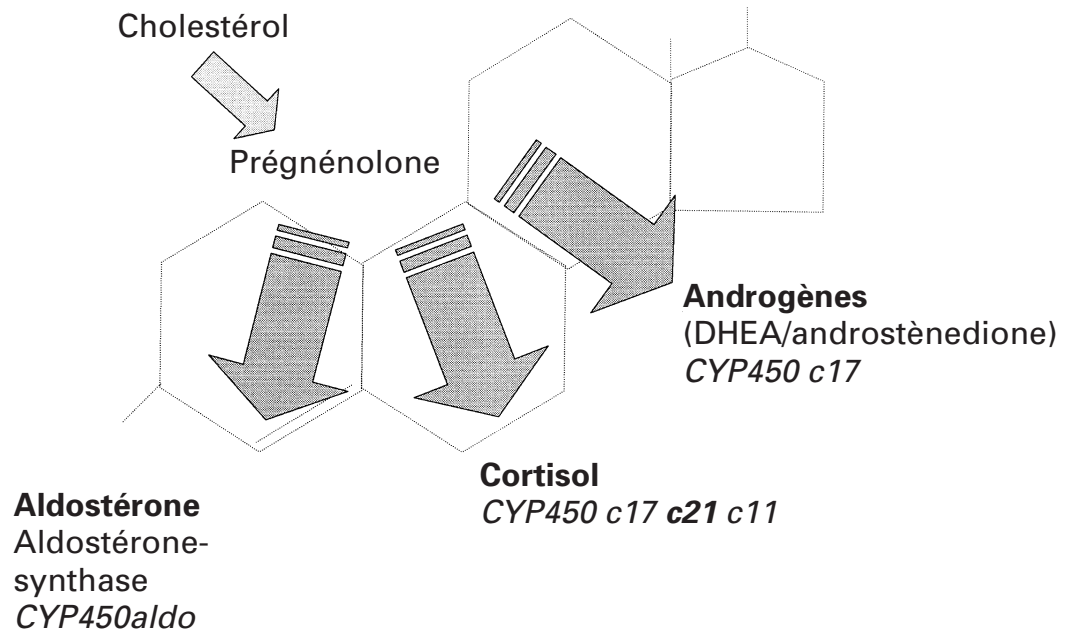
Dans une forme bénigne d'hirsutisme, l'anamnèse typique s'étend sur des années, commençant la plupart du temps autour de la puberté et progressant lentement. Il y a souvent une tendance familiale. Chez les femmes donnant une telle anamnèse, et ayant des règles parfaitement régulières, nous ne trouvons pratiquement jamais de pathologie de base grave. Une hyperandrogénémie discrète peut déjà abaisser le timbre de la voix. Mais si les règles sont irrégulières depuis plusieurs années et s'il y a un acanthosis nigricans, il est fort probable que la cause en soit un syndrome des ovaires polykystiques.

En présence d'un hirsutisme rapidement évolutif par contre, avec une oligo-/aménorrhée d'apparition récente ou des signes de virilisation, il faut rechercher une tumeur androgénisante, et creuser l'anamnèse médicamenteuse.

Correspondance:  
Dr Christoph Henzen  
Service de Médecine  
Hôpital cantonal  
CH-6000 Lucerne 16

[christoph.henzen@ksl.ch](mailto:christoph.henzen@ksl.ch)

**Figure 1a.**  
Biosynthèse des stéroïdes dans la corticosurrénale et enzymes du cytochrome P450 y participant.



**Tableau 2.**  
**Facteurs ayant une influence sur la synthèse de «sex-hormone-binding-globulin» (SHBG) et donc sur la testostérone libre, bioactive.**

**Diminution de la synthèse de SHBG**  
→ **augmentation des androgènes**

Hypothyroïdie

Obésité

Acromégalie

Traitement par androgènes

Traitement par glucocorticoïdes

**Augmentation de la synthèse de SHBG**  
→ **diminution des androgènes**

Hyperthyroïdie

Grossesse

Cirrhose

Traitement par œstrogènes

Le stade et la distribution du poil terminal se mesurent de la manière la plus fiable selon le score semi-quantitatif de Ferriman-Gallwey, qui donne une échelle de 0 à 4 pour 9 régions du corps (fig. 2) [4]. Huit points et plus confirment un hirsutisme. Jusqu'à un certain point, le type d'hirsutisme correspond à l'androgénémie. La pilosité au niveau des épaules et de l'abdomen supérieur, ou l'association d'une alopecie masculine, frontale, d'une hypertrophie musculaire et d'une clitoridomégalie sont le reflet d'un hyperandrogénisme important, éventuellement «malin». Du fait qu'un hirsutisme et

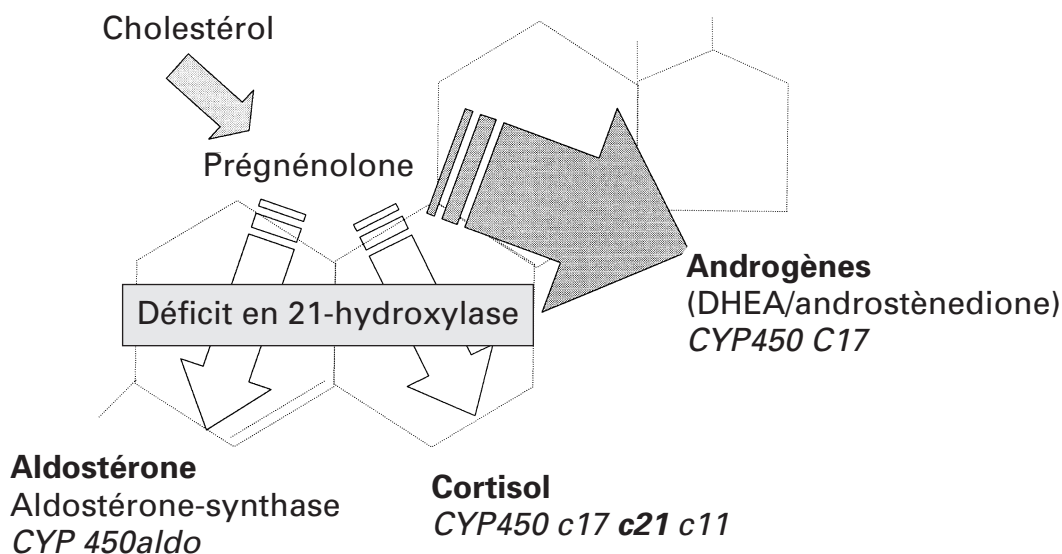
des irrégularités du cycle se rencontrent chez quelque 80% des femmes ayant un syndrome de Cushing, il faut rechercher une obésité tronculaire, une hypertension, des œdèmes, des vergetures pourpres et un amincissement cutané. Un examen gynécologique fait partie de tout examen initial d'une femme présentant un hirsutisme, surtout si elle a une oligo-/aménorrhée d'apparition récente.

## Examens de laboratoire

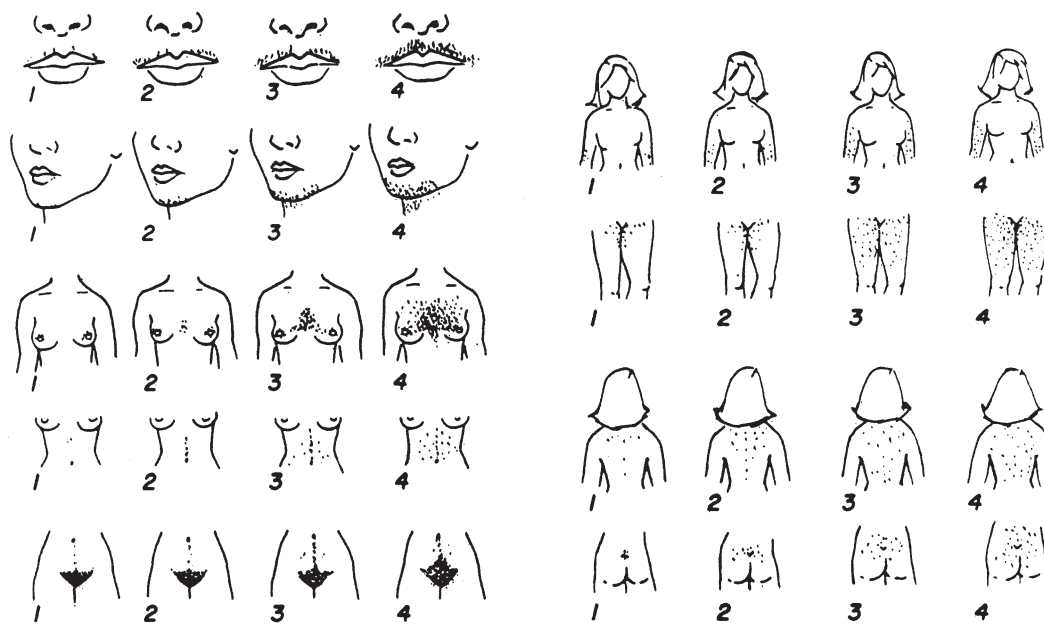
Une anamnèse détaillée et un status bien fait permettent généralement de reconnaître une femme chez laquelle un examen endocrinologique est indiqué (fig. 3). L'indicateur biochimique le plus sensible d'une hyperandrogénémie est la testostérone plasmatique libre. Le dosage de la testostérone et du sulfate de DHEA plasmatiques sont d'excellents examens de dépistage. Si les résultats sont normaux, le diagnostic d'hirsutisme idiopathique (ou d'hyperactivité de la 5 $\alpha$ -réductase) peut alors être posé. Des valeurs nettement augmentées (testostérone >7 nmol/L, sulfate de DHEA >18,5  $\mu$ mol/L) font suspecter une tumeur ovarienne ou surrénalienne, à rechercher sans faute par ultrasons transvaginaux ou CT/IRM [5].

Le diagnostic différentiel d'une testostérone et/ou d'un sulfate de DHEA légèrement augmentés englobe les étiologies ovariennes (syndrome des ovaires polykystiques) et surrénalienne (syndrome adrénogénital) de l'hirsutisme. Dans le syndrome des ovaires polykystiques, les gonadotrophines sont typiquement augmentées, et surtout la LH, et les ultrasons

**Figure 1b.**  
Syndrome adrénogénital:  
déficit en 21-hydroxylase et  
synthèse accrue d'androgènes  
surrénaux.



**Figure 2.**  
Score d'hirsutisme d'après Ferri-  
man-Gallwey. Les 9 régions du  
corps sont notées de 0 (pas  
d'hirsutisme) à 4 (hirsutisme  
très marqué) [d'après 4].



révèlent des ovaires polykystiques [6]. Le syndrome adrénogénital se diagnostique sur la base de concentrations sériques élevées de  $17\alpha$ -hydroxyprogèstèrone basale et 60 minutes après l'injection d'une ampoule de tétracosactide (Synacthen®): sont considérées comme normales des concentrations de  $17\alpha$ -hydroxyprogèstèrone stimulées  $<10$  nmol/L, et un résultat  $>45$  nmol/L confirme le diagnostic du syndrome adrénogénital [2].

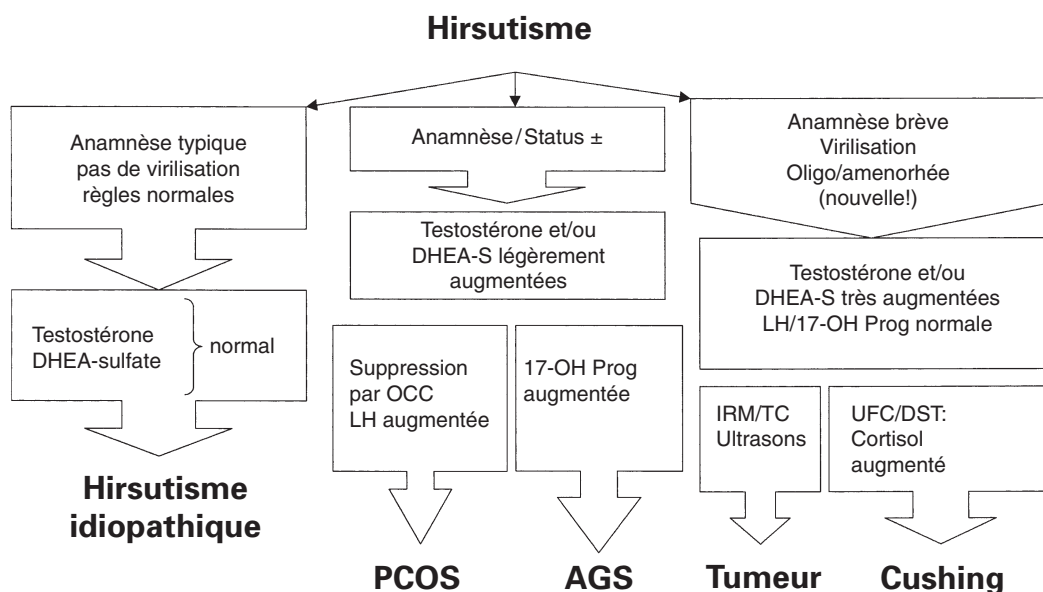
En cas de suspicion clinique de syndrome de Cushing, les examens de screening sont le dosage du cortisol libre dans les urines de 24 h (norme  $<250$  nmol/j), et le test de suppression à la dexaméthasone (1 mg de dexaméthasone per os à minuit, dosage du cortisol plasmatique à 8 h 00: norme  $<150$  nmol/L).

### Traitement de l'hirsutisme

**Généralités:** Le traitement cosmétique par épilation mécanique (rasage, cire chaude ou crèmes dépilatoires) et électrolyse peut certes contrôler l'hirsutisme, mais une amélioration durable ne peut être atteinte que par suppression médicamenteuse efficace de l'hyperandrogénémie. Il faut la plupart du temps 6 mois au moins pour obtenir une correction de l'hirsutisme, et la pilosité faciale répond plus lentement que celle du reste du corps. C'est pour cela que les méthodes mécaniques, moins chères, sont recommandées au début du traitement médicamenteux, et l'épilation définitive par électrolyse uniquement après diminution de l'hirsutisme. Un bon moyen de contrôler le trai-

**Figure 3.**  
Proposition de démarche  
diagnostique dans  
l'hirsutisme [d'après 3].

OCC = contraception orale  
17-OH Prog = 17-hydroxy-  
progestérone après stimula-  
tion ACTH  
UFC = cortisol libre dans  
l'urine de 24 heures  
DST = test de suppression  
à la dexaméthasone  
LH = hormone lutéotrope  
PCOS = syndrome des ovaires  
polykystiques  
AGS = syndrome ad  
rénogénital



tement est la question régulière du nombre de minutes consacrées journallement au traitement cosmétique.

Le but du traitement médicamenteux est la suppression de la synthèse ovarienne et surrénalienne d'androgènes, et l'inhibition de l'effet des androgènes sur le follicule pileux.

**Suppression de l'hyperandrogénémie ovarienne:** La manière la plus efficace de traiter l'hyperandrogénémie ovarienne est de donner des contraceptifs oraux: les œstrogènes font augmenter la concentration de SHBG et du même fait la liaison aux protéines des androgènes, et les gestagènes stimulent la dégradation de la testostérone. Il faut donner la préférence aux contraceptifs oraux contenant un gestagène sans activité androgénique, comme le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate [3].

L'acétate de cyprotérone a également un puissant effet antiandrogène. L'inhibition de la liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs androgéniques potentialise son effet contre l'hirsutisme, et ceci autant en association (Diane-35® contient 2 mg d'acétate de cyprotérone) qu'en adjonction au contraceptifs oraux (Androcur® 25 à 50 mg par jour pendant les 10 premiers jours du cycle contraceptif). Ce sont les femmes qui ont un syndrome des ovaires polykystiques et un hyperandrogénisme qui répondent le mieux à ce traitement. Le succès thérapeutique est très variable, mais une diminution, ou tout au moins une stabilisation de la pilosité corporelle est à espérer chez les  $\frac{3}{4}$  environ des femmes ainsi traitées. Les effets indésirables potentiels de trop hautes doses sont prise de poids, aménorrhée et hépatite.

Comme alternative, mais nettement plus chère, il y a les analogues de la Gonadotropin-Relea-

sing Hormone (GnRH). Ces analogues de la GnRH inhibent la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, et donc la production ovarienne de stéroïdes. Ce traitement peut être administré par voie sous-cutanée, en dépôt i.m. ou, mais avec un effet nettement moins marqué, par voie intranasale, en association à une substitution d'œstrogènes. L'effet de ces analogues de la GnRH est comparable à celui des associations contraceptifs oraux/acétate de cyprotérone [2]. Les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques présentent souvent en plus un syndrome métabolique avec insulino-résistance, caractérisé par une obésité centrale, une intolérance au glucose/un diabète, une dyslipidémie et une hypertension. L'hyperinsulinémie et l'obésité accentuent l'hyperandrogénisme de ces femmes. Les moyens permettant d'améliorer ce syndrome métabolique (perte de poids, activité physique, metformine) diminuent en même temps la concentration de testostérone [6, 8].

**Suppression de l'hyperandrogénémie surrénalienne:** Les glucocorticoïdes sont le traitement de choix de le syndrome adrénogénital. La stimulation par l'ACTH de la corticosurrénale est supprimée, et la production de stéroïdes déviée vers les androgènes en raison du déficit en 21-hydroxylase se trouve inhibée (fig. 1b). En règle générale, la dexaméthasone est dosée entre 0,25 et 0,5 mg/jour, et la prednisone entre 2,5 et 5 mg/jour [2-4]. Les glucocorticoïdes sont inefficaces dans les autres formes d'hirsutisme.

**Antiandrogènes:** Les antiandrogènes inhibent la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone aux récepteurs des androgènes du follicule pileux. A part l'acétate de cyprotérone

## Quintessence

- Chez plus de 95% des femmes, l'étiologie de l'hirsutisme est bénigne, c'est-à-dire idiopathique, ou secondaire à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Dans le diagnostic de l'hirsutisme, l'anamnèse et le status clinique sont très importants, surtout en cas de suspicion de pathologies malignes (oligo-/aménorrhée? Virilisation? Symptômes d'un Cushing?).
- Les dosages de la testostérone et du sulfate de déhydroépiandrostérone sont recommandés comme examens de laboratoire de screening: des résultats normaux parlent en faveur d'un problème périphérique; une testostérone et/ou un sulfate de déhydroépiandrostérone légèrement augmentés en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques ou d'un syndrome adrénogénital; des valeurs très élevées (avec anamnèse et clinique suggestives!) doivent faire rechercher une tumeur androgénisante.
- Le traitement comporte des mesures cosmétiques et des antiandrogènes; les glucocorticoïdes dans une hyperandrogénémie surrénalienne confirmée (syndrome adrénogénital); les contraceptifs oraux et l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénémie ovarienne (syndrome des ovaires polykystiques).

déjà cité, la spironolactone, le flutamide et le finastéride ont démontré une efficacité égale [7]. La spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, occupe les récepteurs des androgènes tissulaires de manière compétitive avec la dihydrotestostérone. A des doses de 25 à 100 mg par jour, la spironolactone améliore l'hirsutisme du 2/3 des femmes environ, qui voient baisser leur score de Ferriman-Gallwey de manière significative, soit de 40% environ. Les effets indésirables peuvent être des méno-/métrorragies et une hyperkaliémie.

Le flutamide, à une dose de 250 mg/j, a un effet comparable sur l'hirsutisme, mais il est hépatotoxique à hautes doses.

Le finastéride est un inhibiteur compétitif de la 5 $\alpha$ -réductase, qui prévient la transformation de la testostérone en son métabolite actif, la dihydrotestostérone. Ce médicament, introduit pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, diminue d'environ 1/3 l'hirsutisme à des doses de 1 à 5 mg par jour. Si le fœtus masculin y est exposé, il pourra présenter des anomalies des organes génitaux externes. Aucun autre effet indésirable n'est mentionné pour les femmes, et le finastéride est une option thérapeutique en postménopause.

## Remerciement

Je remercie mon collègue praticien, le Dr Bruno Bürgi, Dallenwil, d'avoir bien voulu lire le manuscrit et me faire part de ses précieuses suggestions.

### Médicaments cités:

Acétate de cyprotérone 2 mg, éthinyloestradiol 0,035 mg	Diane-35®
Acétate de cyprotérone 50 mg	Androcur®
Metformine	Glucophage®
Dexaméthasone	Decadron®, Millicortène®, Fortecortin®
Spironolactone	Aldactone®
Flutamide	Flucinome®
Finastéride	Proscar®, Propecia®

## Bibliographie

- 1 McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med* 1994;331:1015-6.
- 2 Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997;349:191-5.
- 3 Goldfien A, Monroe SE. Hirsutism. In: Greenspan FS, Strewler GJ: *Basic and Clinical Endocrinology*, 5<sup>th</sup> Edition. Stamford USA: Appleton & Lange; 1997
- 4 Lobo RA. Hirsutism, Alopecia, and Acne. In: Kenneth L. Becker: *Endocrinology and Metabolism*, 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia, USA: Lippincott; 1995.
- 5 Ehrmann DA, Rosenfield RL. Hirsutism - beyond the steroidogenic block. *N Engl J Med* 1990;323:909-11.
- 6 Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
- 7 Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of Spironolactone, Flutamide and
- 8 Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-74.