

## Complexité du diagnostic différentiel et du traitement

## Hirsutisme

Dr méd. Fahim Ebrahimi<sup>a</sup>, Dr méd. Alexander Kutz<sup>a</sup>, Prof. Dr méd. Mirjam Christ-Crain<sup>a</sup>,  
Prof. Dr méd. Emanuel Christ<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Endocrinologie, Diabetes, Metabolismus, Universitätsspital Basel, Basel



L'hirsutisme, défini comme une pilosité de type masculin chez la femme, représente l'un des troubles endocriniens les plus fréquents chez la gent féminine. Il a un impact considérable sur la qualité de vie et le psychisme des patientes touchées. Etant donné qu'une affection grave peut dans de rares cas aussi en être à l'origine, un bilan approfondi s'avère indispensable.

### Introduction

Chez les patientes préménopausées, l'hirsutisme est le plus souvent causé par une pathologie bénigne (syndrome des ovaires polykystiques [SOPK]), mais dans de rares cas, il peut aussi être le premier signe d'une affection sous-jacente grave (tumeur sécrétrice d'androgènes) et requiert dès lors une approche diagnostique systématique. D'une manière générale, l'hirsutisme est le signe d'une action accrue des androgènes et il est dans la plupart des cas associé à une hyperandrogénie, qui à son tour peut être responsable d'une infertilité et d'un profil de risque cardiovasculaire accru chez les femmes touchées. Des enquêtes récentes révèlent que la majorité des patientes se plaignant d'hirsutisme restent souvent insatisfaites des investigations médicales et du succès thérapeutique. Dès lors, une solide compréhension des étapes diagnostiques indiquées et un traitement basé sur l'évidence et axé sur la patiente s'avèrent incontournables.

### Exemples de cas

#### Cas 1: un cas typique d'hirsutisme

Une femme de 20 ans nous a été adressée en raison d'hirsutisme et de troubles du cycle menstruel. Elle décrit des menstruations imprévisibles et rares (cinq ou six par an) depuis la ménarche, qui est intervenue à l'âge de 11 ans. Depuis l'âge de 14 ans, elle avait remarqué une hyperpilosité du visage, notamment au niveau de la lèvre supérieure et du menton. Les symptômes se sont accentués après qu'elle a pris du poids durant sa formation professionnelle. Elle ne prend aucun médicament. L'examen physique révèle un indice de masse corporelle (IMC) de 28 kg/m<sup>2</sup>, une pression artérielle de 142/88 mm Hg et un hirsutisme modéré sans virilisation.



Fahim Ebrahimi

La peau a une apparence grasse avec des lésions acnéiformes dans le visage. Dans la lettre d'orientation rédigée par le médecin de famille figurent les valeurs de laboratoire suivantes, qui ont été déterminées par le médecin de famille: glucose plasmatique 6,5 mmol/l; cholestérol total 6,0 mmol/l; lipoprotéines de basse densité (LDL) 4,5 mmol/l; hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculostimulante (FSH) comprises dans les valeurs de référence (référence: LH <50 mUI/ml; FSH <35 mUI/ml). La concentration de testostérone totale s'élevait à 3,6 nmol/l (référence: 0,3–1,9 nmol/l) et la testostérone libre calculée était de 53,1 pmol/l (référence: 2,1–23,6 pmol/l).

#### Cas 2: un cas quelque peu atypique d'hirsutisme

Une femme de 58 ans se présente avec un hirsutisme progressif de survenue récente et une prise de poids depuis env. 3–4 mois. Au début, elle est parvenue à éliminer les poils au niveau de la lèvre supérieure et du menton par épilation et cire, mais ces derniers temps, une pilosité accrue s'est développée au niveau de la partie supérieure du corps (abdomen, poitrine) et des cuisses, ce qui l'inquiète beaucoup. Elle est ménopausée depuis 1 an et la ménarche est intervenue à l'âge de 12 ans. Au cours des dernières semaines, elle a en plus remarqué une faiblesse musculaire croissante et une acné de survenue nouvelle dans la région du décolleté; une hypertension artérielle a été diagnostiquée récemment. L'examen physique révèle un IMC de 31 kg/m<sup>2</sup>, une pression artérielle de 156/95 mm Hg et un hirsutisme prononcé du tronc (fig. 1) avec une légère hypertrophie clitoridienne. Les analyses de laboratoire ont montré une concentration élevée de testostérone totale de 6,1 nmol/l (référence: 0,3–1,9 nmol/l), une valeur d'HbA<sub>1c</sub> de 6,6%, ainsi qu'une légère hypokaliémie de 3,1 mmol/l.



**Figure 1:** Hirsutisme abdominal chez une patiente de 58 ans (cas 2): nette augmentation des poils terminaux au niveau de la région péri-ombilicale.

### Physiopathologie

Les androgènes les plus pertinents chez la femme sont la testostérone et l'androstènedione, qui sont produites à part égale par les glandes surrénales et les ovaires. Par ailleurs, la déhydroépiandrostérone (DHEA) et le sulfate de DHEA (SDHEA), qui sont des précurseurs de la testostérone principalement produits dans le cortex surrénal, jouent également un rôle en termes d'action androgénique chez la femme.

La totalité du corps est recouverte d'un fin duvet non pigmenté, en particulier avant la puberté. Sous l'influence des androgènes, le duvet peut se transformer en poils terminaux pigmentés et plus épais. A la fois une production accrue d'androgènes et une sensibilité accrue des follicules pileux aux androgènes sont responsables d'hirsutisme. La conversion locale de la testostérone en dihydrotestostérone active est déterminée par l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase dans la peau et explique pourquoi des femmes ayant des concentrations identiques de testostérone dans le sérum peuvent présenter des intensités très variables d'hirsutisme.

### Clinique

L'anamnèse détaillée et l'examen clinique sont essentiels pour l'évaluation de l'hirsutisme. Il convient de faire la distinction entre l'hirsutisme et l'hypertrichose, qui désigne l'augmentation généralisée des poils terminaux et ne correspond pas à une pilosité de type masculin, contrairement à l'hirsutisme. La détermination du score de Ferriman et Gallwey (fig. 2) permet de quantifier l'hirsutisme. Le score est considéré comme élevé s'il est

supérieur à l'intervalle de confiance (IC) à 95% des femmes de la même ethnie. Ainsi, chez les femmes un score  $\geq 8$  points doit être généralement considéré comme élevé, tandis que chez les femmes originaires du bassin méditerranéen ou hispaniques, un score  $>9-10$  est considéré comme élevé. Le score présente toutefois aussi des limites pertinentes: d'une part, il est subjectif et présente donc une grande variabilité et, d'autre part, il n'est pas rare qu'il fournisse une valeur faussement basse, car les femmes touchées ont déjà éliminé localement les poils au moyen de méthodes cosmétiques. Ainsi, une étude transversale est parvenue à montrer que plus de 70% de toutes les femmes ayant un score  $\geq 3$  points avaient le sentiment de souffrir d'un problème d'hirsutisme et procédaient régulièrement à une épilation cosmétique [1].

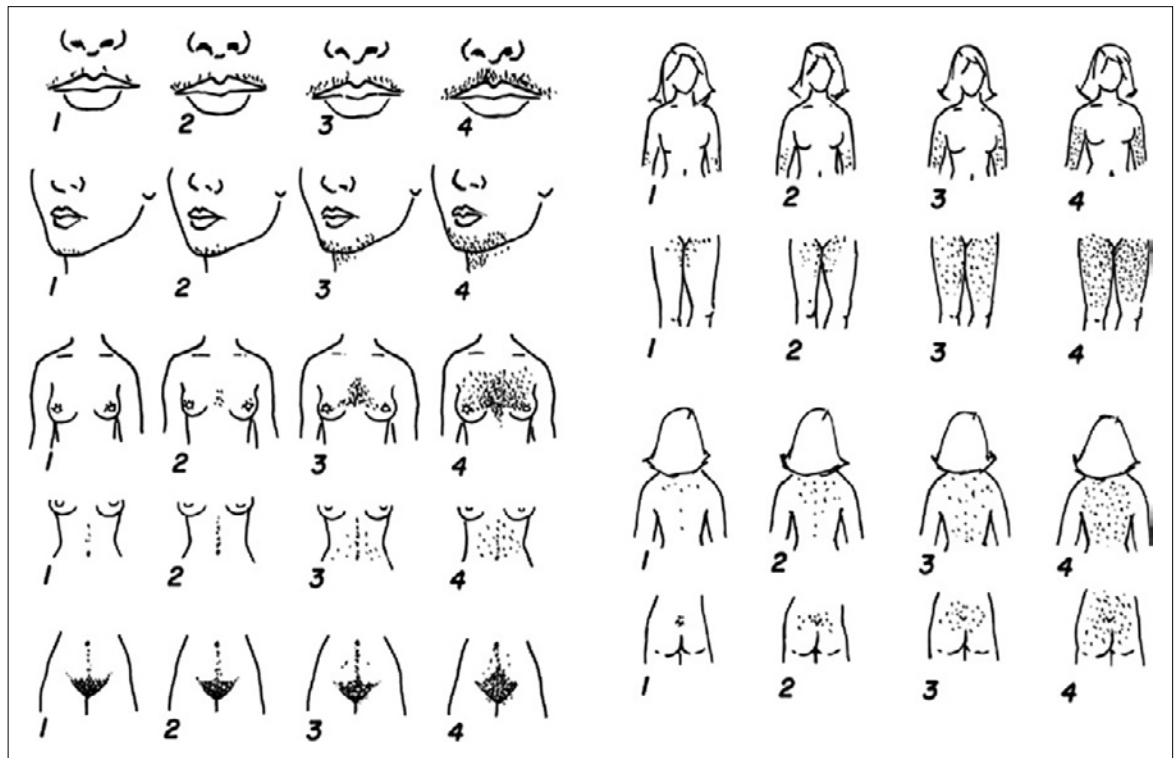
L'hirsutisme peut avoir de lourdes conséquences psychosociales chez les femmes touchées, car l'hyperandrogénie peut être un facteur pertinent d'infertilité anovulatoire et être à l'origine d'une perte de l'estime de soi. Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques ont montré que les femmes atteintes d'hirsutisme souffraient significativement plus souvent de maladies psychiques, telles que la dépression et les troubles anxieux [2].

### Diagnostic différentiel

Initialement, il convient d'exclure des causes médicalementes dans le cadre de l'anamnèse. Les principales substances incriminées sont la phénytoïne, le diazoxide, les crèmes ou injections à base d'androgènes, les gels à base d'androgènes utilisés par le partenaire, les préparations progestatives et les antagonistes des œstrogènes (clomiphène, tamoxifène).

La plupart des cas d'hirsutisme s'expliquent toutefois par un excès endogène d'androgènes ( $\geq 80\%$ ) et chez la majorité des femmes atteintes d'hirsutisme (70–80%), un SOPK en est à l'origine. Les critères diagnostiques du SOPK sont présentés dans le tableau 1. Malgré tout, les diagnostics différentiels pertinents (tab. 2, fig. 3) doivent être exclus, car il est souvent impossible de les distinguer sur le plan clinique d'un SOPK alors qu'ils requièrent un traitement fondamentalement différent.

En mars 2018, de nouvelles lignes directrices de la «Endocrine Society» relatives à l'évaluation et au traitement de l'hirsutisme chez la femme préménopausée ont été publiées [3]. D'après ces lignes directrices, il n'est pas nécessaire de procéder à un dosage des androgènes lorsqu'une femme se plaint uniquement d'une hyperpilosité locale indésirable mais présente un score d'hirsutisme normal et une euménorrhée. Dans ce cas, la probabilité de trouver une cause médicale ayant des conséquences thérapeutiques est très faible.



**Figure 2:** Score de Ferriman et Gallwey. Le score de Ferriman et Gallwey se décompose en neuf régions corporelles, qui présentent la plus grande sensibilité aux androgènes, avec une notation de 0 (pas de poils) à 4 (pilosité très prononcée). Les points obtenus pour les différentes régions corporelles sont additionnés. En fonction de l'origine ethnique, un score total différent est indicateur d'un hirsutisme. (Issu de: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(7):815-30. © 1981, reproduction avec l'aimable autorisation de Elsevier, <https://www.journals.elsevier.com/american-journal-of-obstetrics-and-gynecology>.)

Toutefois, un test de grossesse devrait être réalisé chez toutes les femmes en âge de procréer présentant une aménorrhée. Chez les femmes ayant un score d'hirsutisme élevé et/ou des troubles menstruels, il est en outre recommandé de réaliser un dosage de la concentration de testostérone totale le matin, à jeun, de préférence par une méthode de spectrométrie de masse (par ex. chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem [LC-MS/MS]), si une telle modalité est disponible. La testostérone libre devrait également être déterminée, car en particulier les femmes avec SOPK présentent un taux élevé de testostérone libre. Cela s'explique par une baisse de la globu-

line liant les hormones sexuelles (SHBG), qui se lie à la testostérone, de sorte que la proportion de testostérone libre par rapport à la testostérone totale est accrue. La testostérone libre ne doit néanmoins pas être mesurée au moyen des méthodes répandues de test immunologique, car ces dernières fournissent des valeurs imprécises; il est plutôt recommandé de calculer le taux de testostérone libre, par ex. au moyen de la formule de Vermeulen (<http://www.issam.ch/freetesto.html>), déjà disponible depuis 1999. En cas de valeurs de testostérone normales et de suspicion d'hyperproduction surrénalienne d'androgènes, il est en plus possible de déterminer le SDHEA. Chez <17% de toutes les patientes avec hirsutisme, la concentration de SDHEA est élevée malgré des valeurs normales de testostérone totale et libre.

Dans le cadre du diagnostic d'une hyperandrogénie, il convient également de songer à une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) à début tardif. La prévalence de l'HCS à début tardif est d'env. 2% chez les femmes présentant une hyperandrogénie. Chez la plupart des patientes avec HCS à début tardif, la présentation clinique est très similaire à celle d'un SOPK. Pour cette raison, un diagnostic de laboratoire de l'HCS à début

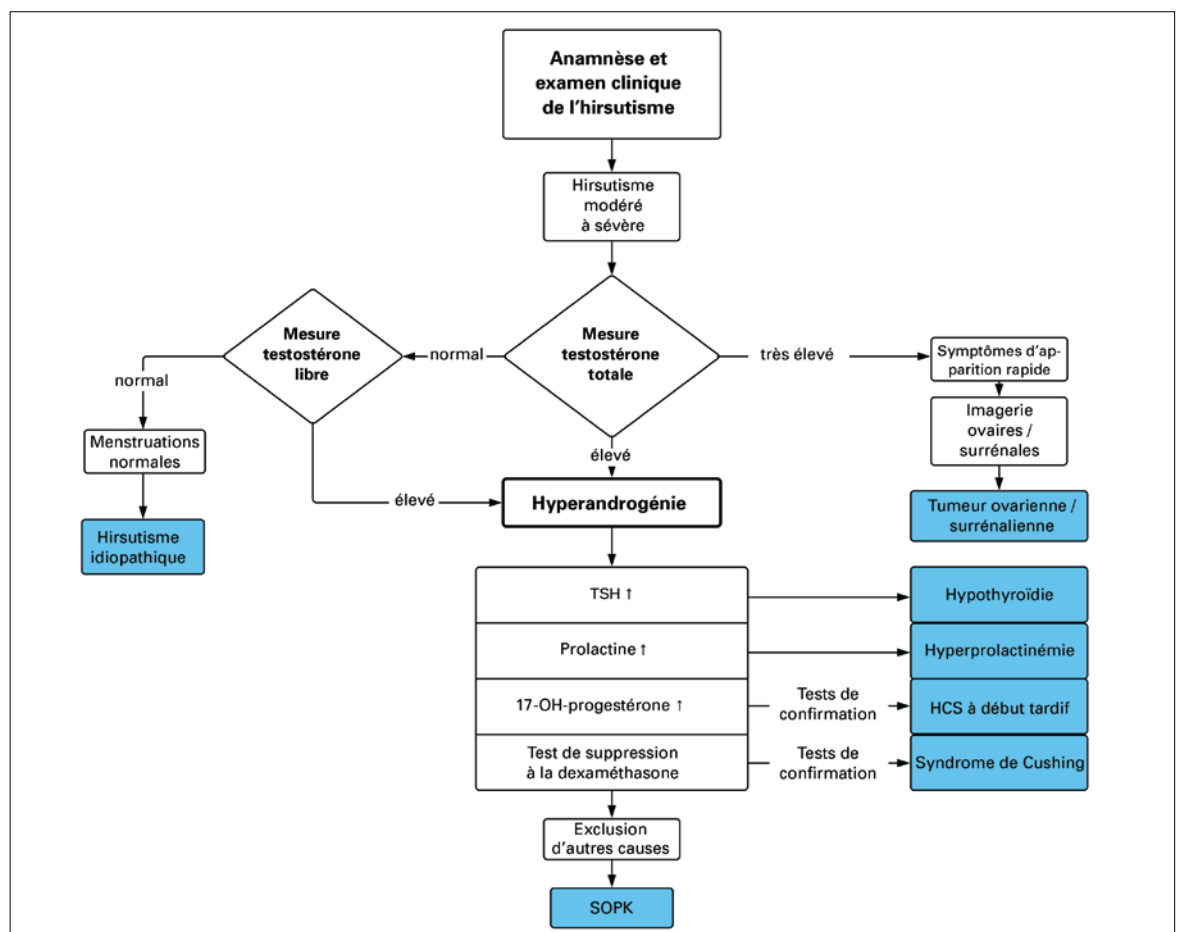
**Tableau 1:** Critères diagnostiques pour le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

<b>National Institutes of Health (NIH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperandrogénie (clinique, biochimique ou les deux)</li> <li>– Dysfonctionnement ovulatoire</li> </ul> <p>Les deux critères sont obligatoires pour le diagnostic de SOPK. La présence d'ovaires polykystiques n'est pas un critère diagnostique.</p>
<b>Critères de Rotterdam</b>	<p>2 critères sur 3 doivent être remplis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperandrogénie (clinique, biochimique ou les deux)</li> <li>– Dysfonctionnement ovulatoire</li> <li>– Ovaires polykystiques</li> </ul>

**Tableau 2:** Principaux diagnostics différentiels de l'hirsutisme avec ou sans troubles du cycle menstruel.

Diagnostic	Signes cliniques évocateurs	Tests diagnostiques
<b>Grossesse</b>	Aménorrhée en tant que principal signe (contrairement à l'oligoménorrhée).	hCG sérique ou urinaire.
<b>SOPK</b>	Hyperandrogénie et dysfonctionnement ovulatoire. Syndrome métabolique. Début souvent tôt après la ménarche.	Testostérone totale et libre, SHBG, rapport LH/FSH, HbA <sub>1c</sub> .
<b>HCS à début tardif</b>	Tableau clinique similaire à celui du SOPK, éventuellement anamnèse familiale positive.	17-OH-progesterone tôt le matin durant la phase folliculaire ou mesure après test de stimulation à l'ACTH (250 µg).
<b>Hirsutisme idiopathique</b>	Début durant la puberté, anamnèse familiale positive d'hirsutisme, cycle menstruel régulier, progression graduelle de l'hirsutisme.	Exclusion de tous les autres diagnostics.
<b>Tumeur sécrétrice d'androgènes</b>	Début rapide des symptômes, virilisation y compris changement de la voix, alopecie androgénique et clitoromégalie.	Testostérone et SDHEA sériques (nettement augmentés). Examens d'imagerie (échographie des ovaires; imagerie par résonance magnétique des surrénales).
<b>Syndrome de Cushing</b>	Recoupement avec de nombreux symptômes du SOPK. Syndrome métabolique, striae rubrae, pléthore faciale, faciès lunaire, bosse de bison, faiblesse des muscles proximaux, ostéoporose, tendance aux ecchymoses.	Test de suppression à la dexaméthasone (1 mg) durant la nuit. Alternativement, collecte des urines sur 24 heures pour détermination du cortisol libre et/ou détermination du cortisol salivaire aux alentours de minuit.
<b>Hyperprolactinémie</b>	Aménorrhée, sécrétion de lait.	Prolactine sérique.
<b>Hypothyroïdie</b>	Sécheresse cutanée, constipation, goitre, troubles du cycle menstruel.	TSH sérique.

SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; HCS: hyperplasie congénitale des surrénales; hCG: gonadotrophine chorionique humaine; SHBG: globuline liant les hormones sexuelles; LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculostimulante; ACTH: adrénocorticotrophine; SDHEA: sulfate de déhydroépiandrostérone; TSH: thyroïdostimuline.

**Figure 3:** Parcours diagnostique chez une femme préménopausée avec hirsutisme (adapté d'après [3]).

HCS: hyperplasie congénitale des surrénales; SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; TSH: thyroïdostimuline.

tardif est impératif. Dans la mesure où l'HCS à début tardif est le plus souvent due à une activité réduite de la 21-hydroxylase dans la biogenèse des stéroïdes au niveau du cortex surrénal, il peut être diagnostiqué par la mise en évidence de valeurs basales élevées de 17-OH-progesterone le matin durant la phase folliculaire ou lors d'un jour quelconque chez les femmes avec aménorrhée ou menstruations rares. La 17-OH-progesterone est un précurseur de la synthèse des stéroïdes et elle est métabolisée par la 21-hydroxylase. En cas d'activité réduite de cette enzyme, la concentration de 17-OH-progesterone est par conséquent nettement augmentée. Chez les femmes présentant une probabilité pré-test élevée d'HCS à début tardif en raison d'une anamnèse familiale positive ou d'une appartenance à un groupe ethnique à haut risque, la mesure de la 17-OH-progesterone est également recommandée lorsque les concentrations sériques de testostérone totale et libre sont normales. En cas de valeur élevée, il est recommandé à titre de confirmation de procéder à une nouvelle mesure de la 17-OH-progesterone après un test de stimulation à l'adrénocorticotrophine (ACTH). Une valeur de 17-OH-progesterone  $>5,15-6,0$  nmol/l présente une sensibilité de 95% et une spécificité de 90% pour la présence d'une HCS à début tardif. Le diagnostic définitif requiert la mise en évidence de valeurs  $>30-45$  nmol/l soit en situation basale soit après un test de stimulation à l'ACTH. En cas d'hirsutisme et de suspicion clinique de syndrome de Cushing, un test de recherche d'un hypercorticisme est indiqué. A cet effet, il est possible de réaliser en premier lieu un test de suppression à la dexaméthasone, tout en sachant que la prise concomitante d'un contraceptif oral peut aboutir à des résultats faussement positifs. Alternativement, il est possible de procéder à une mesure du cortisol libre dans la salive vers minuit, qui présente également une sensibilité très élevée. Parmi les autres examens possibles figurent la mesure de la thyroïdostimuline (TSH) pour exclure une dysthyroïdie et la mesure de la prolactine pour exclure une hyperprolactinémie, toutes deux étant des causes rares d'hirsutisme.

En cas de valeurs normales d'androgènes, le diagnostic d'hirsutisme idiopathique (ou activité accrue de la 5 $\alpha$ -réductase) est probable. En particulier la présence d'une euménorrhée (voir ci-dessus) est en faveur d'un hirsutisme idiopathique (qui concerne 5–20% de toutes les femmes avec hirsutisme), car rien ne laisse penser sur le plan clinique à une hyperandrogénie avec altération de l'ovulation. Des données observationnelles ont montré que chez les femmes avec euménorrhée et hirsutisme léger (score de Ferriman et Gallwey de 8–15), un hirsutisme idiopathique est présent dans env. 50% des cas [4].

En cas de valeurs très élevées de testostérone totale ( $>5$  nmol/l) ou de SDHEA ( $>700$   $\mu$ g/dl), de symptômes rapidement progressifs ou de signes de virilisation déjà présents, il convient toujours de songer à une tumeur ovarienne ou surrénalienne, qui doit être exclue par examen d'imagerie (échographie, imagerie par résonance magnétique [IRM]). Lors des réflexions dans le cadre du diagnostic différentiel, l'âge de la patiente constitue également un paramètre pertinent. Alors que le SOPK et l'hirsutisme idiopathique sont de loin les causes les plus fréquentes chez les femmes préménopausées, il convient avant tout de songer à des tumeurs ou à une hyperthécose ovarienne chez les femmes post-ménopausées.

## Syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK est la cause la plus fréquente d'hirsutisme, de troubles du cycle menstruel et d'infertilité chez la femme préménopausée. Il est souvent considéré comme une combinaison de troubles reproductifs et de dérèglements métaboliques. Env. 80–90% de toutes les femmes présentant des troubles du cycle menstruel souffrent d'un SOPK. Dans ce contexte, les femmes se plaignent avant tout d'oligoménorrhée ( $<9$  menstruations par an) ou d'aménorrhée secondaire (pas de menstruations pendant  $>3$  mois), les symptômes apparaissant souvent déjà après la ménarche. Parmi les femmes atteintes de SOPK, 50–80% sont en surpoids. Une intolérance au glucose est retrouvée chez env. un tiers de toutes les patientes. Il est admis que le SOPK est associé à un risque cardiovasculaire accru, qui se normalise toutefois à nouveau après la ménopause.

Le manque de clarté concernant les critères diagnostiques, l'étiologie et les traitements optimaux est une source de frustrations tant pour les patientes que pour les médecins traitants. Il existe divers critères diagnostiques (tab. 1) desquels résultent des phénotypes cliniques très hétérogènes et qui compliquent souvent la pose du diagnostic, si bien que le SOPK n'est dans de nombreux cas pas diagnostiqué d'après les estimations. Bien que la dénomination le suggère à tort, la présence d'ovaires polykystiques n'est pas un critère obligatoire pour la pose du diagnostic de SOPK; de même, la présence d'ovaires polykystiques ne prouve pas le diagnostic. A cet égard, il convient de garder à l'esprit que toute hyperandrogénie peut être responsable d'altérations ovariennes semblables à celles du SOPK («SOPK secondaire»), de sorte que le critère échographique possède la plus faible valeur pour la pose du diagnostic.

Les symptômes du SOPK cessent avec la survenue de la ménopause, car cette dernière s'accompagne d'un hypogonadisme primaire ou d'un épuisement des ovaires

et la production hormonale des ovaires chute alors fortement. Les traitements actuellement disponibles ne sont pas en mesure de normaliser totalement le trouble hormonal sous-jacent. Néanmoins, une perte de poids de 5–10% chez les femmes en surpoids souffrant de SOPK s'est avérée être associée à une réduction des facteurs de risque cardiométaboliques, à une diminution des concentrations d'androgènes, ainsi qu'à une amélioration des cycles menstruels et de la fertilité.

### Hyperplasie congénitale des surrénales à début tardif

L'HCS est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, qui est le plus souvent causée par une mutation du gène de la 21-hydroxylase. L'homozygotie ou l'hétérozygotie composite se traduit par un phénotype clinique, tandis que les porteurs d'une mutation au niveau d'un seul allèle sont en bonne santé. Alors qu'une forte limitation de l'activité enzymatique donne lieu à l'HCS classique avec manifestation dès la naissance, l'activité enzymatique est moins limitée en cas d'HCS à début tardif, de sorte que les symptômes apparaissent uniquement durant l'adolescence. La prévalence mondiale de l'HCS à début tardif s'élève à env. 4,2% d'après une méta-analyse, mais il existe cependant d'importantes différences géographiques [6]. Ainsi, la prévalence de l'HCS à début tardif s'élève à env. 2% chez les femmes caucasiennes présentant une hyperandrogénie, alors qu'elle atteint 5–10% au Moyen-Orient.

D'une manière générale, il est admis que les patientes avec HCS à début tardif présentent des valeurs de testostérone élevées; toutefois, étant donné que les valeurs sont soumises à de fortes fluctuations, le diagnostic repose sur la détermination de la 17-OH-progesterone. A cet égard, les valeurs limites de laboratoire jouent un rôle pertinent, car il a récemment été montré que des valeurs limites trop basses résultaient en un taux relativement élevé de résultats faussement positifs [5]. En cas de valeurs très élevées de 17-OH-progesterone, il convient par conséquent de procéder à des examens diagnostiques complémentaires par analyse génétique du gène CYP21A2. Un profil stéroïdien urinaire peut dans certains cas être utile pour le diagnostic différentiel d'autres défauts de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens (par ex. déficit en 11 $\beta$ -hydroxylase, déficit en cortisone réductase, etc.). Lorsque le diagnostic d'HCS à début tardif est posé, il est essentiel que les patientes en âge de procréer ou avec un désir d'enfant bénéficient d'un conseil génétique, car la fréquence d'hétérozygotie dans la société est relativement élevée (1:60, voire plus en fonction des groupes

ethniques), ce qui peut avoir des conséquences pertinentes pour la grossesse et la période du postpartum.

### Traitement

Le traitement médicamenteux a pour objectif de réduire la production ovarienne et/ou surrénalienne d'androgènes ou de supprimer l'action des androgènes au niveau des follicules pileux. D'une manière générale, le traitement de l'hirsutisme dépend de la cause, mais des traitements cosmétiques locaux peuvent également être employés de manière universelle, indépendamment de la cause sous-jacente. Le plus souvent, la pharmacothérapie systémique n'entraîne un effet visible qu'après 6 mois, de sorte que de nombreuses patientes souhaitent en plus recourir à des méthodes mécaniques d'épilation. Lors de l'initiation d'un traitement, il convient de discuter avec la patiente des différentes modalités thérapeutiques et du délai prévisionnel jusqu'à l'obtention d'un effet.

Une méta-analyse récemment publiée, qui a évalué toutes les options thérapeutiques pharmacologiques disponibles pour l'hirsutisme, a montré que l'utilisation de contraceptifs oraux combinés en tant que traitement de première ligne était judicieuse dans la plupart des cas, permettant d'obtenir une réduction du score d'hirsutisme d'en moyenne –7,2 (IC à 95% [–11,96 à –2,52]) points [7]. Les lignes directrices ne contiennent toutefois pas de recommandation quant au contraceptif oral combiné qu'il convient de privilégier [3]. La composante œstrogénique implique une suppression de la sécrétion de gonadotrophine et donc une réduction de la production ovarienne d'androgènes. Par ailleurs, l'estradiol contenu dans les contraceptifs oraux

### Le traitement médicamenteux a pour objectif de réduire la production ovarienne et/ou surrénalienne d'androgènes ou de supprimer l'action des androgènes au niveau des follicules pileux.

combinés est à l'origine d'une production hépatique accrue de SHBG, ce qui conduit à une biodisponibilité réduite de la testostérone libre car les capacités de liaison sont augmentées. Concernant la composante progestative, il faut noter que certains progestatifs présentent une action androgénique intrinsèque et il convient dès lors de prescrire spécifiquement un progestatif sans action androgénique ou à action androgénique faible (par ex. désogestrel ou norgestimate). Dans tous les cas, le risque de thrombo-embolie doit être évalué avant l'administration d'un contraceptif oral, en particulier chez les patientes obèses, âgées de >39 ans et/ou

fumeuses. En cas de risque élevé de thrombo-embolie, les lignes directrices actuelles recommandent d'administrer la dose la plus faible possible d'éthinylestradiol (habituellement 20 µg) et de choisir un progestatif présentant un faible profil de risque. L'association avec l'acétate de cyprotérone à action anti-androgène (par ex. 10 mg par jour) a également montré une amélioration significative, mais certaines patientes se plaignent d'une perte de libido et d'une prise de poids avec ce traitement, particulièrement à dose élevée. En présence d'une contre-indication aux contraceptifs oraux combinés, l'association d'un dispositif intra-utérin hormonal et d'un anti-androgène (spironolactone ou acétate de cyprotérone) représente une autre option thérapeutique.

Outre le rasage, l'épilation à la cire et les crèmes dépilatoires (crèmes à base d'éflornithine), les options thérapeutiques locales/cosmétiques incluent également le traitement laser et l'électrolyse. Dans les formes sévères, une demande de garantie de prise en charge des coûts peut être adressée à la caisse-maladie pour que les mesures thérapeutiques locales soient remboursées. Par la suite, interroger la patiente au sujet de la fréquence et de la durée de l'épilation cosmétique quotidienne permet d'évaluer la réponse clinique au traitement.

Les femmes avec SOPK présentent souvent aussi un syndrome métabolique avec hyperinsulinémie, de sorte qu'une modification du mode de vie avec perte de poids permet déjà d'obtenir une réduction de l'hyperandrogénie et de l'hirsutisme.

Les autres alternatives médicamenteuses incluent la metformine, la spironolactone, qui a à la fois une action anti-androgène et antagoniste de l'aldostérone, ainsi que le finastéride qui, en tant qu'inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, empêche la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, la forme active, dans les follicules pileux. Pour les deux dernières options thérapeutiques citées, une contraception fiable s'avère néanmoins indispensable.

Pour l'HCS classique, les glucocorticoïdes représentent le traitement de choix afin de réduire l'activation excessive du cortex surrénal par l'ACTH, permettant ainsi de diminuer la production accrue d'androgènes consécutive au défaut de la 21-hydroxylase. Chez les femmes avec HCS à début tardif, les glucocorticoïdes sont appropriés pour obtenir une induction de l'ovulation, mais leur rôle dans le traitement de l'hirsutisme n'est pour l'heure pas clairement déterminé. Par conséquent, chez les patientes avec HCS non classique tout comme chez celles avec SOPK, il est en premier lieu recommandé de prescrire une contraception orale, éventuellement en association avec un anti-androgène.

## Résolution du cas 1:

La patiente présente des signes d'hyperandrogénie avec oligoménorrhée, qui ont toutes deux débuté relativement tôt après la ménarche. Avec la prise de poids, les symptômes d'hirsutisme ont augmenté, ce qui est évocateur d'un lien avec une insulino-résistance. Une HCS non classique, une hyperprolactinémie et une hypothyroïdie devraient être exclues. Par ailleurs, il convient de rechercher des altérations métaboliques (profil lipidique, HbA<sub>1c</sub>). Après exclusion des diagnostics différentiels mentionnés précédemment, un SOPK peut être diagnostiqué sans échographie supplémentaire (l'hyperandrogénie et l'oligoménorrhée étant avérées) d'après les critères de Rotterdam ou du NIH (tab. 1). Étant donné que l'hirsutisme et les irrégularités du cycle menstruel représentent les principaux symptômes de la patiente, il convient en premier lieu de recommander à la patiente en surpoids des modifications du mode de vie, avec consultation nutritionnelle et augmentation de l'activité physique afin d'obtenir une perte de poids durable. En complément de ces mesures, un traitement par metformine peut être initié, ce qui réduit l'insulino-résistance et peut ainsi aussi aboutir à une réduction de l'hyperandrogénie. En l'absence de désir d'enfant et de contre-indications, un traitement par contraceptif oral peut en outre être débuté, ce qui entraînera une augmentation significative de la SHBG et une diminution de la testostérone libre. De plus, les gonadotrophines seront supprimées, ce qui réduira la production ovarienne d'androgènes. Des hémorragies de privation prévisibles surviendront également, prévenant ainsi une hyperplasie endométriale. En présence de contre-indications aux contraceptifs oraux, des méthodes mécaniques d'épilation peuvent être tentées, de même qu'un traitement anti-androgène, par ex. par acétate de cyprotérone, tout en sachant qu'une contraception suffisante (par ex. pilule exclusivement progestative, dispositif intra-utérin) doit alors être assurée en raison du potentiel tératogène. En cas de désir d'enfant, il peut être expliqué à la patiente que la plupart des femmes avec SOPK obtiennent une grossesse spontanée, mais un traitement de soutien de la fertilité par clomiphène et metformine peut s'avérer nécessaire.

## Résolution du cas 2:

Face à la prise de poids, à l'hypertension artérielle de survenue nouvelle, au diabète sucré nouvellement diagnostiqué et à l'hirsutisme sévère, il est vraisemblable que la patiente présente une biosynthèse incontrôlée des hormones stéroïdiennes, avec une production à la

Correspondance:  
 Prof. Dr méd.  
 Emanuel Christ  
 Endocrinologie, Diabetes  
 und Metabolismus  
 Universitätsspital Basel  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
 Emanuel.Christ[at]usb.ch



**Figure 4:** TEP-FDG corps entier (cas 2): au niveau de la surrenale gauche, l'image révèle un grand processus expansif hypermétabolique, jugé comme étant à forte suspicion de malignité. Il y a une suspicion de carcinome surrénalien.

fois d'hormones stéroïdiennes à action androgène et d'hormones stéroïdiennes à action glucocorticoïde (diabète sucré, hypertension artérielle, prise de poids) et à action minéralocorticoïde (hypertension artérielle, hypokaliémie). Cela pourrait être confirmé dans un profil stéroïdien déterminé par LC-MS/MS. En raison de l'apparition rapide des manifestations cliniques et de l'élévation considérable de la testostérone, une néoplasie maligne ovarienne ou surrénalienne a été soupçonnée et des examens d'imagerie ont donc été réalisés. L'échographie endovaginale n'a pas révélé d'altérations des ovaires. Toutefois, l'IRM et la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) ont montré un processus expansif au niveau de la surrenale gauche avec hypermétabolisme prononcé (fig. 4). La patiente a fait l'objet d'une laparotomie ouverte avec résection complète du processus expansif. L'examen histologique a confirmé un carcinome surrénalien. Après l'excision et un traitement adjuvant, la patiente a présenté une normalisation de la pression artérielle et de la glycémie, ainsi qu'une amélioration lente mais constante des symptômes d'hirsutisme.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

- DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: Toward a populational definition of hirsutism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1345–50.
- Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(1):145–52.
- Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1233–57.
- Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Archives of dermatology*. 1987;123(2):209–12.
- Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, Małunowicz EM, Wójcicka A, Miśkiewicz P, et al. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clinical endocrinology*. 2016;84(1):23–9.
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Human reproduction update*. 2017;23(5):580–99.
- Barriounevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1258–64.

## L'essentiel pour la pratique

- L'hirsutisme ne représente pas uniquement un fardeau psychique pour les femmes touchées, il est souvent aussi le symptôme d'une pathologie endocrinienne sous-jacente.
- L'hirsutisme doit toujours faire l'objet d'un bilan approfondi, car il peut potentiellement être le symptôme d'une maladie grave (tumeurs surrénaliennes ou ovariennes).
- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'hirsutisme idiopathique sont responsables de plus de 90% de tous les cas d'hirsutisme.
- En l'absence de désir d'enfant, l'utilisation de contraceptifs oraux est le plus souvent recommandée comme traitement initial. En cas d'efficacité insuffisante, une association avec un médicament anti-androgène peut être évaluée.
- En cas de traitement anti-androgène, une contraception suffisante est indispensable en raison de la tératogénicité potentielle.