



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



HYPERANDROGENIE FEMININE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur AZIOU AZ FATIMA
Née le 07/09/1984 à FIGUIG

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
**OPTION : ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE
MALADIES MÉTABOLIQUES ET NUTRITION**

**Sous la direction de :
Professeur AJDI FARIDA**

Session Juin 2016

A Mes Chers Professeurs,

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos maitres qui nous ont guidé, et n'ont jamais épargné d'efforts pour notre apprentissage et notre formation, tant sur le plan théorique que pratique.

Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer, chers maitres, ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués...

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 4 |
| RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE | 6 |
| A- DEFINITION | 7 |
| B-PHYSIOLOGIE DES ANDROGENES | 9 |
| I- BIOSYNTHESE ET ORIGINE DES ANDROGENES | 9 |
| II- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HIRSUTISME | 14 |
| C- ETIOLOGIES DES HYPERANDROGENIES CHEZ LA FEMME..... | 15 |
| I- CAUSES OVARIENNES | 15 |
| II- CAUSES SURRENALIENNES | 18 |
| III- AUTRES ENDOCRINOPATHIES | 19 |
| IV- HYPERANDROGENIES IATROGENES | 20 |
| V- HIRSUTISME IDIOPATHIQUE | 21 |
| D- EXPLORATION D'UNE HYPERANDROGENIE..... | 21 |
| I- INTERROGATOIRE | 21 |
| II- EXAMEN CLINIQUE | 22 |
| III- EXAMENS PARACLINIQUES | 23 |
| E- TRAITEMENTS DES HYPERANDROGENIES | 27 |
| F- ASPECTS PARTICULIERS DES HYPERANDROGENIES | 30 |
| I- HYPERANDROGENIE CHEZ LA JEUNE FEMME EN PERIODE PERI-PUBERTAIRE . | 30 |
| II- HYPERANDROGENIE ET GROSSESSE | 30 |
| III- HYPERANDROGENIE ET MENOPAUSE | 31 |
| PARTIE PRATIQUE | 32 |
| A-OBJECTIF DE L'ÉTUDE | 33 |
| B-MATÉRIELS ET MÉTHODES | 33 |
| C-RÉSULTATS | 33 |
| D- DISCUSSION..... | 38 |
| CONCLUSION | 40 |
| RÉSUMÉ..... | 42 |
| ANNEXES | 44 |
| BIBLIOGRAPHIE | 48 |

INTRODUCTION

L'hyperandrogénie chez la femme est un phénomène fréquent, sa signification pathologique 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. En effet, l'interrogatoire et quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent de faire la part entre ce qui n'est qu'une variante de la normale, ce qui relève d'un dérèglement fonctionnel ovarien et /ou surrénalien et enfin ce qui résulte d'une affection organique préoccupante telle une tumeur androgénosécrétante.

La prise en charge thérapeutique passe tout d'abord par le traitement étiologique et symptomatique, sans négliger la bonne gestion des autres perturbations associées sur le plan psychosocial, métabolique et également sur le plan fertilité. 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 afin d'assurer une prise en charge adéquate et globale de la pathologie.

Dans ce travail, nous avons illustré l'expérience du service vis à vis de l'hyperandrogénie, ses différentes étiologies, les moyens d'explorations de l'hyperandrogénie chez la femme ainsi que la prise en charge.

RAPPEL

BIBLIOGRAPHIQUE

A- DEFINITIONS :

L'hyperandrogénie est définie comme une sécrétion excessive d'androgènes. Elle se manifeste, sur le plan clinique, par plusieurs symptômes : l'hirsutisme, souvent au premier plan, l'acné ou la séborrhée, un trouble du cycle. D'autres symptômes de virilisation, plus rares, peuvent exister tels qu'une alopecie androgénique, en particulier du vertex, une raucité de la voix, une sudation importante, une hypertrophie du clitoris ou des grandes lèvres. Le type de manifestation clinique dépend bien sûr de la cause de l'hyperandrogénie mais également de son moment d'apparition (vie intra-utérine, enfance, adolescence, âge adulte, ménopause). L'hirsutisme, chez la femme, est défini par le développement d'une pilosité dure et pigmentée dans des territoires masculins (lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses). Le score de Ferriman et Gallwey modifié évalue cette pilosité, cotée de 0 à 4, sur neuf zones du corps (figure 1). Fréquemment, une valeur de ce score supérieure ou égale à 6 signe l'hirsutisme [1] mais la pilosité ayant une expression variable selon les ethnies, le seuil de définition doit être établi en fonction de la population à laquelle il est appliqué. L'hirsutisme ne doit pas être confondu avec l'hypertrichose qui correspond au développement d'une pilosité excessive dans des territoires où elle est normalement présente chez la femme et dont les causes, et donc la prise en charge, sont différentes.

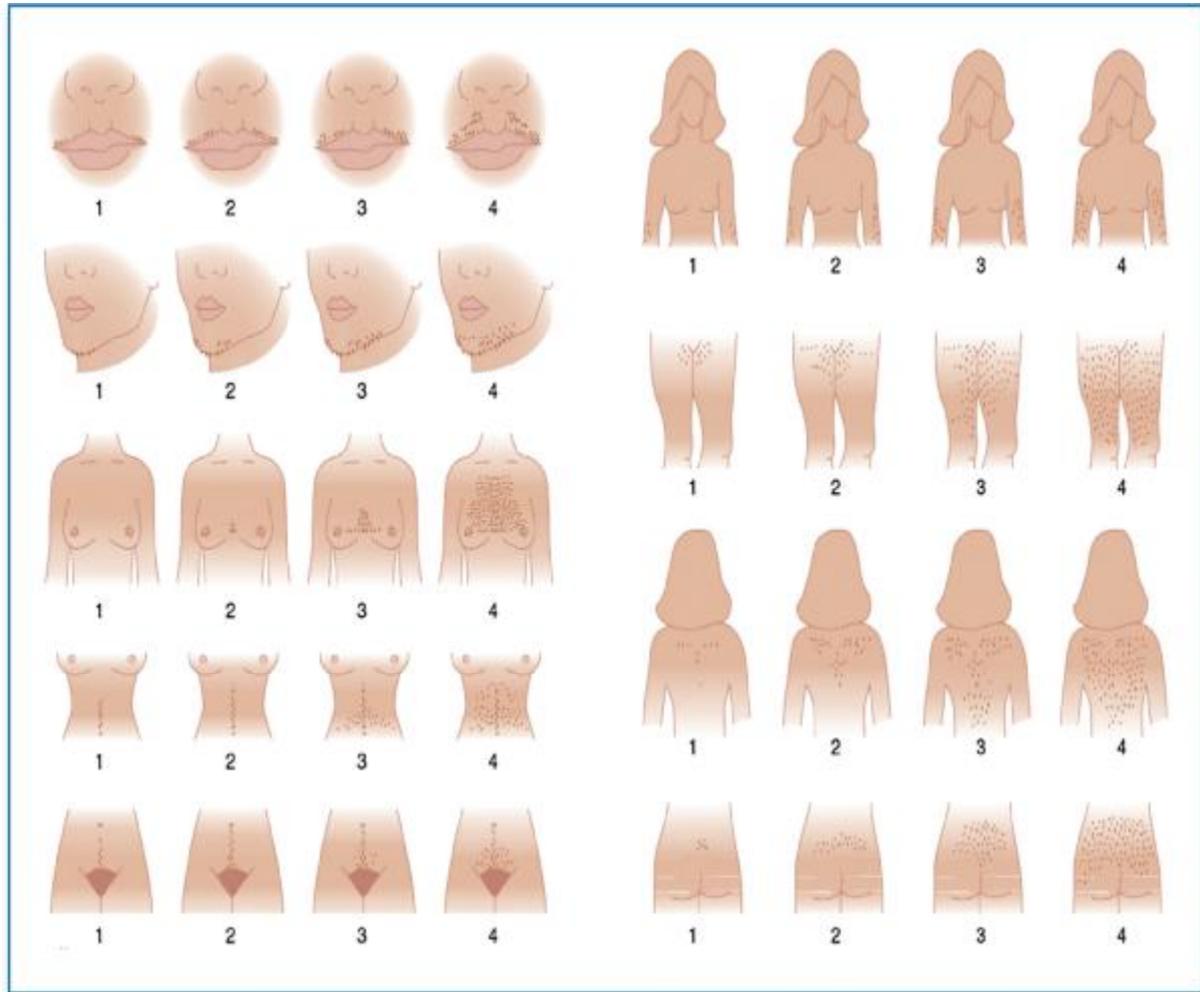


Figure 1 : Score de Ferriman et Gallwey modifié [6]

B- PHYSIOLOGIE DES ANDROGENES:

I-Biosynthèse et origine des androgènes :

1- Origine

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 2), 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'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 la LH (hormone lutéinisante) [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].

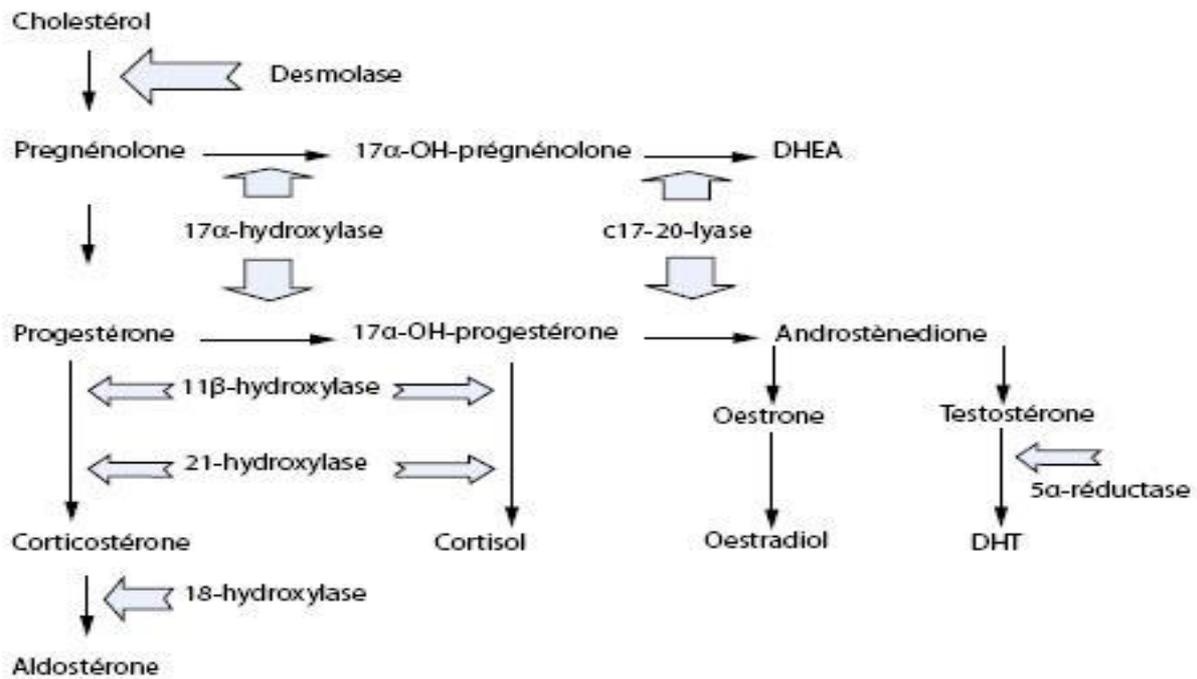


Figure 2 : synthèse des stéroïdes [4]

2- Types :

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'androsténedione (A)
- la testostérone (T)
- la dihydrotestostérone (DHT) [9].

3- Synthèse :

Le cholestérol, après une première étape de transformation en delta 5-prégnénolone peut emprunter 2 voies de stéroïdogénèse (figure 3) :

- la voie delta 5, voie préférentielle de la corticosurrénale conduit à la synthèse de la DHEA et de son sulfate DHEAS ;
- la voie delta 4, voie préférentielle de l'ovaire, conduit successivement à la progestérone, à la 17-hydroxyprogestérone 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.

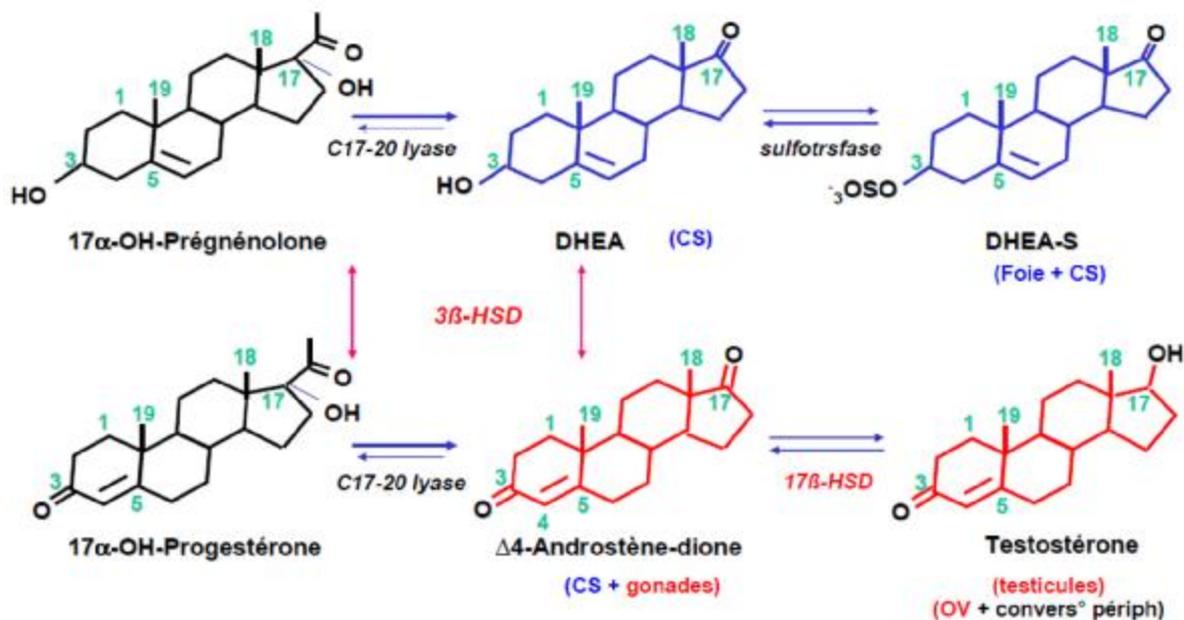


Figure 3 : synthèse des androgènes [4]

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 [16]. Elle joue un rôle physiologique fondamental en régulant la fraction libre de la T qui est la forme biologiquement active (1ou 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 oestrogénothérapie 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 androgènes [16].

- 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 DHEA-S et la DHEA se lient également à l'albumine qui possède une plus forte affinité pour la DHEA-S.

5- Action des androgènes

La DHT, l'androgène le plus actif, est obtenu par réduction de la T par la 5 α -réductase cytoplasmique (figure 4). Il existe en fait deux enzymes différentes[17] :

- 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 androgéno-dépendante. 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 androgéno-dépendante. 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.

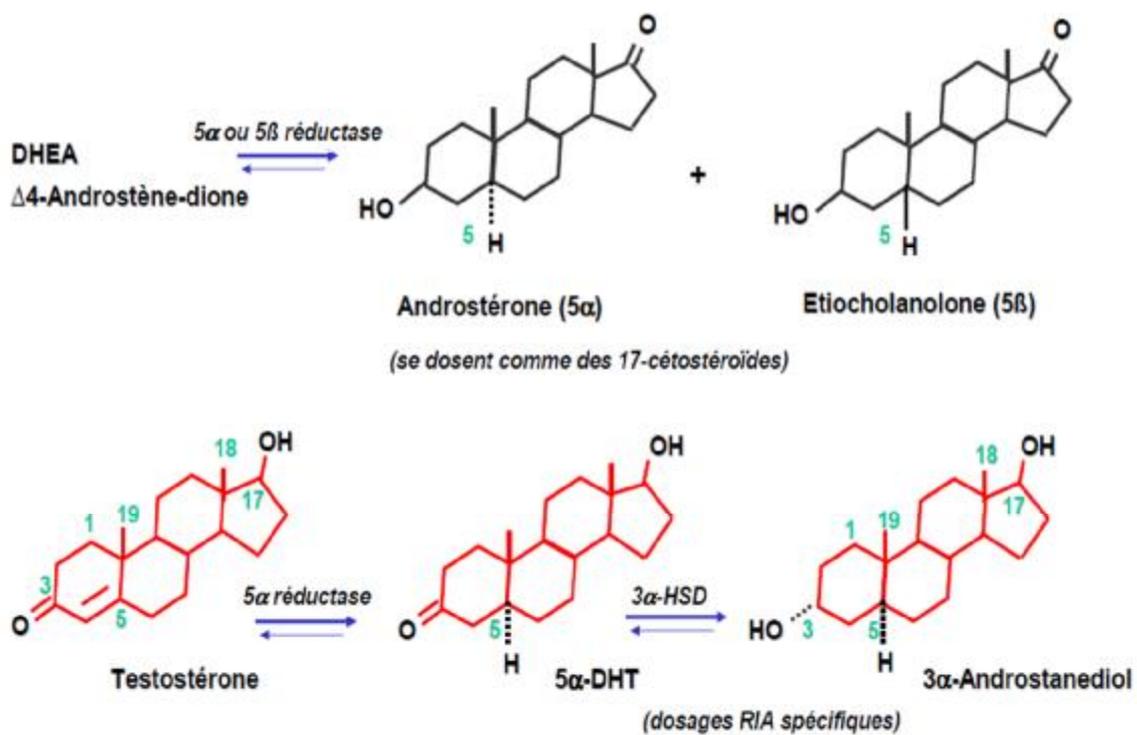


Figure 4 : Catabolisme des Androgènes [4]

II-Physiopathologie de l'hirsutisme :

Les androgènes libres circulants, principalement la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), vont, en se fixant aux récepteurs cutanés, favoriser le développement d'une pilosité plus épaisse, dense et pigmentée. C'est par ce phénomène qu'apparaît la pilosité normale de la femme dans les aires axillaires et pubienne (pubarche). L'hirsutisme, secondaire à une hyper-androgénie, se manifeste cliniquement à partir d'un certain seuil biologique d'androgènes, variable selon les individus. L'expression clinique de l'hyperandrogénie est ainsi modulée par trois éléments. Le premier est le taux de testostérone biodisponible. Celui-ci dépend du taux de testostérone totale et du taux de la SHBG qui capte avec une forte affinité la testostérone libre dans le sang, la rendant ainsi inactive. En effet, la testostérone biodisponible, et donc bioactive, correspond à la testostérone non liée à la SHBG. Le deuxième élément modulateur est la biosynthèse de dihydrotestostérone (DHT) à partir de la testostérone grâce à la

5 α -réductase, en particulier au niveau cutané. La DHT agit sur les mêmes récepteurs que la testostérone et engendre donc les mêmes effets mais elle est environ 30 fois plus puissante. Elle est également non aromatisable, à l'inverse de la testostérone. Enfin, le dernier élément est l'affinité des récepteurs cutanés aux androgènes (en particulier à la testostérone et à la DHT). Quand le taux d'androgènes plasmatiques augmente, d'autres zones moins androgénosensibles peuvent être concernées par cette pilosité [18]. La sévérité de l'hirsutisme n'est pas corrélée au taux d'androgènes circulants, car la sensibilité du follicule pileux varie considérablement d'un individu à l'autre [3].

C- ETIOLOGIES DES HYPERANDROGENIES CHEZ LA FEMME :

I- CAUSES OVARIENNES :

1- Syndrome des ovaires polymicrokystiques :

Le SOPMK affecte une femme sur 15 dans le monde [19]. 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 de l'hyperandrogénie.

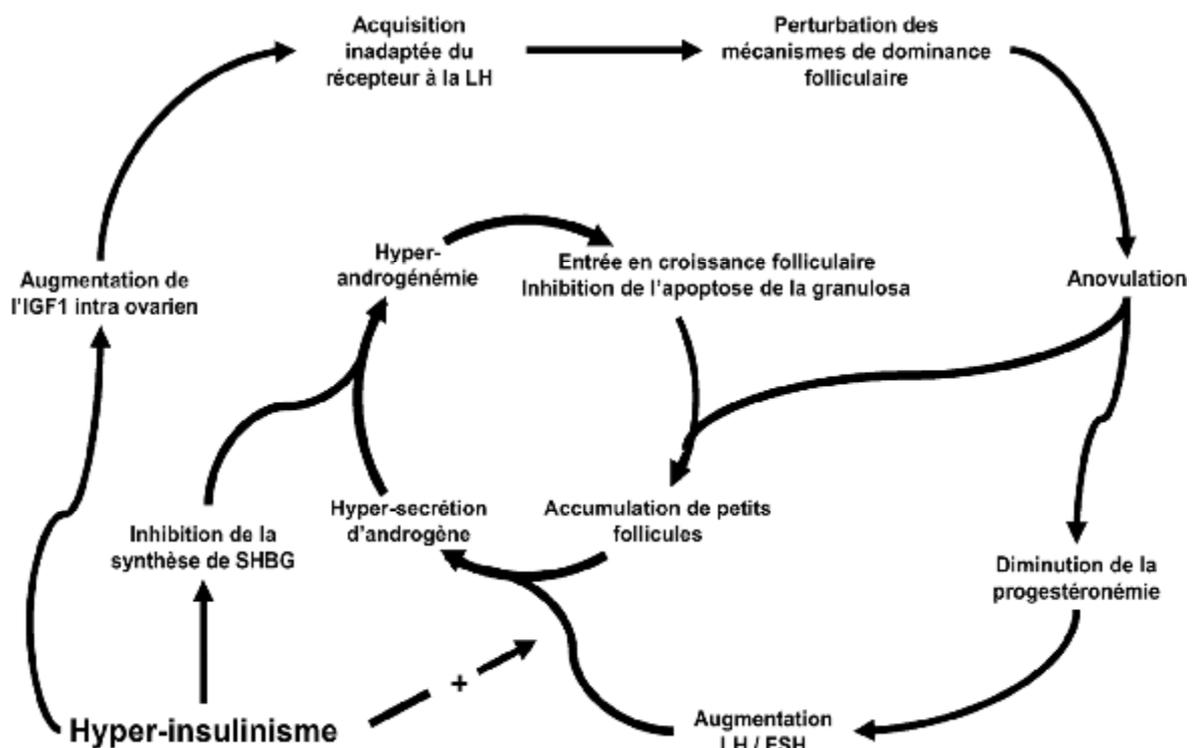


Figure 5 : Eléments du mécanisme physiopathologique du SOPK [23]

Le diagnostic du SOPMK est tout d'abord un diagnostic d'élimination, et pour le retenir il faut qu'il obéit aux critères de Rotterdam [24].

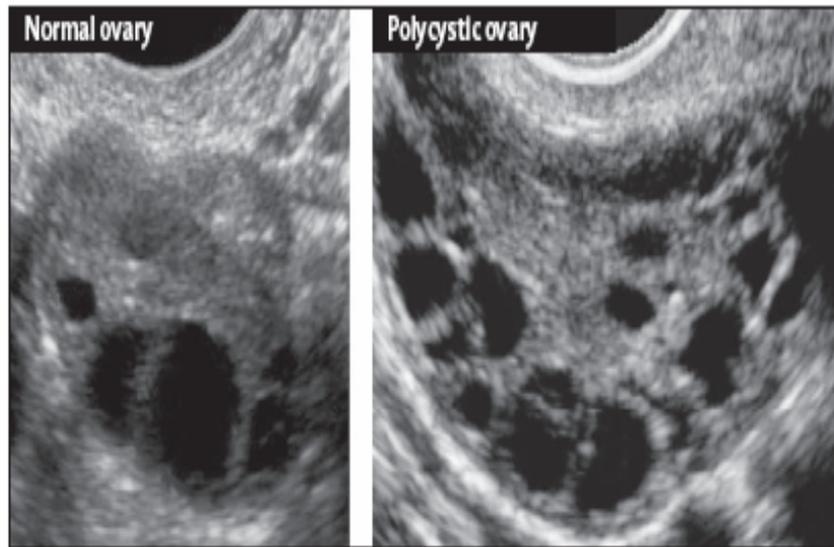


Figure 6 : Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques par voie endovaginale [24].

Le diagnostic de SOPMK est important car les patientes ont souvent un syndrome métabolique associé 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 (figure7).

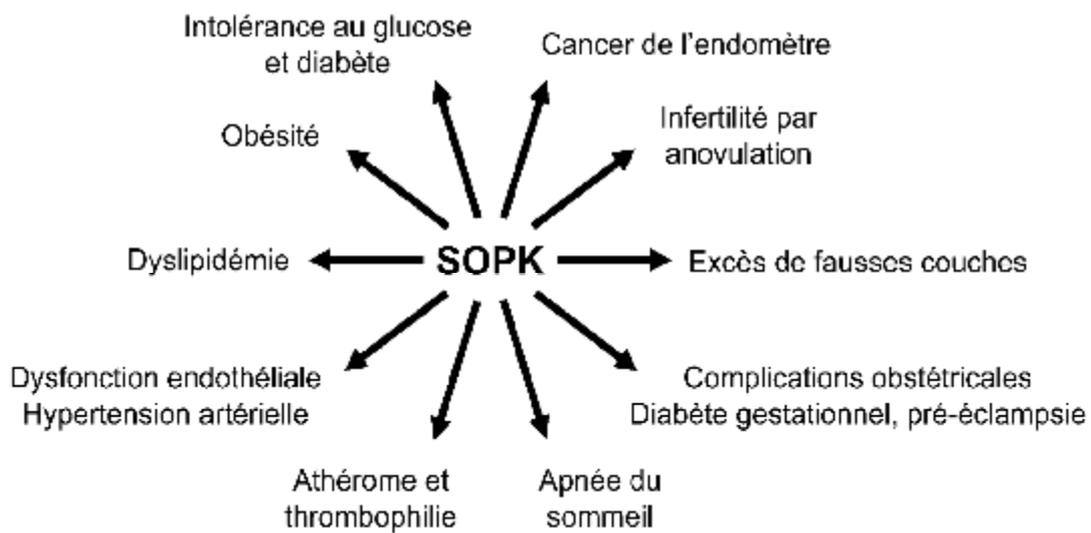


Figure 7 : Ensemble des symptômes associés au SOPK [24]

2- 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. 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 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) [18]. 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.

3- 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, 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. Cette hyperthécose est souvent associée à un hyperinsulinisme important et à un acanthosis nigricans qu'il faut rechercher. A la ménopause, sous l'effet de la défébrination des gonadotrophines et en particulier de la LH, la thèque est hyperstimulée et peut conduire à un tableau d'hyperandrogénie clinique par hyperthécose ovarienne [30,31].

II- CAUSES SURRENALIENNE :

1- 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 [32,33].

2- 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 sulfate de déhydroépiandrosterone (SDHEA) 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. 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.

3- Syndrome de Cushing

Devant un hirsutisme, même modéré, et une oligospermoménorrhée, il faut toujours rechercher des signes orientant vers un syndrome de Cushing- ACTH dépendant (maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH). En effet, l'Adrenocorticotropin hormone (ACTH) en stimulant la zone réticulée de la surrénale peut être à l'origine d'une hypersécrétion d'androgènes. D'après la haute autorité de santé (2008), le dépistage peut 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 [40]. Mais

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

III- AUTRES ENDOCRINOPATHIES :

Une hyperprolactinémie, en stimulant directement la sécrétion des androgènes surrénaux, peut entraîner une hyperandrogénie, souvent modérée, et est à rechercher de façon systématique, en particulier en cas de trouble du cycle menstruel [41].

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.

IV- HYPERANDROGENIE IATROGENE:

Tableau I : Thérapeutiques responsables d'une hyperandrogénie [42]

| | |
|--|--|
| 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 Testostéronedimérique 19-nortestostérone |
| Préparations orales | Méthyltestostérone Fluoxymestéroé Oxymestérone Danazol Stanozolol Oxandrolone Éthylestrénol Noréthandroloé Mestérolone Méthénolone acétate |
| Progestatifs de synthèse | Noréthistérone Acétate de noréthistérone Lynestrénol Norgestriénone Norgestrel, lévonorgestrel Diacétate d'éthinodiol Acétate d'équingestanlol Acétate de médroxyprogestérone Lévonorgestrel |
| Anticonvulsivants | Phénytoïnes Phénothiazines Valproate de sodium |
| Phénothiazines Corticoïdes et analogues de | |

V. HIRSUTISME IDIOPATHIQUE:

Il correspond à 5 à 15 % des causes d'hyperandrogénie. Il s'agit bien sûr 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 [37,43].

D- EXPLORATION D'UNE HYPERANDROGENIE:

L'interrogatoire et l'examen clinique pratiqués de façon rigoureuse permettent souvent d'orienter le diagnostic, mais seuls les examens complémentaires trancheront entre une forme d'hyperandrogénie, en particulier tumorale, ou un dérèglement fonctionnel ovarien et/ ou surrénalien, ou encore une simple augmentation de l'utilisation périphérique des androgènes (hirsutisme idiopathique).

I-INTERROGATOIRE : Il précise :

- L'origine ethnique.
- Les antécédents familiaux d'hirsutisme, d'hyperplasie congénitale des surrénales.
- L'histoire de la maladie : sa date d'apparition par rapport à la puberté, son mode d'installation progressif ou explosif, son évolutivité d'après le nombre d'épilations ou de rasages mensuels; 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.

- Une thérapeutique reçue, qu'elle soit locale ou hormonale (anabolisants, androgènes, stéroïdes).
- L'âge de ménarche & troubles de cycles menstruels.

II-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.

Il faut rechercher systématiquement: un hirsutisme, à détailler selon le score de Ferriman et Gallwey (figure1). Un score supérieur à 8 définit habituellement l'hirsutisme (à pondérer en fonction de l'origine ethnique de la patiente). Un bilan et suivi photographiques pourraient être intéressants; une acné ou une séborrhée secondaires à une augmentation de la production de sébum et à une hyperkératose du canal excréteur plus ou moins associée à une atteinte inflammatoire. Dans le cadre de l'hyperandrogénie, elle est très souvent inflammatoire et touche plusieurs zones (menton, cou, thorax, dos). Il est important de noter qu'une acné présente sur une seule zone ne peut être considérée à elle seule comme un signe d'hyperandrogénie clinique ; une alopécie, principalement du vertex, mais qui peut aller jusqu'à une ébauche de golfes frontaux ; des troubles du cycle menstruel à type d'oligospanioménorrhée, d'aménorrhée ou de métrorragies ; des signes de virilisation comme une hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, une raucité de la voix, une hypertrophie musculaire avec, au maximum, une disparition du tissu mammaire, plus volontiers observés en cas d'étiologie tumorale [44]. Enfin, des signes cliniques orientant vers diverses causes sont à rechercher comme des signes

d'hypercorticisme pour le syndrome de Cushing, un acanthosis nigricans signant l'insulinorésistance souvent associée au SOPMK ou à l'hyperthécose, une perte de poids dans le cadre d'un syndrome tumoral.

III-EXAMEN PARACLINIQUE :

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 [44,45]. 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 [18].

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 (type Duphaston* 2 cp par jour pendant 10 jours) à distance d'au moins 2 mois de tout traitement anti- androgénique, estroprogestatif ou par corticoïdes.

1-2- Paramètres à doser :

En première intention, on dose la testostéronémie totale plasmatique, par méthode radio-immunologique (RIA) ou spectrométrie de masse [46]. Elle est, théoriquement, le reflet de la production ovarienne et/ou surrénalienne [47]. Un taux supérieur à 1,5 ng/mL (ou > 2 fois la norme du laboratoire) oriente tout de même vers une cause tumorale (figure 8). 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 tumeur androgéno-sécrétante, A l'inverse une concentration supérieure ne signe pas un cancer. La mesure directe de la testostéronémie libre ou biodisponible (correspondant à la fraction libre de la testostérone et à celle liée à l'albumine) est inutile.

On dose également la 17-OHP, le matin en début de phase folliculaire à distance de toute prise d'hydrocortisone ou de glucocorticoïdes. Un dosage supérieur à 5 ng/mL signe le déficit en 21- hydroxylase. Entre 2 et 5 ng/mL, la réalisation d'un test au synacthène* est nécessaire.

En cas de 17-OHP supérieure à 5 ng/mL en 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, le conseil génétique est indispensable [48].

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. Le dosage de la delta-4 androstènedione, produite également par l'ovaire et la surrénale, peut être élevée isolément sans augmentation de la testostéronémie totale en cas de SOPMK. Le dosage du SDHEA 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 [49] 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 SDHEA est alors effondré).

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] : 2 à 3

mesures du cortisol libre urinaire des 24 heures avec créatininurie ; 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) ; 2 à 3 mesures du cortisol salivaire nocturne (classiquement à 24 heures).

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.

2- Imagerie :

En cas d'anomalies faisant suspecter une origine tumorale, une échographie pelvienne, une imagerie par résonance magnétique (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.

Une proposition d'arbre d'orientation étiologique est présentée sur la figure 8.

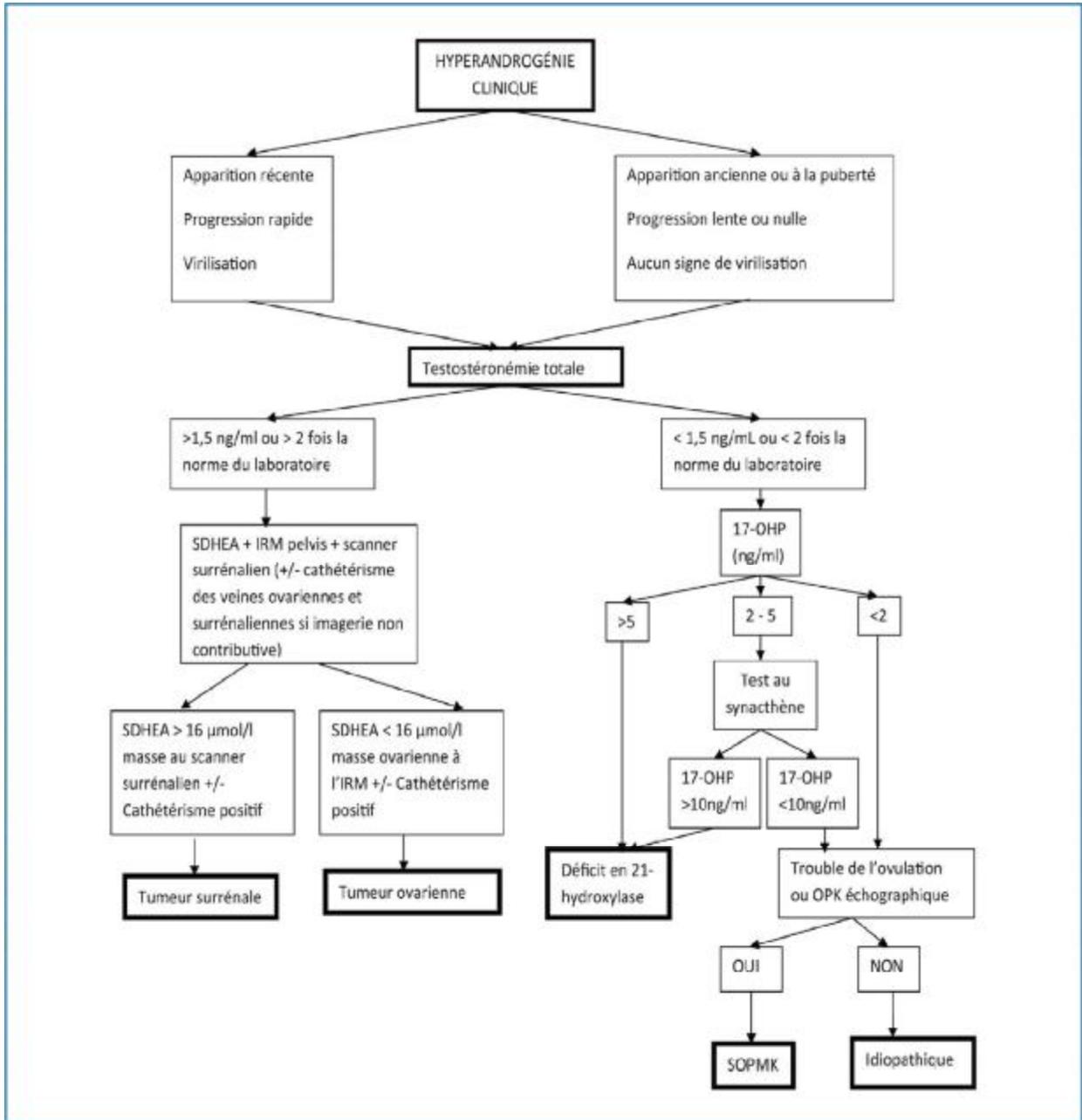


Figure 8 : Orientation étiologique devant une hyperandrogénie [49]

E- TRAITEMENT DES HYPERANDROGENIE:

I-Thérapeutiques hormonales :

1- Les oestroprogestatifs :

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.

2- Antiandrogènes:

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

a-Acétate de cyprotérone :

Le CPA (Androcur*), est un progestatif de synthèse au très fort pouvoir anti-gonadotrope et anti-androgène. 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 [74]. L'utilisation de CPA seul, sans estrogènes, ne modifie pas les paramètres métaboliques ni les facteurs de la coagulation mais néanmoins expose à des signes désagréables de carence estrogénique à court terme et à un risque osseux à long terme, qui justifie en l'absence de contre indication l'association systématique de ce traitement à un estrogène, le plus souvent, du fait de l'hyperinsulinisme associée, on préfère le 17 β -estradiol à l'EE. Une surveillance du bilan hépatique et glucido-lipidique est nécessaire bien que les effets secondaires métaboliques soient très rares.

b- La spironolactone :

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. Avec ce traitement, il est nécessaire de surveiller l'ionogramme sanguin (risque d'hyperkaliémie) et la fonction rénale [78]. 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.

c- Le flutamide

Le flutamide [75] est un anti-androgène non stéroïdien dont le mécanisme d'action est multiple, et contrairement à la spironolactone, le flutamide bloque les récepteurs aux androgènes sans interagir avec les récepteurs aux estrogènes, aux glucocorticoïdes et à la progestérone.

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:

a-Finastéride

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 [75]. 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 [78]. Il n'est donc quasiment jamais prescrit chez la femme avec hyperandrogénie.

II-Thérapeutiques symptomatique :

a-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.

b- 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.

- c- Mesures hygiéno-diététiques & changement du style de vie.
- d- Prise en charge de l'infertilité [81].
- e- Prise en charge psychosociale et affective.

III-Thérapeutiques étiologique.

F- ASPECTS PARTICULIERS DES HYPERANDROGENIES :

I-Hyperandrogenie chez la jeune fille en periode peripubertaire :

Toutes les étiologies sont possibles à cet âge, mais certaines lui sont spécifiques [80] comme:

- o Hyperandrogénie physiologique de la puberté.
- o Hyperandrogénie surrénalienne fonctionnelle ou adrénarchie exagérée.

II- Hyperandrogenie et grossesse :

L'hyperandrogénie pendant la grossesse est rare et pose des problèmes complexes et spécifiques. Il est essentiel d'évaluer le risque de virilisation d'un fœtus de sexe féminin. Les signes cliniques d'hyperandrogénie diffèrent peu de ceux attendus en dehors de la grossesse, quoiqu'ils soient plus discrets. Un taux élevé d'androgènes conduit le plus souvent à l'oligoanovulation et donc à une baisse de

fécondité. Par conséquent, l'origine d'une hyperandrogénie per-partum apparaît le plus souvent au cours de la grossesse.

Pour une prise en charge adaptée, il convient de déterminer la cause de l'hyperandrogénie et d'évaluer le risque de virilisation fœtale pour proposer une surveillance adéquate et éventuellement un traitement.

III- Hyperandrogenie et menopause :

- Hyperandrogénie idiopathique ou fonctionnelle
- Autres causes d'hyperandrogénies modérées à la ménopause. Chez ces femmes, l'hypothyroïdie susceptible d'aggraver une alopecie androgénique doit être recherchée, de même que la carence martiale...

Dans tous ces cas, l'hyperandrogénie reste modérée et d'apparition lente. La réalisation d'un bilan exhaustif n'est pas souhaitable, mais les dosages de la testostérone et SDHEA plasmatiques semblent tout de même raisonnables, par sécurité. En revanche, l'apparition rapide de symptômes importants d'hyperandrogénie associés à des métrorragies, doit évoquer en premier lieu l'existence d'un processus tumoral ou un syndrome de Cushing.

PARTIE PRATIQUE

A- OBJECTIF DE L'ETUDE :

Le but de ce travail est d'étudier les différents aspects cliniques, étiologiques et thérapeutiques chez une population de femmes hirsute hospitalisées au sein du service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques CHU HASSAN II de FES.

B- MATERIELS ET METHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive concernant 93 patientes hospitalisées dans le service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques CHU HASSAN II de FES sur une période de 7 ans s'étendant 2009 jusqu'à 2016.

Une fiche d'exploitation a été établie, afin de recueillir les données.

C- RESULTATS:

Description des patients:

a- Les données de l'interrogatoire:

Le nombre total des patients inclus dans l'étude était de 93 patientes. L'âge moyen de nos patientes était de 28, 2 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 56 ans. 20,4 % avaient des antécédents familiaux d'hirsutisme. L'Age moyen de Ménarche: 13 ans.

L'apparition de l'hirsutisme: en période pubertaire chez 56,6%, post pubertaire chez 43,4 %.

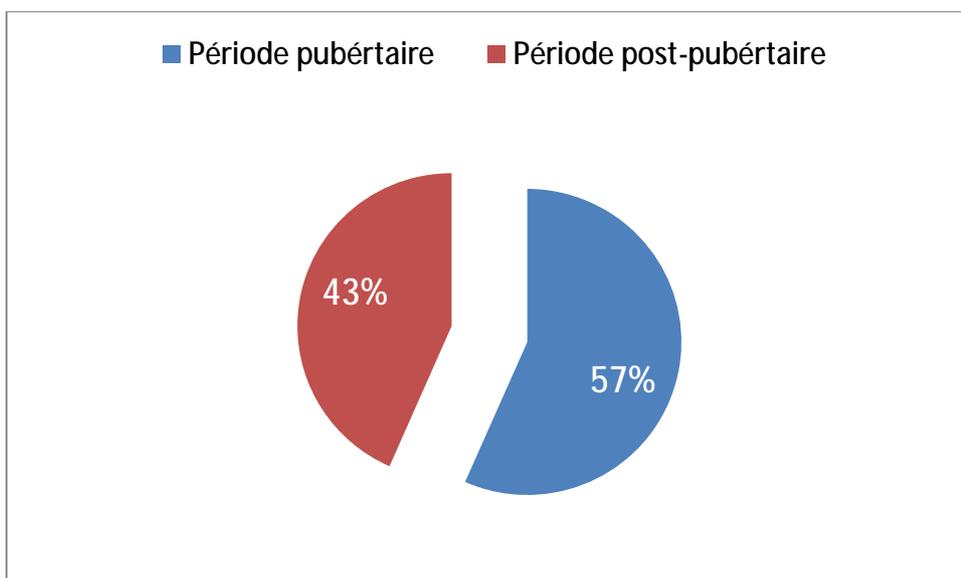


Figure 9: Période d'apparition de l'hirsutisme

L'évolution: Progressive chez 90%, de façon brutale chez 10% des patientes.

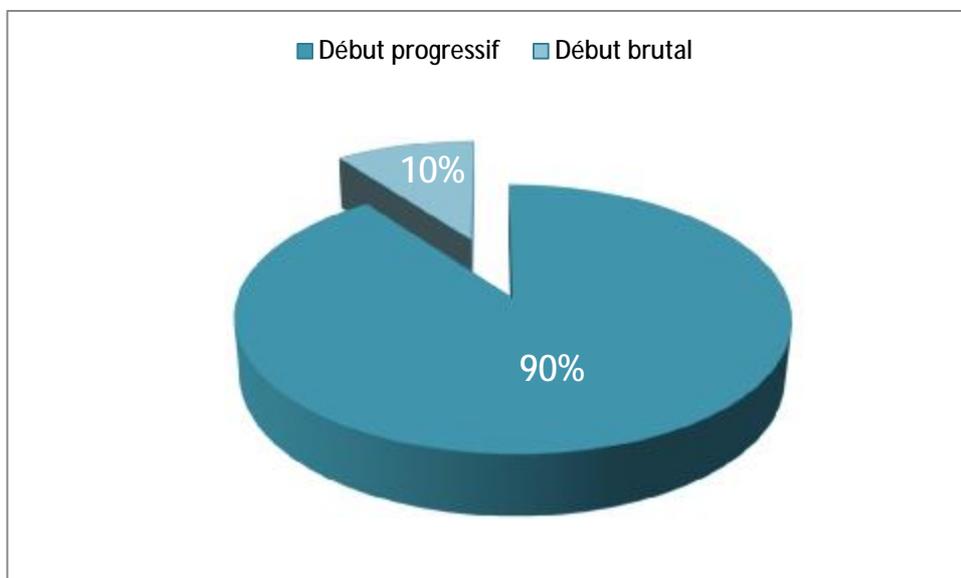


Figure 10: Mode de début de l'hirsutisme

b- Les données de l'examen clinique:

▼ Score de FG:

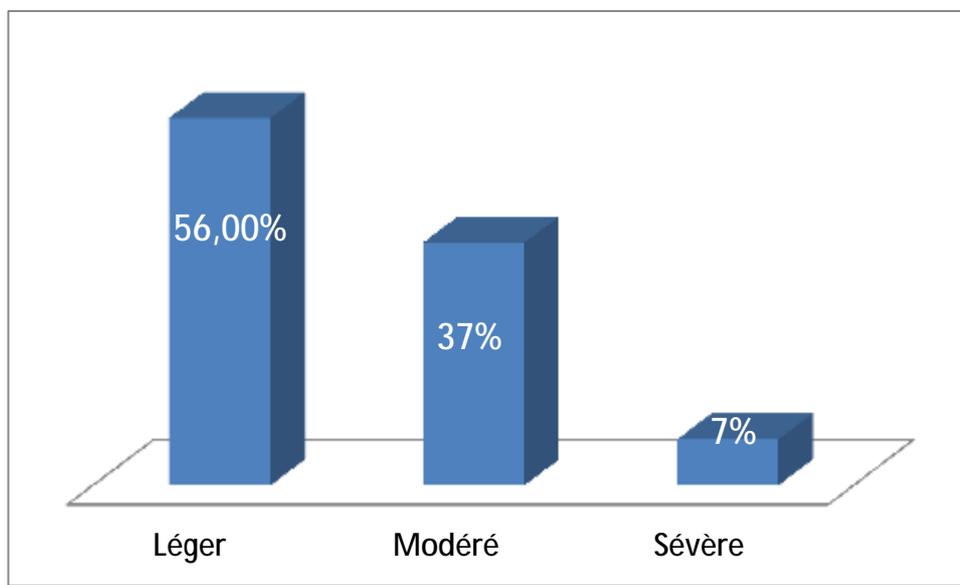


Figure 11: Sévérité de l'hirsutisme selon FG

▼ Signes associé à l'hirsutisme: (Tableau II)

| | |
|----------------------------------|--------|
| Troubles du cycle menstruel | 58,8 % |
| Signes d'hyperandrogénie mineurs | 34,4% |
| Signes d'hyperandrogénie majeurs | 6,4 % |
| Hypercorticisme clinique | 10,7 % |
| obésité | 32,6% |
| surpoids | 32,6 % |
| HTA | 8 % |

c- Les données de la paraclinique:

▼ Bilan de confirmation de l'hyperandrogénie biologique:

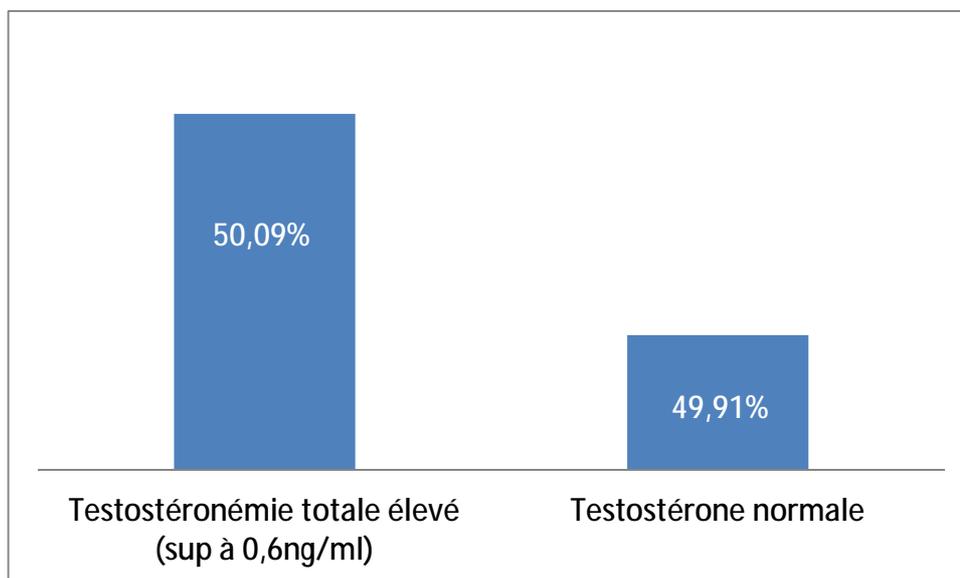


Figure 12: Hyperandrogénie biologique objectivée

▼ Bilan d'orientation étiologique:

17 OHP de base et après synacthène

SDHEA

Delta4androsténedione

▼ Bilan étiologique:

En fonction de l'orientation étiologique: cycle de cortisol, hypophysiogramme, échographie pelvienne, TDM surrénalienne, IRM hypothalamohypophysaire...

▼ Bilan métabolique:

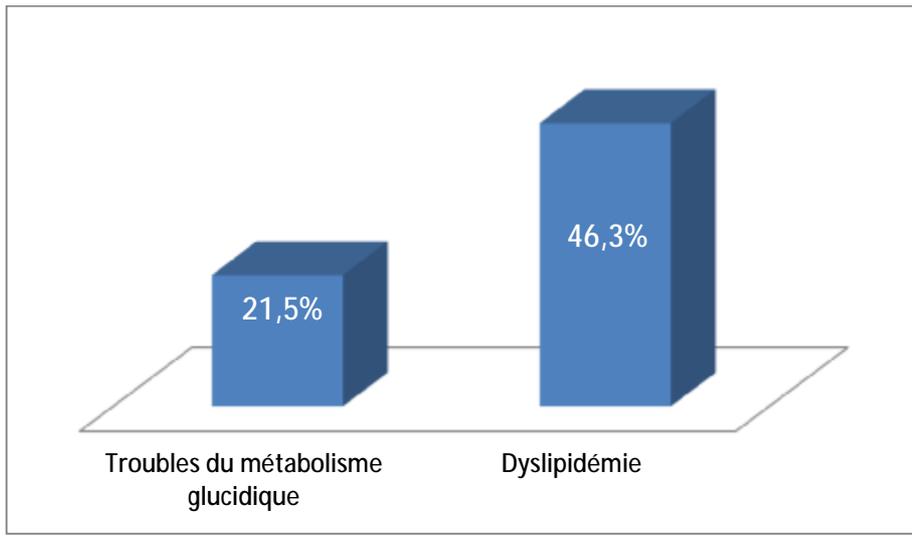


Figure 13: Hyperandrogénie & perturbations métaboliques

d- Diagnostic étiologique :

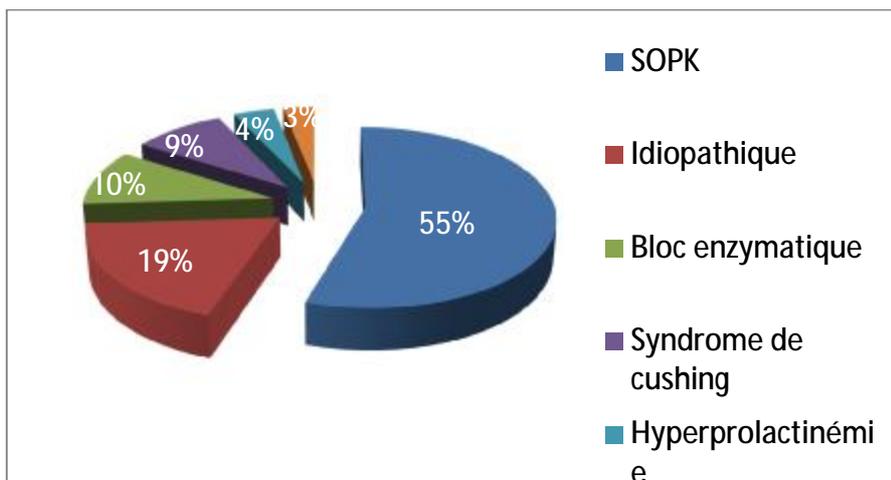


Figure 13: Les étiologies des hyperandrogénies

e- La prise en charge thérapeutique : comprend 3 volets:

▼ Traitement étiologique.

▼ Traitement symptomatique:

Traitement cosmétique

▼ Traitement des complications :

- Prise en charge d'un surpoids ou d'une obésité, d'une HTA, des troubles du métabolisme glucidique, d'un syndrome métabolique, infertilité ...
- Prise en charge du retentissement psychique de la pathologie.

D- DISCUSSION:

Vue le préjudice esthétique, l'hyperandrogénie féminine constitue un motif fréquent de consultation chez la femme jeune. Dans une étude nord-américaine, sur 400 femmes en âge de procréer, elle est estimée à 5 % dans la population de couleur blanche et à 8 % dans celle de couleur noire [3]. Elle est la plus faible (4 %) dans la population asiatique, selon des critères diagnostiques réévalués dans une étude réalisée sur une population de 10 000 femmes chinoises [2]. Elle est par contre plus élevée dans des populations méditerranéenne (38 % en Grèce) ou australienne (21 %) [1].

L'âge des malades varie entre 18 et 45 ans selon les séries [2;10;11]

La sévérité de l'hirsutisme est très variable en fonction des séries (Tableau III) mais n'est pas corrélée à la gravité de l'affection causale [1 ; 10 ; 11].

Tableau III: Comparaison de la sévérité de l'hirsutisme en fonction des séries

| Séries | Notre série Maroc (2016) | Escobar - Morreale Spain (2011) | <i>KIM et al</i> <i>Corée</i> (2011) | <i>Api et al.</i> Turkey (2009) | <i>DeUgarte</i> <i>et al.</i> USA (2006) |
|--------|--------------------------------|--|--|---------------------------------------|---|
| FG | ≥8 | ≥9 | ≥10 | ≥11 | ≥8 |

Dans notre série, comme pour les autres séries maghrébines, l'hirsutisme est le plus souvent associé à une obésité, un surpoids, troubles du cycle menstruel, troubles du métabolisme glucidique et des signes d'hyperandrogénie mineurs [3; 10;11].

Sur le plan biologique, la testostéronémie est la pierre angulaire du bilan hormonal réalisé dans le cadre de l'hirsutisme, car il confirme l'hyperandrogénie et il oriente le diagnostic étiologique. En effet, un taux de testostérone supérieur à 0.6

ng/ml est retrouvé chez la majorité des patientes mais il ne dépasse 1.5 ng/ml que chez 15% des cas, encore moins dans d'autres études 2% [5].

Le syndrome des OPK est actuellement l'étiologie dominante de l'hirsutisme au niveau des pays du Maghreb ainsi que dans les pays occidentaux (Tableau IV) [3 ; 6].

Tableau IV : Etiologies de l'hirsutisme à travers les séries

| Séries | Notre série Maroc 2016 | Mokni et al Tunisie 2011 | Messaoud et al Algérie 2011 | Escobar - Morreale et al. (Spain (2008) | Azziz et al. USA (2004) | Glintborg et al. DANEMARK (2004) |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Syndrome des OPK | 55% | 59,4% | 59.91% | 63,33% | 85% | 39,41% |
| idiopathique | 19% | 31% | 37,15% | 31,48% | 11,22% | 59,11% |
| Blocs enzymatiques | 9% | 4,7% | 0,5% | 2,22% | 2,06% | 0 ,5% |

Ces résultats peuvent être rattachés aussi bien à des facteurs environnementaux notamment le changement des habitudes alimentaires et l'augmentation des taux d'obésité, mais aussi au progrès des moyens diagnostiques qui ont permis de poser le diagnostic de syndrome des OPK à des hirsutismes classés au paravent comme idiopathiques.

La question reste toujours posée concernant la physiopathologie de ce syndrome, mais la nécessité de son traitement reste indiscutable afin d'éviter des

conséquences sévères tel que l'infertilité, le syndrome métabolique et le cancer de l'endomètre.

Ceci dit qu'une information claire, objective et précise doit être fournie à la patiente au sujet de sa fécondité ultérieure et de son risque métabolique et cardiovasculaire. Le juste milieu entre des prédictions inutilement angoissantes et un silence coupable est affaire de bon sens.

Le caractère pathologique d'une hyperandrogénie est difficile à établir dans la période péripubertaire lorsqu'elle est modérée du fait de l'existence d'une androgénisation physiologique à cet âge. L'étiologie la plus fréquente d'hyperandrogénie modérée est le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) qui débute typiquement à l'adolescence. L'hyperandrogénie pendant la grossesse est très rare mais l'enjeu est de réaliser un diagnostic maternel et d'évaluer le risque de virilisation d'un fœtus de sexe féminin. Certaines hyperandrogénies peuvent apparaître ou se manifester à la ménopause.

Le traitement associe, en plus du traitement étiologique, des règles hygiéno-diététiques en cas de surpoids, des mesures esthétiques et un traitement anti-androgénique, dont le plus connu et le plus efficace est l'acétate de cyprotérone mais qui n'a l'AMM qu'en cas d'hirsutisme. Il faut prendre également le retentissement psychoaffectif en considération.

Le traitement ne sera jamais curative et, par conséquent, un traitement chronique sera probablement nécessaire. Les effets des médicaments ne sont pas évidents avant plusieurs mois d'administration.

Le traitement doit prendre en compte les caractéristiques et les attentes de chaque patient. Il doit être instauré ainsi que le suivi par un spécialiste pour ce genre de patiente.

CONCLUSION

L'hyperandrogénie féminine est une cause fréquente de consultation en endocrinologie, gynécologie, dermatologie ou médecine générale. Son diagnostic est simple, basé sur la clinique d'un hirsutisme, d'une acné ou d'une virilisation et sur des dosages d'androgènes plasmatiques élevés. Le dosage de la testostéronémie plasmatique totale est l'examen de première intention pour le diagnostic positif et l'orientation étiologique. Les causes de l'hyperandrogénie sont principalement surrénaliennes et ovariennes. Le SOPMK reste la cause la plus fréquente, suivi par les déficits enzymatiques surrénaliens, mais ne doit être qu'un diagnostic d'élimination. Les hyperandrogénies d'origine tumorales, bien que rares, doivent toujours être recherchées : la rapidité d'installation des signes et leur intensité sont des signes d'alarme.

Le traitement associe, en plus du traitement étiologique, une modification du style de vie et des règles hygiéno-diététiques en cas de surpoids, des mesures esthétiques et un traitement anti-androgénique sans oublier le côté infertilité et l'approche psychiatrique.

RESUME

L'hyperandrogénie féminine est un motif fréquent de consultation, cette situation est souvent observée chez les femmes avant 50 ans et quelquefois plus tard. Quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent de faire le tri entre ce qui n'est qu'une variante de la normale, ce qui relève d'un dérèglement fonctionnel ovarien et /ou surrénalien et enfin ce qui résulte d'une affection organique préoccupante telle une tumeur androgénosécrétante.

Le mode d'installation de l'hirsutisme est capital : apparu en période pubertaire, d'évolution lente, il est évocateur d'une cause fonctionnelle. En revanche, un hirsutisme récent et explosif doit faire évoquer une origine tumorale.

Toute hyperandrogénie clinique doit faire l'objet d'un bilan minimal qui peut se limiter en première intention aux trois dosages radio- immunologiques de la testostérone totale, du sulfate de déhydroépiandrostérone et de la 17-hydroxy-progestérone plasmatiques. Ce bilan minimal permet de dépister immédiatement une cause d'hyperandrogénie franche. Les causes graves ayant été écartées, l'essentiel du problème consiste à déterminer les cas où l'on peut retenir le syndrome des ovaires polymicrokystiques comme un diagnostic vraisemblable. Les autres étiologies d'hyperandrogénies modérées sont l'hyperprolactinémie, l'hirsutisme idiopathique, les causes iatrogènes. Enfin, l'hyperandrogénie pose de problèmes plus particuliers chez l'adolescente, la femme enceinte et la femme ménopausée.

SUMMARY

Androgen excess in women is a common reason for consulting. This is often seen in women before age 50 and sometimes later. Some simple clinical and biological elements allow to distinguish between what is a normal variant, which is a part of a functional ovarian dysfunction and / or surrenalien and finally resulting in a troubling organic disease such an androgen-secreting tumor.

The installation mode of hirsutism is capital : appeared during puberty, slow evolution, it is suggestive of a functional cause. However, a recent and explosive hirsutism can be related to tumor origin.

Any clinical hyperandrogenism demand a minimum balance assesement which can be limited in first intention to three radioimmunological assays of testosterone, dehydroepiandrosterone sulfat and 17-hydroxy-progesterone plasma. This minimal assessment makes it possible to detect a frank cause of hyperandrogenism immediately. Serious causes have been ruled out; the main problem is to determine where we can remember ovary syndrome polymicrocystic as a probable diagnosis. Other etiologies of moderate hyperandrogenism are hyperprolactinemia, idiopathic hirsutism, iatrogenic causes.

Finally, hyperandrogenism raises more specific problems in adolescent girls, pregnant women and menopausal women.

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| 11OH | : 11 Hydroxylase |
| 17, 20 | :17,20 desmolase |
| 17OH | : 17 - Hydroxylase |
| 17OHP | : 17-Hydroxyprogesterone |
| 21OH | : 21 Hydroxylase |
| 3 β HSD | : 3 β -Hydroxystéroïde déshydrogénase |
| A | : Androstènedione |
| ACTH | : Adrenocorticotrophic hormone |
| DHEA | : Déhydroépiandrostérone |
| DHEA-S | : Déhydroépiandrostérone sulfate |
| DHT | : Dihydrotestostérone |
| EE | : Ethinyl estradiol |
| FG | : Ferriman gallwey |
| FSH | : Hormone folliculo-stimulante |
| HAIRAN | : Hyper Androgenism Insulino Resistance Acanthosis Nigricans |
| HCS | : Hyperplasie congénitale des surrénales |
| HDL | : Hight density lipoprotein |
| HGPO | : Hyperglycémie provoquée orale |
| IGF- 1 | : Insulin-like growth factor 1 |
| LH | : Hormone lutéinisante |
| OP | : Oestroprogestatifs |
| SHBG | : Sex hormone binding globulin |
| SOPMK | : Syndrome des ovaires polymicrokystiques |
| T | : Testosterone |
| TeBG | : Testostérone binding globulin |

LISTE DES FIGURES

| Figure N° | Titre | N° Page |
|-----------|--|---------|
| Figure 1 | Score de Ferriman et Gallwey | |
| Figure 2 | Synthèse des stéroïdes | |
| Figure 3 | synthèse des androgènes | |
| Figure 4 | Catabolisme des Androgènes | |
| Figure 5 | Éléments du mécanisme physiopathologique | |
| Figure 6 | Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques par voie endovaginale | |
| Figure 7 | Ensemble des symptômes associés au SOPK | |
| Figure 8 | Orientation étiologique devant une Hyperandrogénie | |
| Figure 9 | Période d'apparition de l'hirsutisme | |
| Figure 10 | Mode de début de l'hirsutisme | |
| Figure 11 | Sévérité de l'hirsutisme selon FG | |
| Figure 12 | Hyperandrogénie biologique objectivée | |
| Figure 13 | Hyperandrogénie & perturbations métaboliques | |
| Figure 14 | Les étiologies des hyperandrogénies | |

LISTE DES TABLEAUX

| Tableau N° | Titre | Page N° |
|-------------|--|---------|
| Tableau I | Thérapeutiques responsable d'une hyperandrogénie | |
| Tableau II | Signes associés à l'hirsutisme | |
| Tableau III | Tableau comparatif du score de FG selon les séries | |

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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.
- [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 Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163 : 165-9.
- [3] 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.
- [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] Caractéristiques épidémiocliniques, facteurs de risque, étiologies de l'hirsutisme : à propos de 84 cas. . Mokni , H. Hammami ,R. Ben Mously et al. Annales de Dermatologie et de Vénérologie (décembre 2011, Volume 138, numéro 12S,page A168)
- [11] L'hirsutisme en algérie: étude étiologique. K. Messaoud Nacer Centre Laser dermatologique, Oran, Algérie. Annales de Dermatologie et de Vénérologie (Décembre 2011, Volume 138, numéro 12S, page A277)
- [12] Hirsutisme: aspects étiologiques à propos de 70 cas : S. Jbira, L. Cherki, F. Ajdi, A. Chraïbi Service d'endocrinologie, CHU Avicenne Rabat. Annales d'Endocrinologie (octobre 2006 Vol 67, N° 5 , page 532)
- [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, Romas NA. Androgen and estrogen signalling at the cell membrane via G-protein and cycli adenosine monophosphate. Steroids 1999; 64 : 100-106.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Chabbert-Buffet N, Droumaguet C, Salenave S, Bry H, Young J . Hirsutisme et hyperandrogénie : stratégie diagnostique et principes du traitement. Med Clin Endocrinol Diab 2011; 50 : 53-60.

- [19] Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370 : 685-97.
- [20] Strauss JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 1999; 13 : 800-5.
- [21] Robin G, Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Decanter C, Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2012. p. 149-60.
- [22] Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Decanter C. Polycystic ovary syndrome : a model of follicular excess. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38 :405-8.
- [23] Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 8-13.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9 : 543- 69.

- [28] 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.
- [29] Haute Autorité de santé. Syndrome de Turner, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis: HAS; 2008.
- [30] Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 : 779-88.
- [31] 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.
- [32] Azziz R, Boots LR, Parker CR, Bradley E, Zacur HA. 11 beta- hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1991; 55 : 733-41.
- [33] 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 Obstet Gynecol* 1999; 181 : 596-600.
- [34] 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.
- [35] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365 : 2125-36.
- [36] New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 4205-14.

- [37] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer 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.
- [38] Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekine C et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med*
- [39] 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.
- [40] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis : HAS; 2008. 1985; 313 : 24-231.
- [41] 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]).
- [42] 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.
- [43] Carmina E, Rosato F, Janni 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.
- [44] Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349 : 191-5.
- [45] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353: 2578-88.
- [46] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 2-7.

- [47] 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.
- [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] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 2-7.
- [50] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis : HAS; 2008.
- [51] Barbier V. Les immunodosages de la théorie à la pratique. ACOMEN, 1989.
- [52] Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril* 1998; 69 : 286-92.
- [53] Moal V, Matthieu E, Reynier P, Malthièry Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007; 386 : 12-9.
- [54] Rinaldi S, Dechaud H, Biessy C, Morin-Raverot V, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Reliability and validity of commercially available, direct radioimmunoassays for measurement of blood androgens and estrogens in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 : 10 : 757-65

- [55] Abraham GE. Radioimmunoassay of steroids in biological fluids. *Clin Biochem* 1974; 7 : 193–201.
- [56] Dechaud H, Lejeune H, Garoscio-Cholet M, Mallein R, Pugeat M. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex-steroid-binding protein in plasma. *Clin Chem* 1989; 35 : 1609–14. 2001; 10 : 757–65.
- [57] Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20 : 177–91.
- [58] Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, Falk RT, et al. Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 : 1004–8.
- [59] Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Blincko S, Ramsay CS, Xie H, Doss RC, et al. State-of-the-art of serum testosterone measurement by isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54 : 1290–7.
- [60] Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Pattison EG, Owen WE, Bunker AM, et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin Chem* 2006; 52 : 120–8.
- [61] Borrey D, Moerman, Cockx A, Engelrelst V, Langlois MR. Columnswitching LC-MS/MS analysis for quantitative determination of testosterone in human serum. *Clin Chim Acta* 2007; 382 : 134–7.
- [62] Moal V, Matthieu E, Reynier P, Malthiery Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007; 386 : 12–9.

- [63] Starcevic B, DiStefano E, Wang C, Catlin DH. Liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for human serum testosterone and trideuterated testosterone. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 792 : 197–204.
- [64] Vicente FB, Smith FA, Sierra R, Wang S. Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 : 70–5.
- [65] Wang C, Shiraishi S, Leung A, Baravarian S, Hull L, Goh V, et al. Validation of a testosterone and dihydrotestosterone liquid chromatography/ tandem mass spectrometry assay: interference and comparison with established methods. *Steroids* 2008; 73 : 1345–52.
- [66] Kalhorn TF, Page ST, Howald WN, Mostaghel EA, Nelson PS. Analysis of testosterone and dihydrotestosterone from biological fluids as the oxime derivatives using high-performance liquid chromatography/ tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21 : 3200–6.
- [67] Licea-Perez H, Wang S, Szapacs ME, Yang E. Development of a highly sensitive and selective UPLC/MS/MS method for the simultaneous determination of testosterone and 5[alpha] dihydrotestosterone in human serum to support testosterone replacement therapy for hypogonadism. *Steroids* 2008; 73 : 601–10.
- [68] Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331 : 968–73.

- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7 : CD004425.
- [74] Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : CD001125.
- [75] Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 : 800–5.
- [76] 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.
- [77] Epstein FH. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346 : 456–7.

- [78] 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.
- [79] Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 : 197-201.
- [80] Cortet-Rudelli C, Dewailly D. Hyperandrogénie de l'adolescente. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Gynécologie, 802- A-36, 1996 : 1-3.
- [81] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group . Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23 (3) : 462 - 77.