

Hirsutisme et hyperandrogénies

Pr Mezoued Mouna

Maitre de conférences

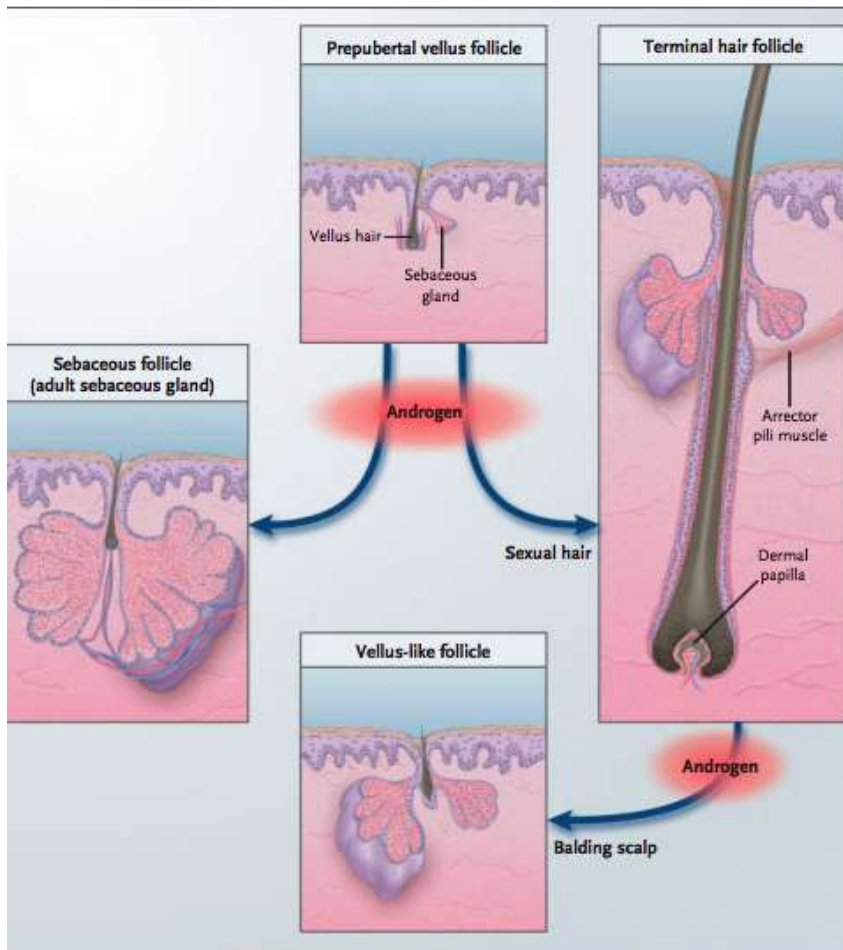
Définition (1) :

- **Hirsutisme** : Une croissance pileuse excessive androgénodépendante dans des régions du corps habituellement masculine: le visage, la poitrine, la ligne blanche, la région lombaire, les fesses et les cuisses antérieures. traduisant une imprégnation excessive du follicule pilosébacé en androgènes actifs.

Définition (2) :

- **Hypertrichose** : se définit comme le développement excessif de la pilosité dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme et qui sont moins androgénodépendantes

mécanismes étiopathogéniques



1. Hyperproduction d'androgènes >90 %.

-ovaires

-surrénales

2. Hyper sensibilité locale du follicule <10% .

Mécanisme étio-pathogénique :

- L'hirsutisme est un phénomène essentiellement **androgénodépendant** :
 - la peau possède, d'une part un récepteur aux androgènes (RA) et,
 - d'autre part, les enzymes capables de convertir les prohormones, déhydroépiandrostérone (DHEA) et D4-androstènedione, en testostérone et de métaboliser ce stéroïde en un androgène plus actif, la dihydrotestostérone → sous action la 5α-réductase

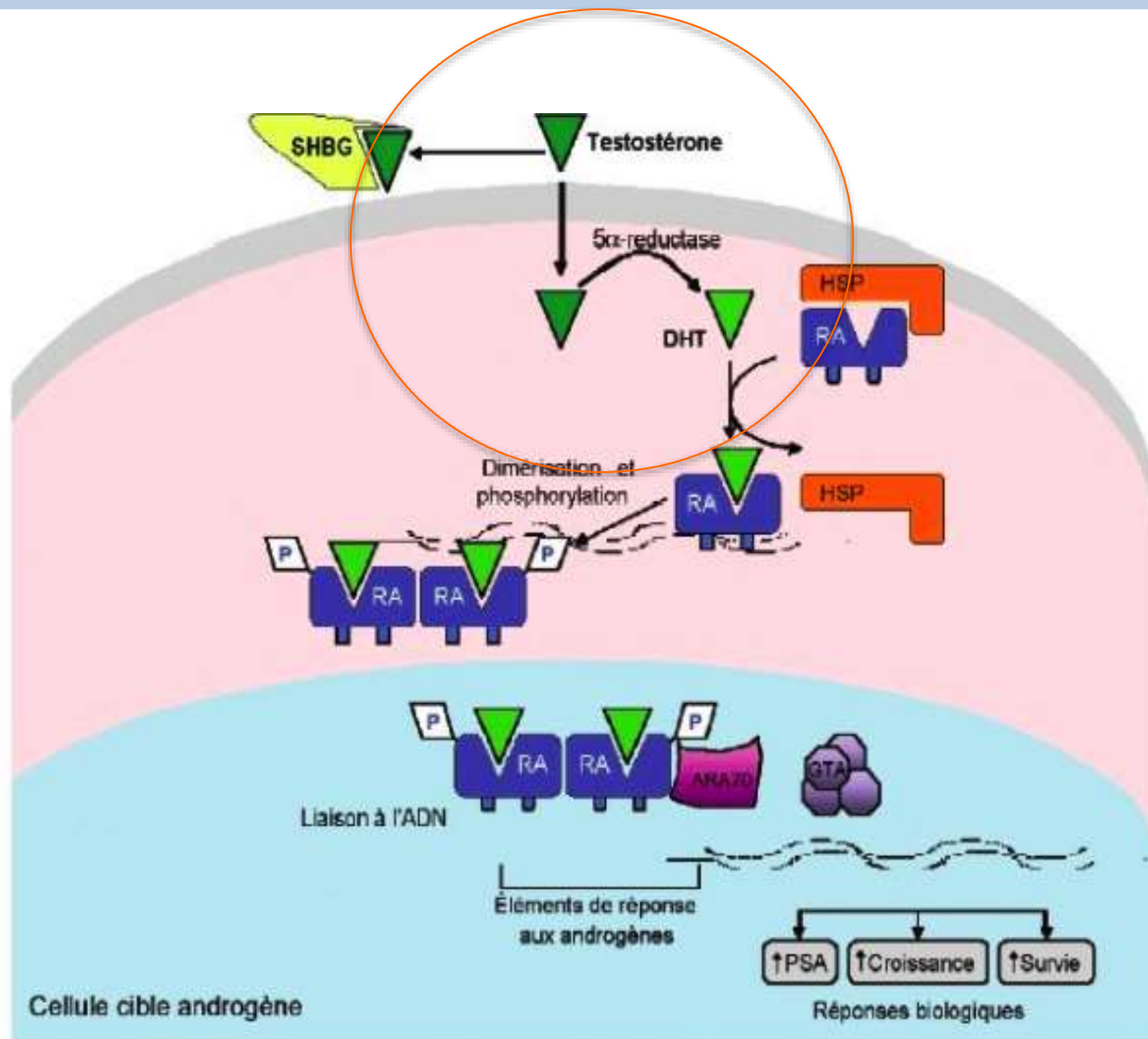
Mécanisme étio-pathogénique :

- La présence et l'importance de l'hirsutisme résultent d'une interaction entre la concentration d'androgènes et la sensibilité du follicule pileux aux hormones mâles.
- Ainsi, les régions cutanées les plus sensibles aux effets des androgènes sont le pubis et les aisselles. La pilosité se développe dans ces régions lorsque la sécrétion androgénique est faible, c'est-à-dire chez la femme normale.
- Lorsque la sécrétion d'androgènes est plus importante, les régions cutanées impliquées dans l'hirsutisme verront apparaître une pilosité. Cependant, la sévérité de l'hirsutisme n'est pas toujours étroitement corrélée avec le niveau d'androgènes . En effet, lors d'un excès en androgènes, la réponse du follicule pileux varie selon les personnes.

Les androgènes chez la femme lieu de synthèse

1. **La DHEA** : complètement dans les surrénales
2. **La $\Delta 4$ androstenedione**
 - 70% au niveau des ovaires
 - 30% au niveau des surrénales
3. **La testostérone**
 - 30% au niveau des ovaires
 - 70% issu de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens

Mode d'action de la testostérone :



EVALUATION CLINIQUE D'UNE PATIENTE CONSULTANT POUR HIRSUTISME

1- Interrogatoire : Fondamentale :

- Début : péripubertaire/ adulte /ménopause .
- Prise médicamenteuse
- Evolution lente au progressive ?
- **Déroulement du cycle +++++** :date des premières règles ,cycles réguliers ou irréguliers, voire des épisodes d'aménorrhée
- Antécédents familiaux:
 - origine méditerranéenne → plus hirsute.
 - Hyperplasie surrénalienne congénitale ?

Hirsutisme (androgène-induit)

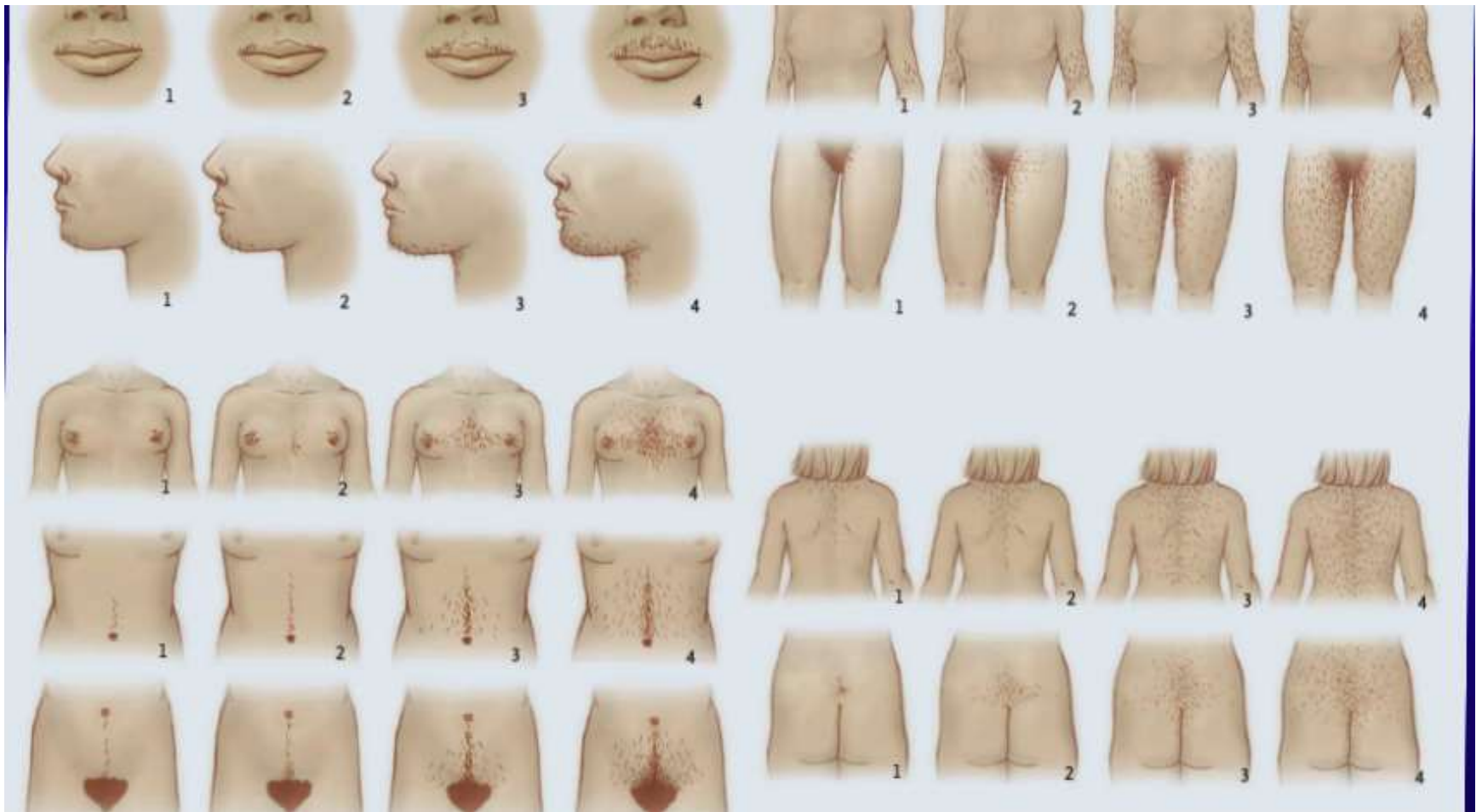
- Stéroïdes anabolisants
- Danazol (Danatrol®)
- Métoclopramide
- Méthylodopa
- Phénothiazines
- Progestatifs
- Réserpine
- Testostérone
- DHEA

EVALUATION CLINIQUE D'UNE PATIENTE CONSULTANT POUR HIRSUTISME

2-Examen clinique :

- Distingue l'hirsutisme ,de l'hypertrichose
- **Score modifié de Ferriman-Gallwey** :sévérité de l'hirsutisme par la quantification du degré de la pousse des poils de 0 (absence de poils) à 4 (poils abondants) dans 9 régions du corps : un score supérieur à 8 définit l'hirsutisme .
- Inconvénient :
 - Subjectif
 - Semi-quantitatif
 - Problème chez patientes épileées
 - Définie dans une population à peau blanche

Le score de Ferriman-Gallwey modifié:



Le score de Ferriman-Gallwey :



Hirsutisme léger : 8 -15



Hirsutisme modéré- sévère > 15

EVALUATION CLINIQUE D'UNE PATIENTE CONSULTANT POUR HIRSUTISME

- Rechercher des **signes d'hyperandrogénies** :
 - Acné sévère
 - hyperséborrhée.



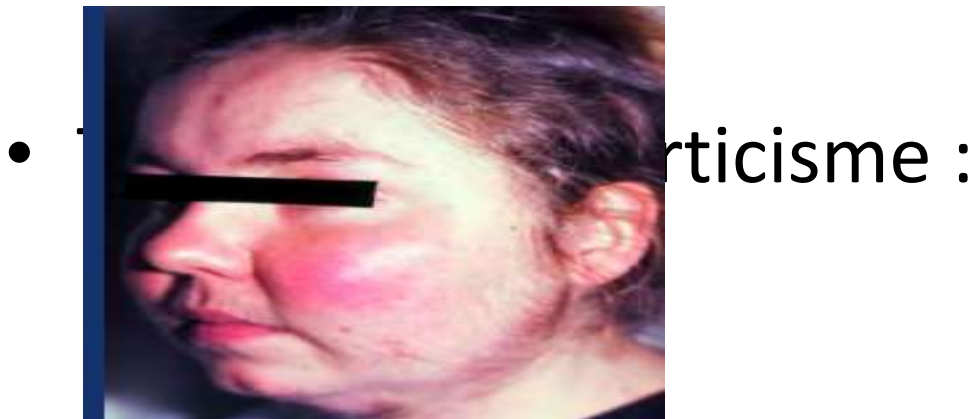
EVALUATION CLINIQUE D'UNE PATIENTE CONSULTANT POUR HIRSUTISME

- Rechercher des Signes de virilisations :
 - Raucité de la voix,
 - Hypertrophie musculaire.
 - Hypertrophie clitoridienne.
 - Alopécie /golfs frontaux
- avec parfois un morphotype masculin
- maximum une atrophie du tissu



EVALUATION CLINIQUE D'UNE PATIENTE CONSULTANT POUR HIRSUTISME : des signes en faveur d'une étiologie

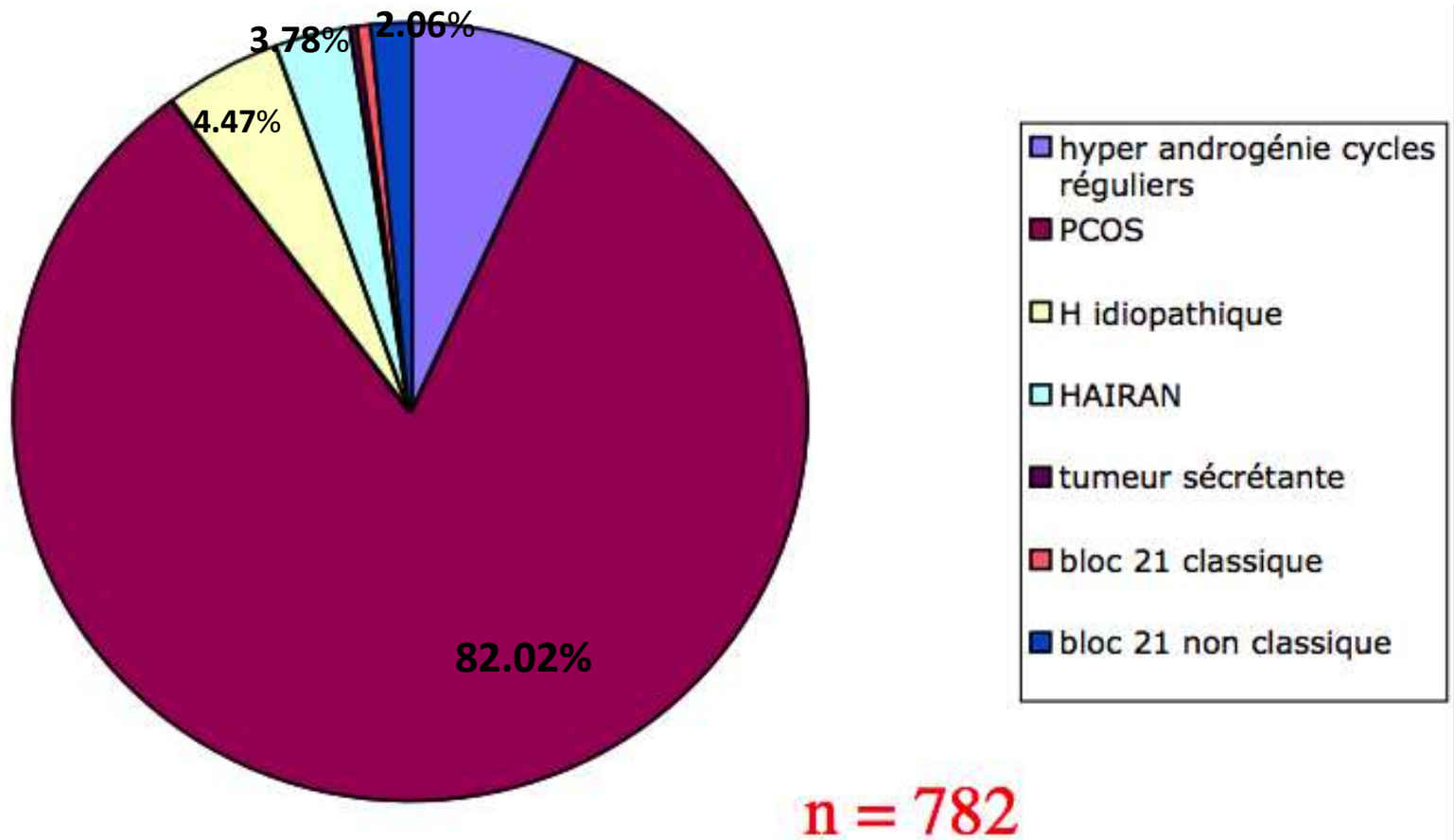
- Acanthosis nigricans :
Orientant vers une insulin



Principales étiologies :

- **Origine surrénalienne:**
 - tumorale
 - non tumorale : - maladie de cushing
 - bloc enzymatique :21oh.
- **Origines ovariennes :**
 - Tumorale
 - Non tumorale : - OPK
 - hyperthécose=Hairan
- **Hirsutisme idiopathique**

Prévalence des différentes causes hirsutisme:



	<u>Non tumorale</u>	<u>Cause tumorale</u>
début	Péri pubertaire	récent
évolution	Lente et progressive	Rapide et explosive
intensité	modéré	important
Signes de virilisme	exceptionnels	présents

Examen complémentaire

Dosages hormonaux : doivent être réalisés le matin entre le **2eme et le 6eme j du cycle** :

→ en 1ere intention :

- **testostérone totale** : un taux supérieur à 1,5 ng/ml (voire à 2 ng/ml) = **étiologie tumorale**

- **la 17-OH-progesterone de base** = déficit en 21 hydroxylase :

- si taux inférieur à 2 ng/ml : élimine le diagnostic

- si taux supérieur à 10 ng/ml : affirme le diagnostic

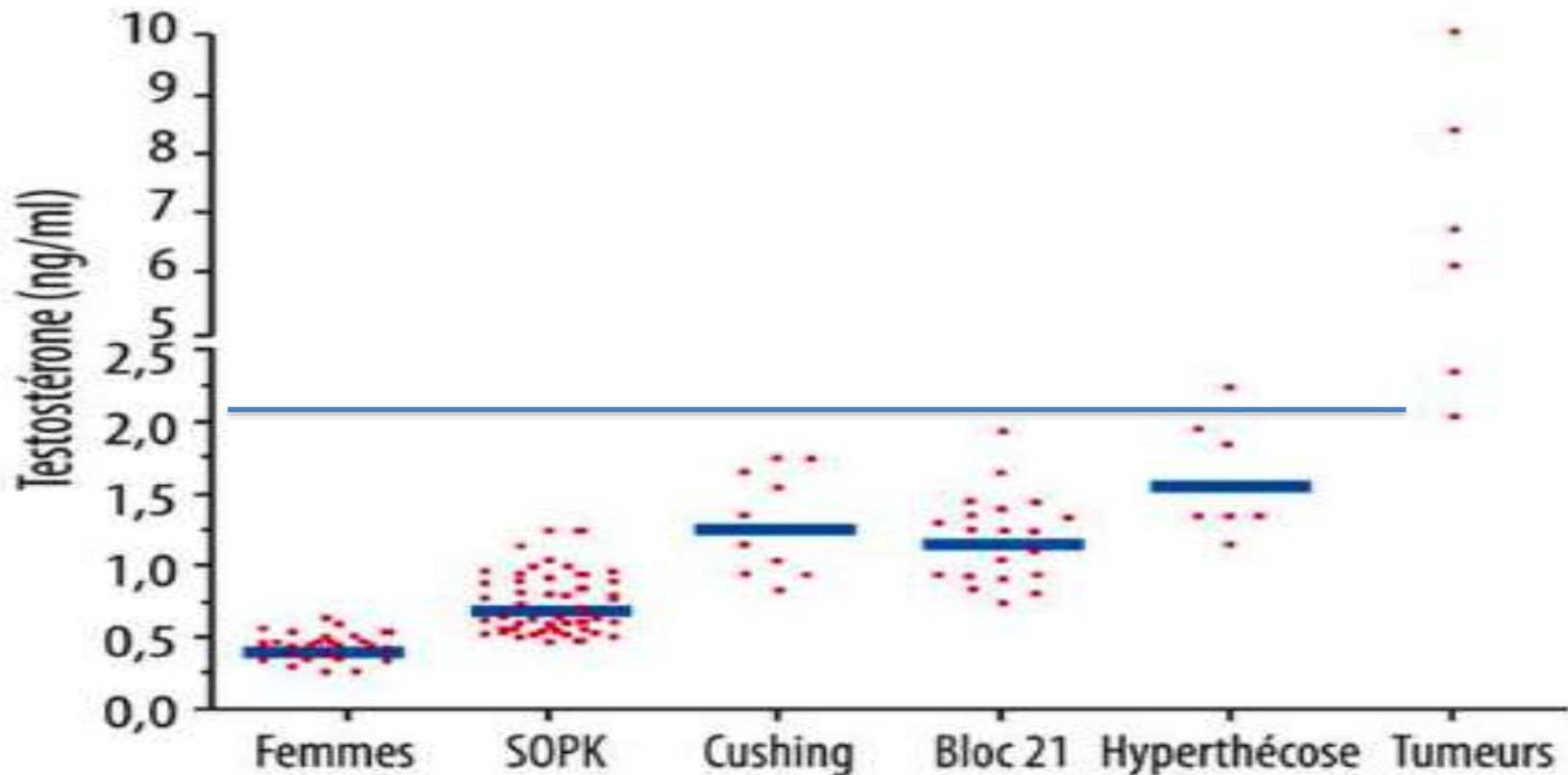
Examen complémentaire :

- en 2eme intention :
- **SDHEA** : que si la testostérone totale est supérieure à 1 ng/ml.
↑très importante → tumeur de la corticosurrénale .
- **D4-androstènedione** : pas d'intérêt diagnostic
- **Test au synacthène** : si 17-OH-P de base entre 2 et 10ng/ml : faire un test au synacthène ordinaire 0,25mg → Un taux supérieur à 10 ng/ml sous synacthène = diagnostic bloc en 21 hydroxylase
- En fonction de l'orientation clinique :
 - Cortisol libre urinaire (CLU) → si suspicion d'un syndrome de cushing.
 - Prolactine → galactorrhée

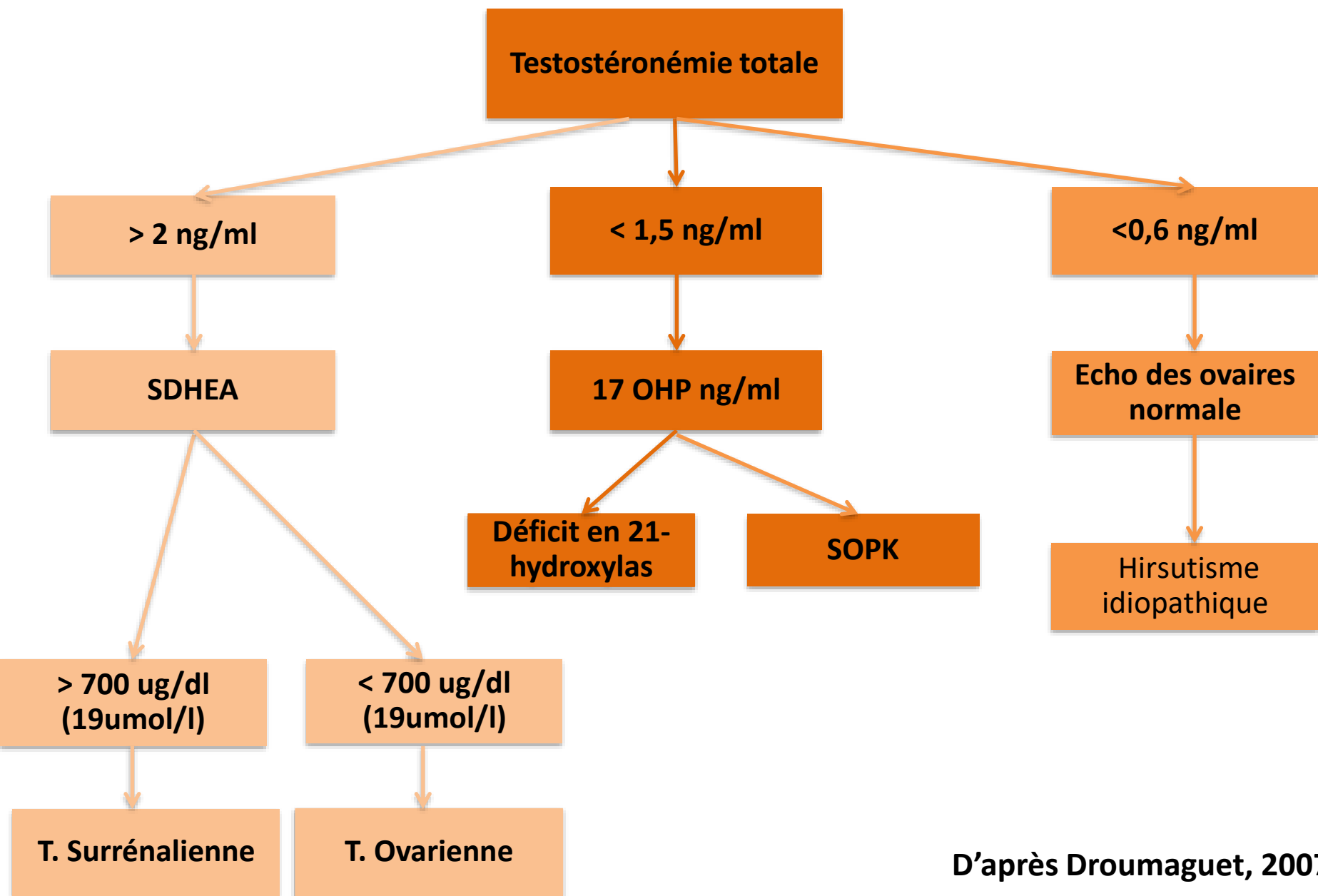
Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention

- principal androgène actif circulant
- peu de variation au cours du cycle
- Dosage radioimmunologique → méthode recommandée

concentrations de testostérone en fonction de l'étiologie



Une étude anglaise mettait en évidence un seuil de 2 ng/ml permettant de distinguer avec une spécificité de 100 % une étiologie tumorale d'un syndrome des ovaires polykystiques. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une concentration de testostérone inférieure à ce seuil n'élimine pas une tumeur androgénosécrétante.

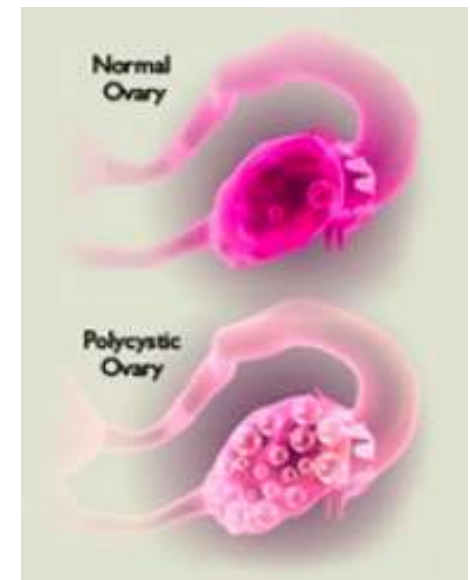


Exploration morphologique :

- Echographie pelvienne
- IRM pelvienne
- TDM abdominopelvienne

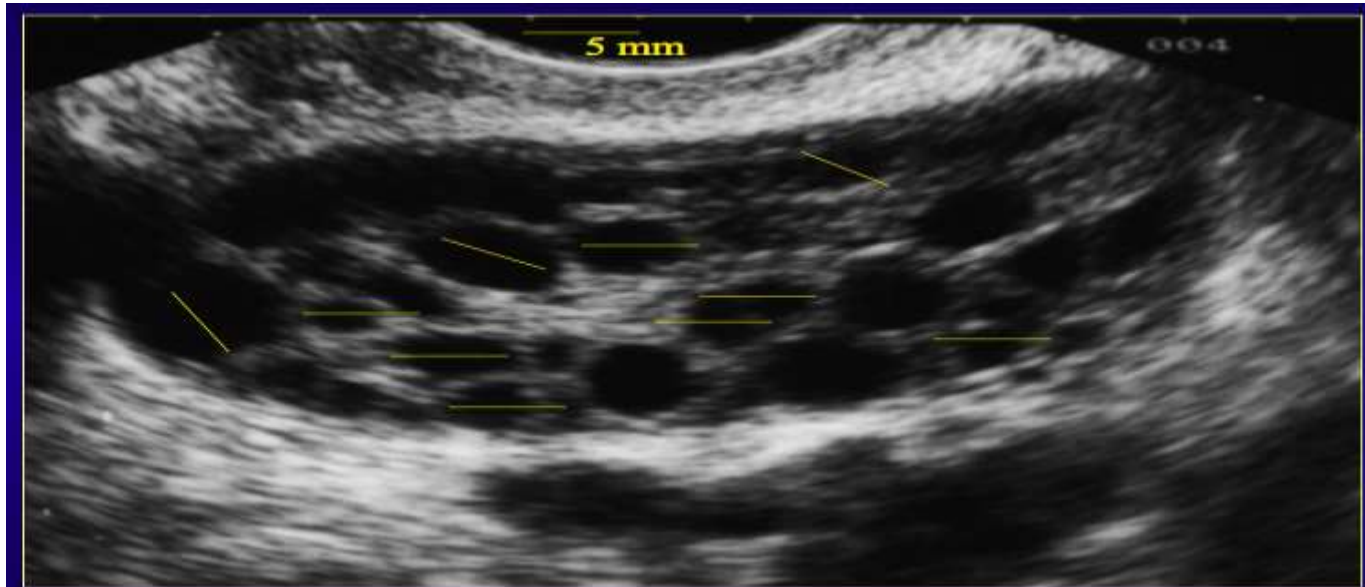
Syndrome des ovaires polykystiques SOPK

- 5 à 10% des femmes en période d'activité génitale
- Première cause hirsutisme
- Etiologie inconnue
- Arrêt de la maturation folliculaire avec accumulation de petits follicules sous la corticale avec hyperplasie du stroma ovarien
- Cause majeure
 - d'anovulation
 - d'oligospanioménorrhée
 - d'infertilité



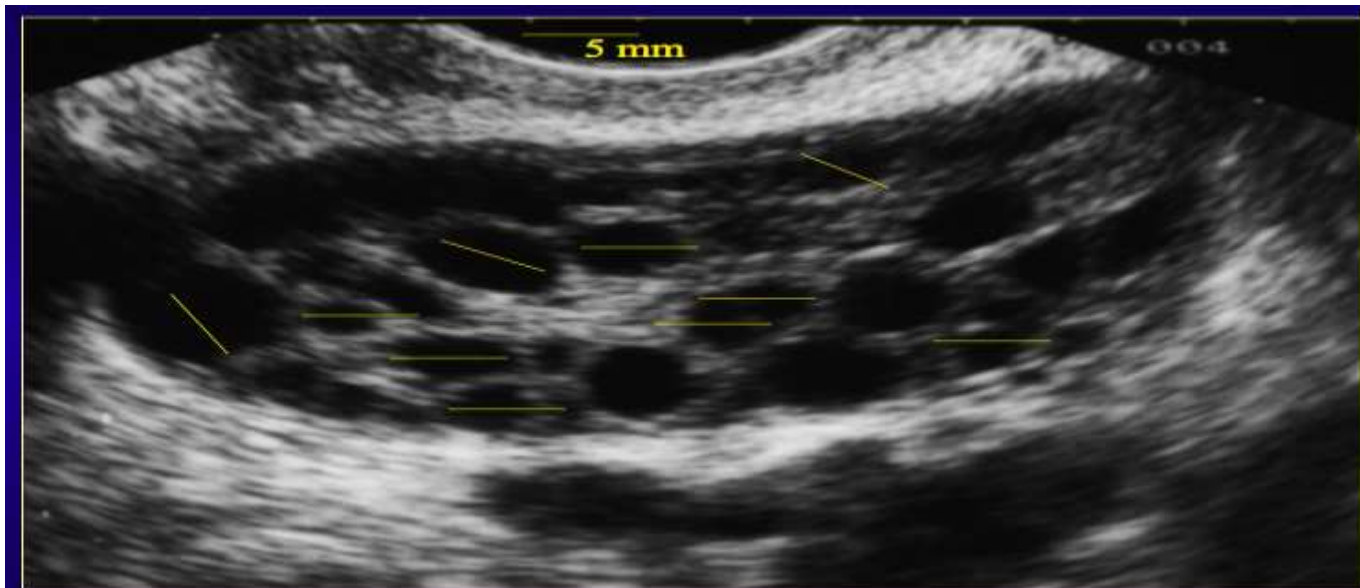
Critères Rotterdam 2003: 2critères/3

- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Oligoanovulation
- Ovaires polykystiques à l'échographie



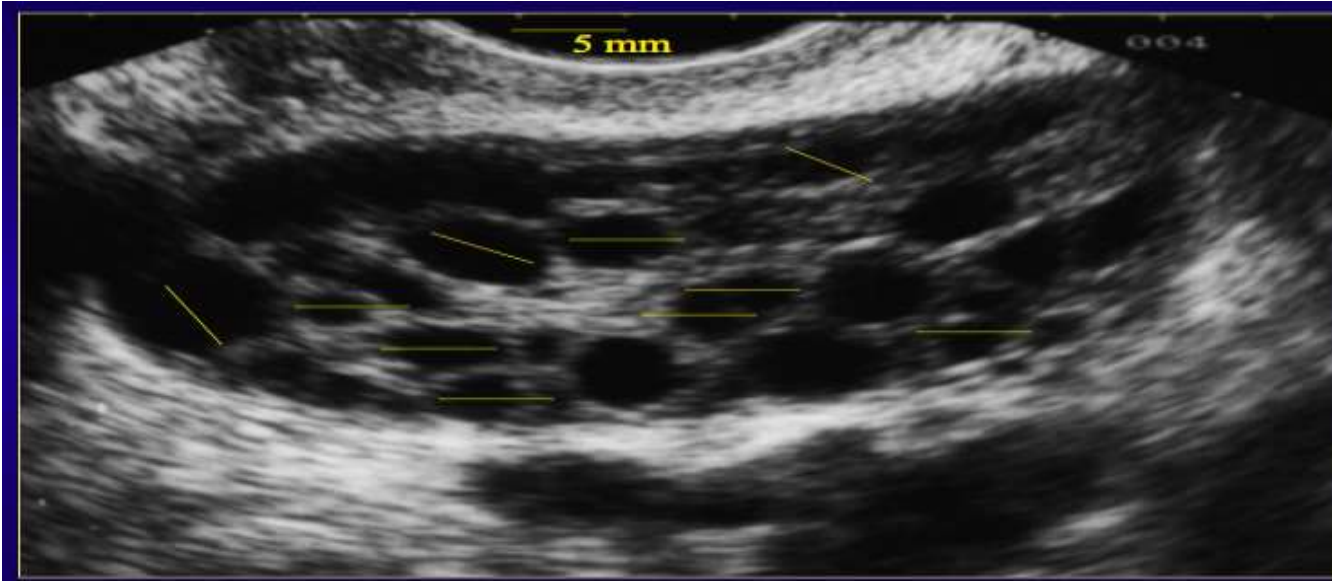
Critères Rotterdam 2003: 2critères/3

- Hyperandrogénie clinique
 - Oligo-ovulation ou anovulation
 - Ovaire polykystique
- Après exclusion :**
- hyperplasie congénitale des surrénales ,
 - tumeurs ovariennes ou surrénaliennes ,
 - syndrome de cushing.
 - Hyperprolactinémie.
- h³
- 9 mm.

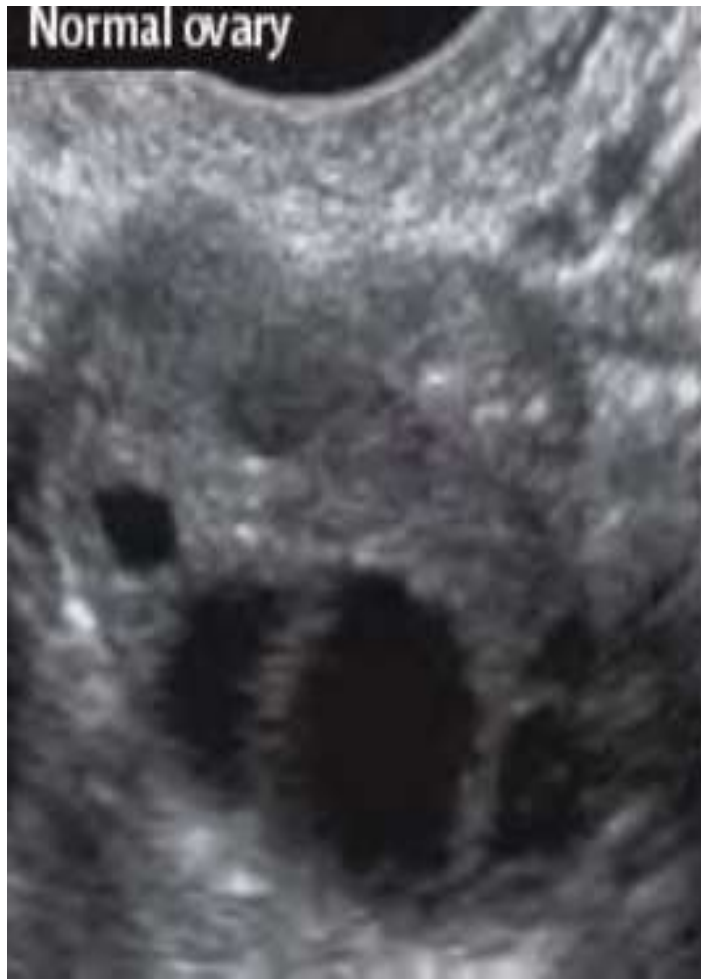


La définition échographique de l'OPMK répond à des critères précis qui doivent figurer dans le compte-rendu

- présence d'au moins 12 follicules mesurant 2-9 mm de diamètre
- et/ou volume ovarien augmenté > à 10 ml
- nécessité de la voie vaginale opérateur expérimenté



Echographie



Déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive :

Hirsutisme : 90 %

- isolé : 55 %

- avec cycles anormaux : 29 %

- avec infertilité : 6 %

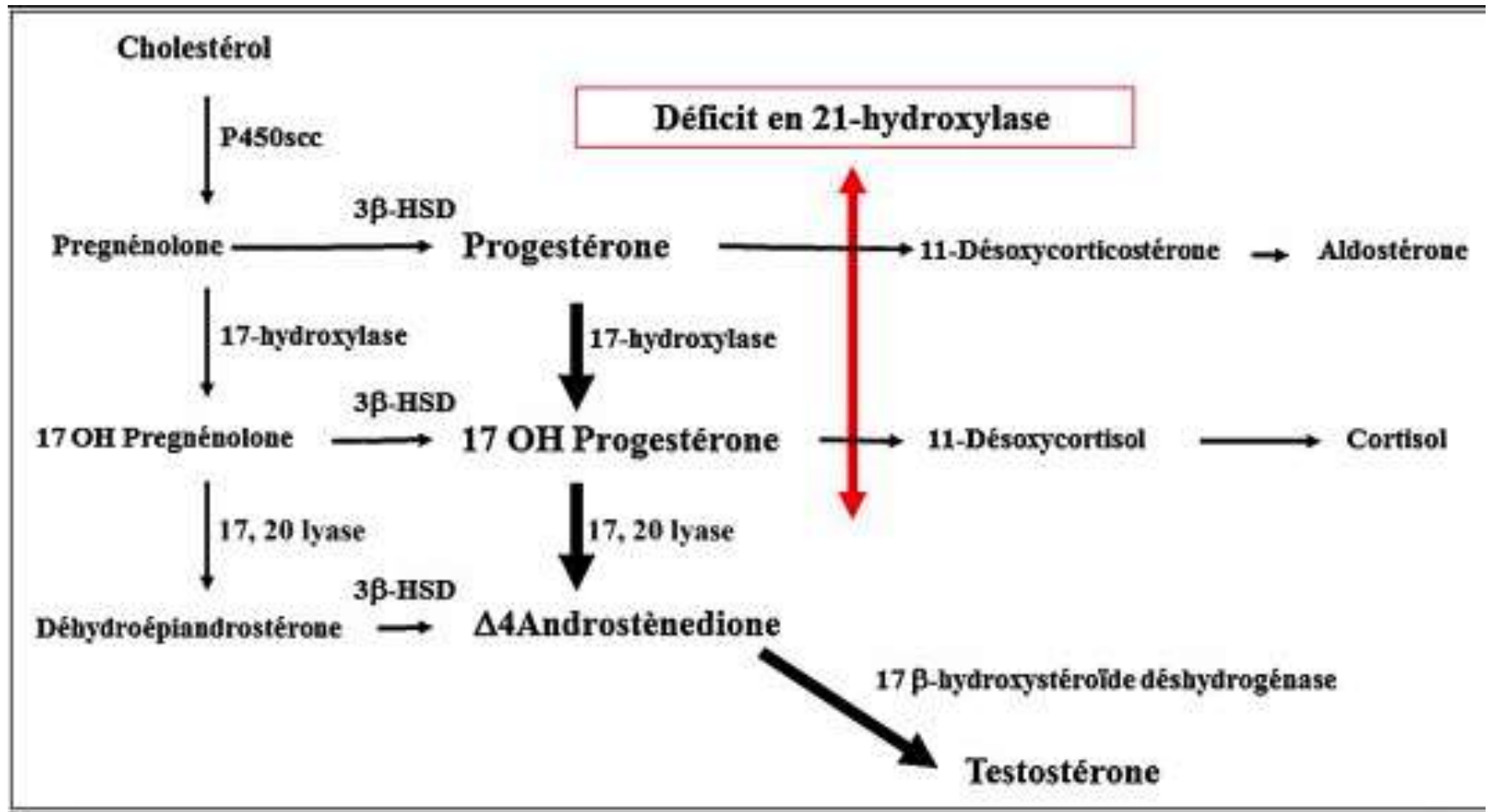
Cycles (spanioménorrhée) : 32 %

Infertilité : 12 %



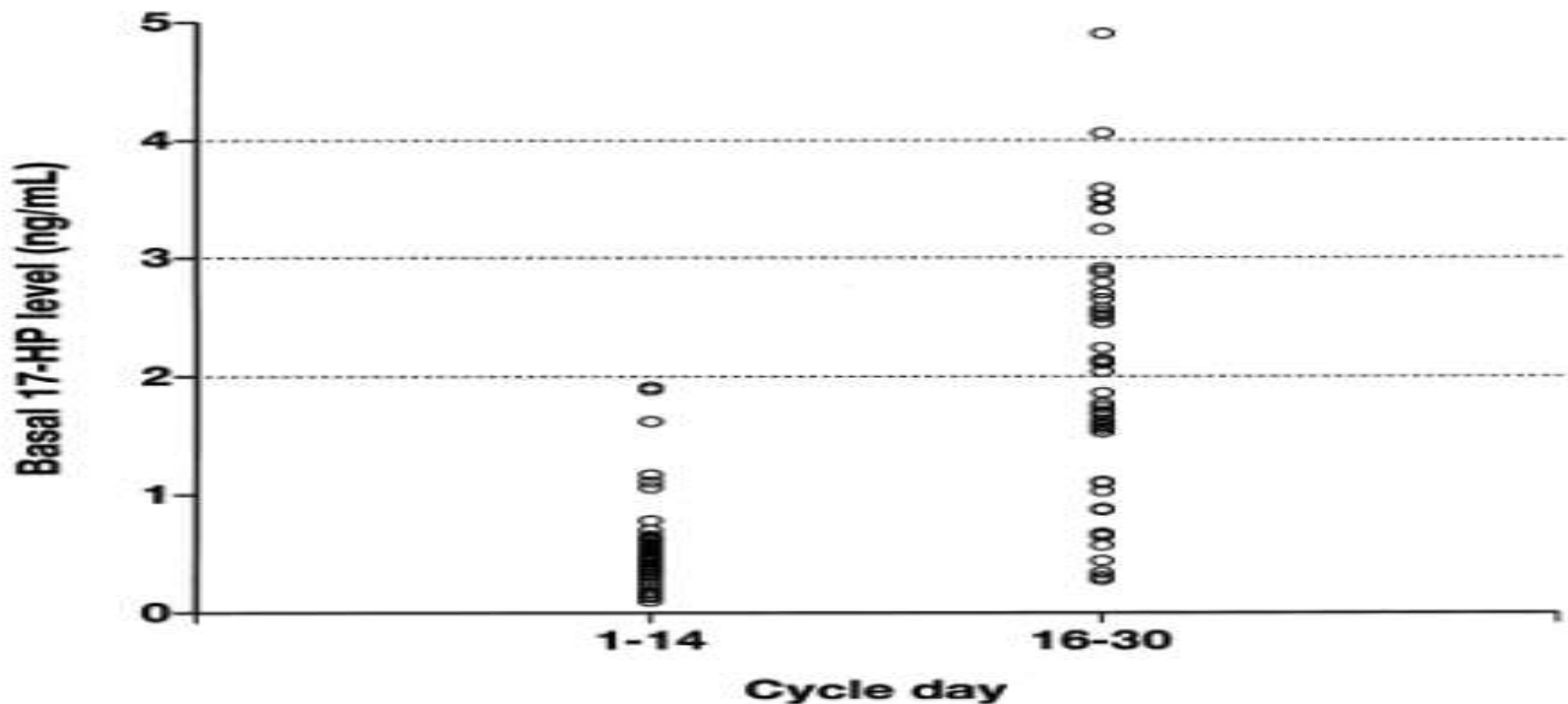
Similaire au SOPK

Déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive :

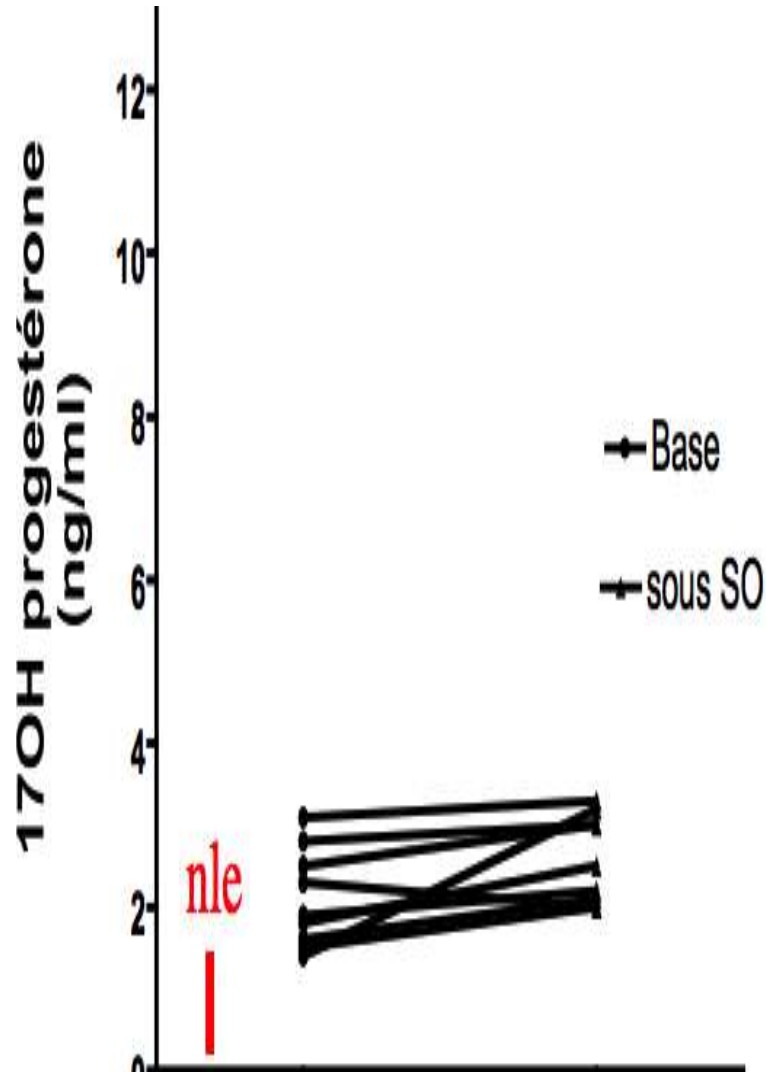


Déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive :

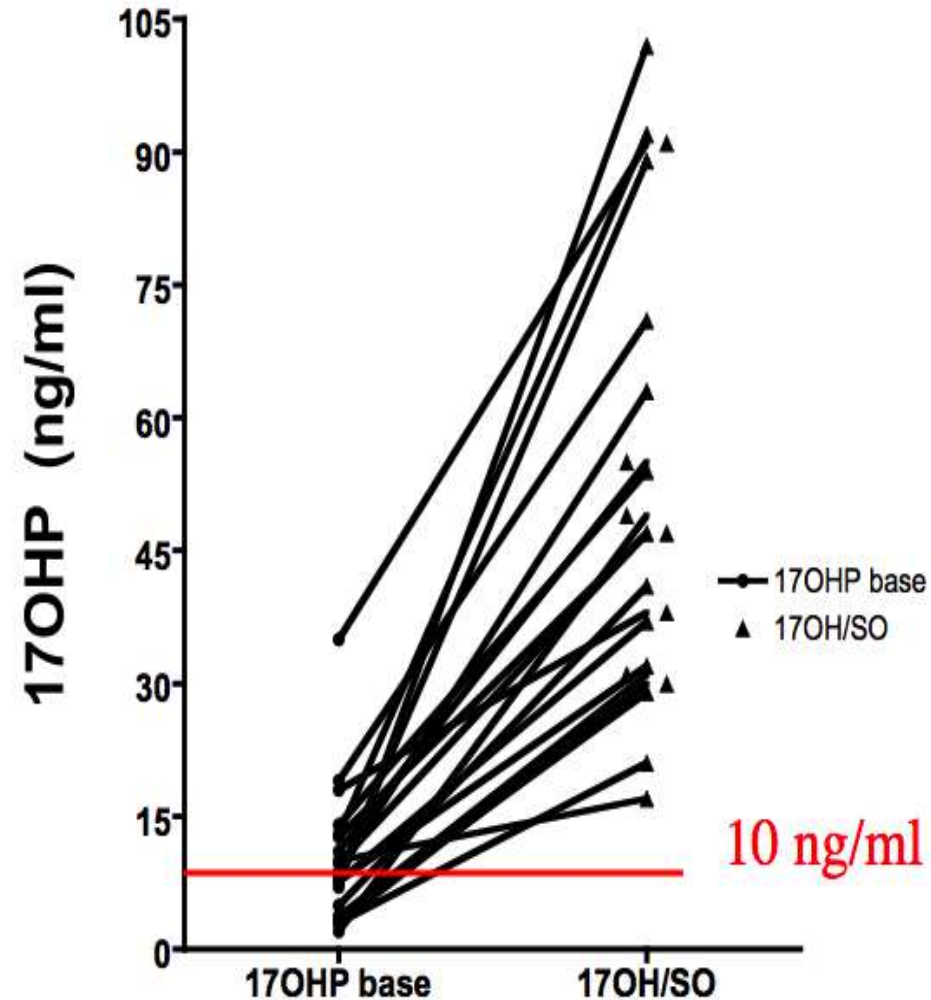
D'où nécessité de dosage de la 17 OHP à 8 h et phase folliculaire.



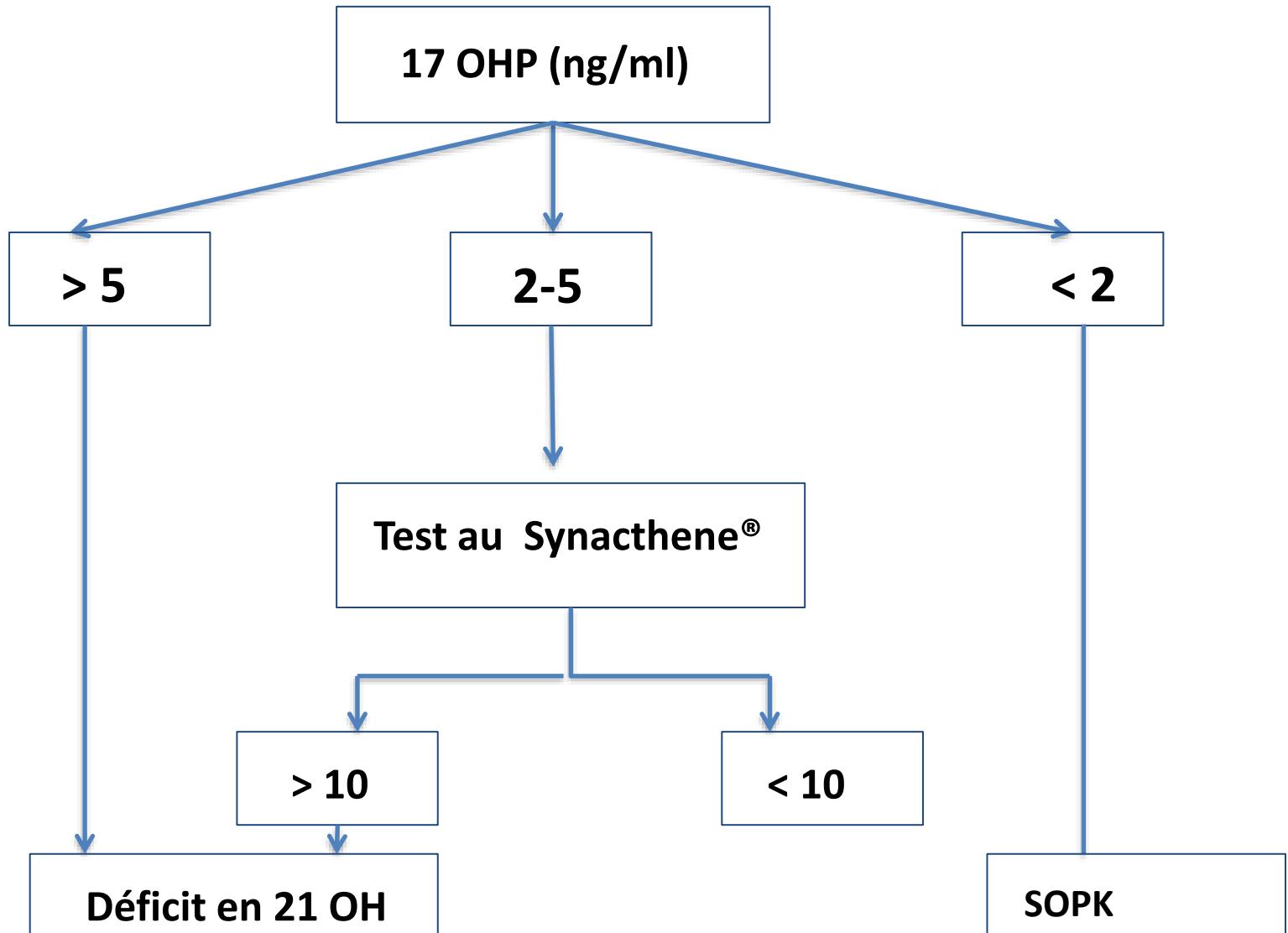
Hyperthécose : 17OHP sous synacthène



Déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive : 17 OHP

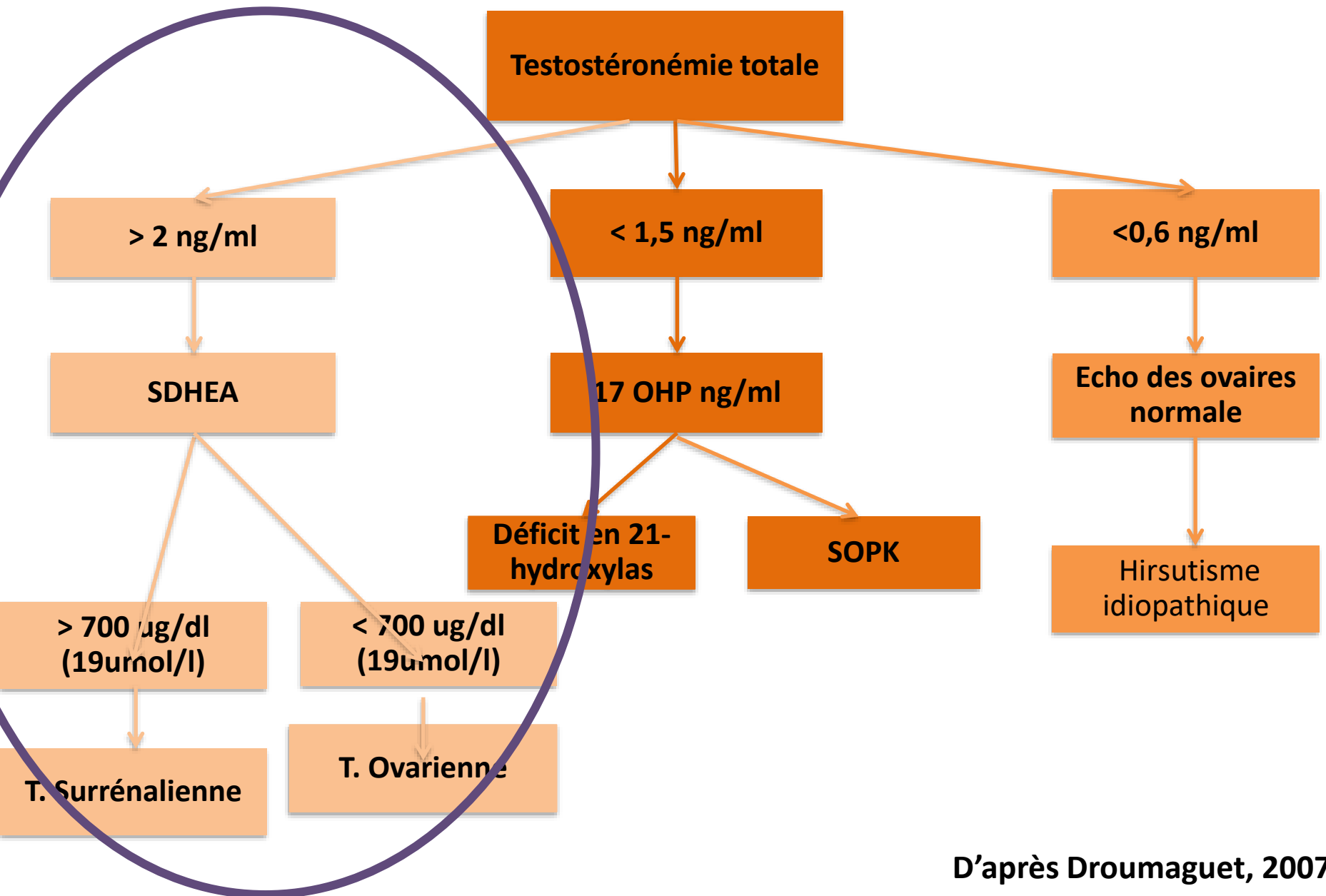


Déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive :



Testosterone >2 ng/ml

Tumeur virilisante



Tumeur surrénalienne

- Jeune femme de 26 ans consulte pour hirsutisme sévère score à 15 .
- Associé à une acné sévère, raucité de la voix et aménorrhée.

Biologie :

- Testostérone: 17 ng/ml

Bilan biologique

	préopératoire	Normes
Testostérone	17	0,07-0,64 ng/ml
SDHEA	26 umol/l	3-33 umol/l
17 OHP	6	0,14-1,09 ng/ml

TDM abdominal = corticosurrénalome
droite de 12 cm×12 cm



Corticosurrénalome : concentrations plasmatiques des stéroïdes surrénaliens avant et après l'ablation de la tumeur

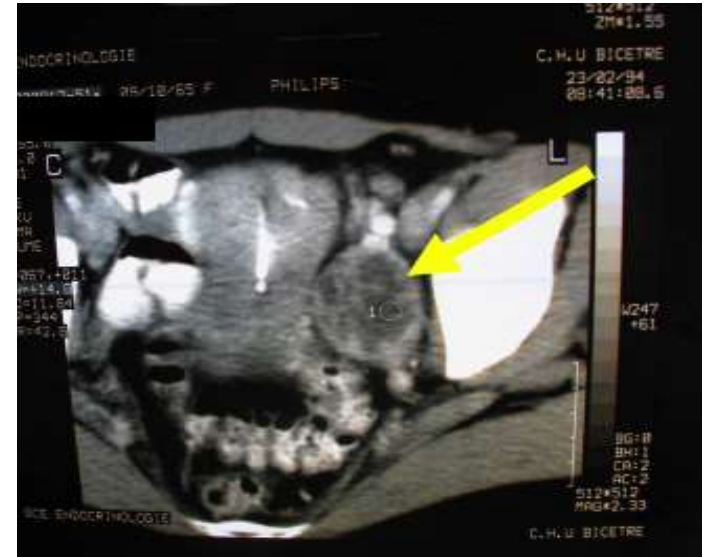
	préopératoire	postopératoire	Normes
Testostérone	17	0,27	0,07-0,64 ng/ml
SDHEA	40	16	3-33 ugr/l
17 OHP	6	0,87	0,14-1,09 ng/ml

Tumeur ovarienne virilisante

- Très rare, souvent T à cellules de sertoli-leydig
- Hirsutisme sévère avec signes de virilisation.
- Aménorrhée.
- Biologie :
testostérone : 3 × sup (>1,5 ng/ml).

Tumeur ovarienne virilisante

- ECHOGRAPHIE Pelvienne
- IRM pelvienne +++



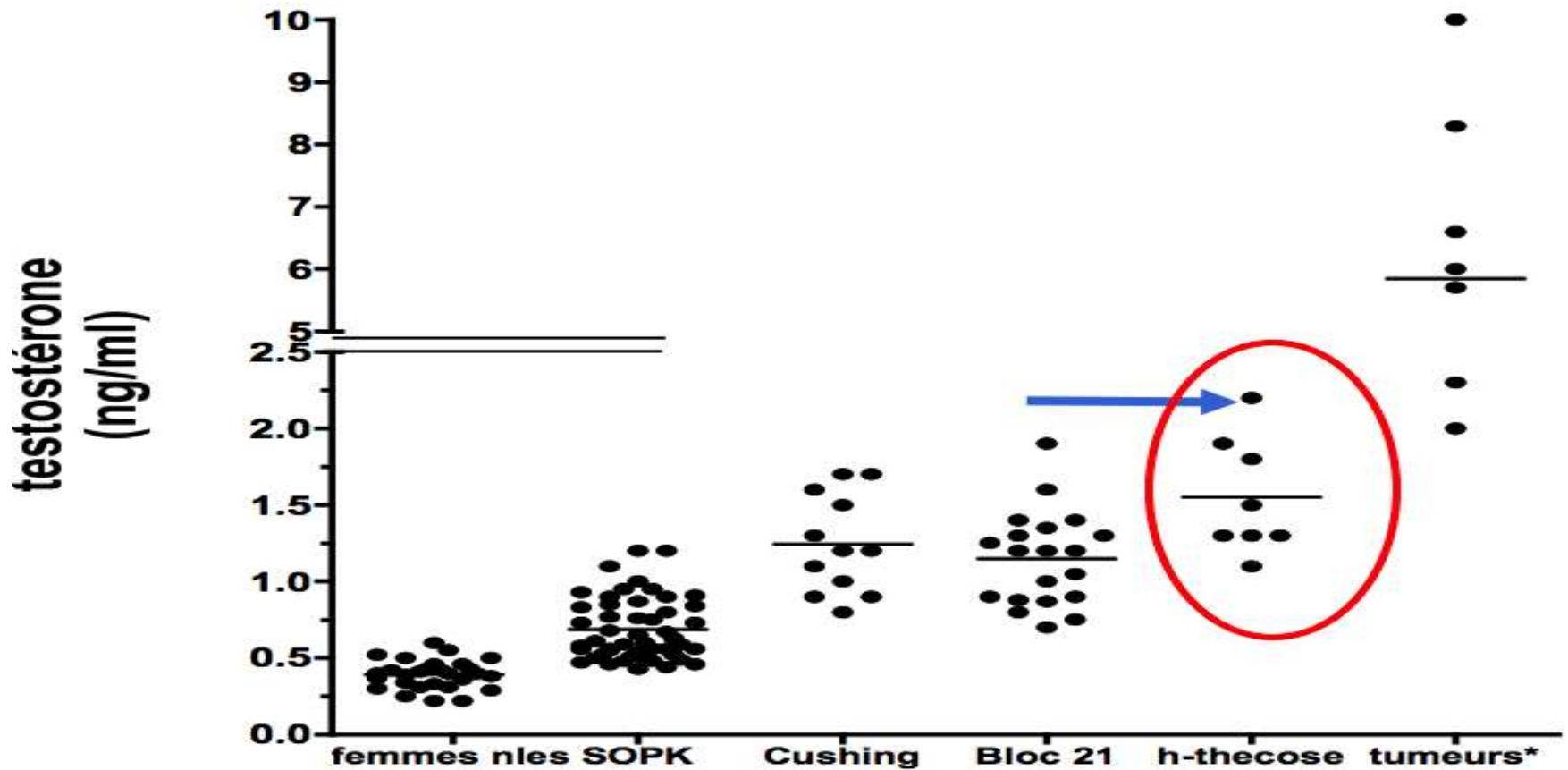
- Cathétérisme sélectif des veines ovariennes → recherche de gradient

Hyper androgénie sévère non tumorale HAIRAN

- tableau tumeurs virilisantes + Acanthosis nigricans → «HAIRAN» syndrome (hyperandrogénisme insulino-résistance-acanthosis nigricans) → **hyperthécose ovarienne** = Hyperplasie du stroma ovarien



Hyper androgénie sévère non tumorale HAIRAN



Hyper androgénie sévère non tumorale HAIRAN

- hyperinsulinémie (> 30 mU/ml à jeun ; > 300 mU/ml après surcharge en glucose)
- Echographie pelvienne /IRM \rightarrow pas de tumeur.
- Cathétérisme sélectif des veines ovariennes \rightarrow sécrétion bilatérale +/-.
- Traitement = parfois résection nécessaire

Testosterone <0,6 ng/ml

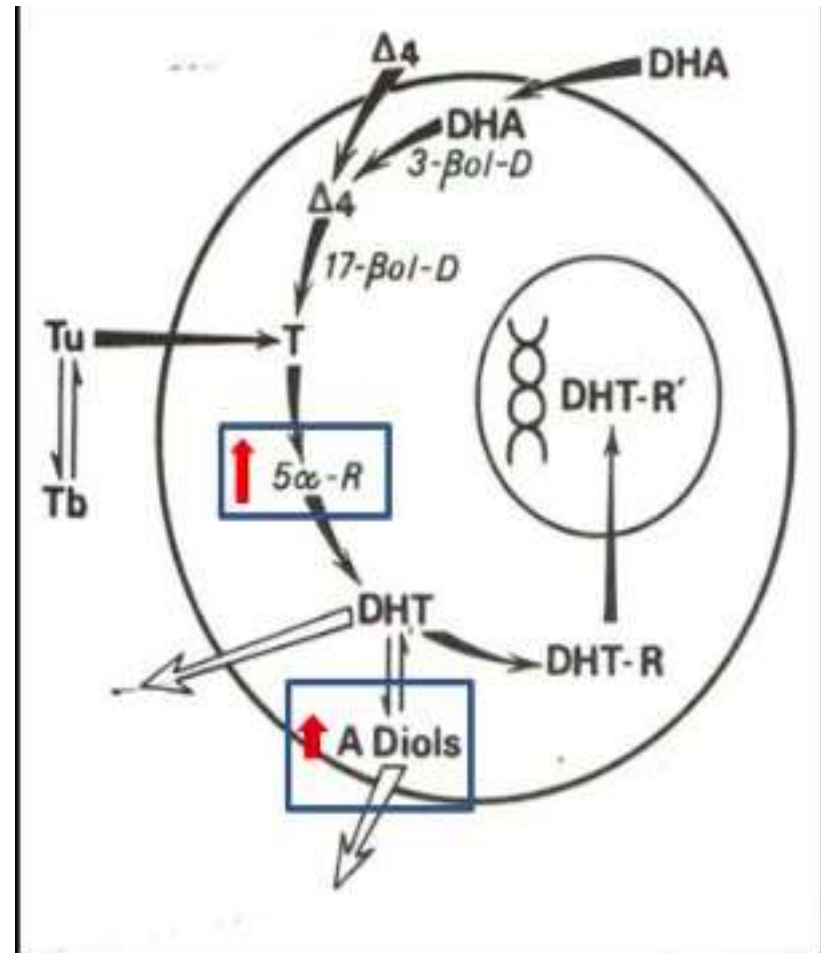
Hirsutisme idiopathique

- Histoire familiale . **Bassin méditerranéen ++**
- hirsutisme modéré, d'évolution lente
- début à la puberté / **Cycles régulier**
- Biologie : sans élévation des androgènes.
(testo <0,6 ng /ml)

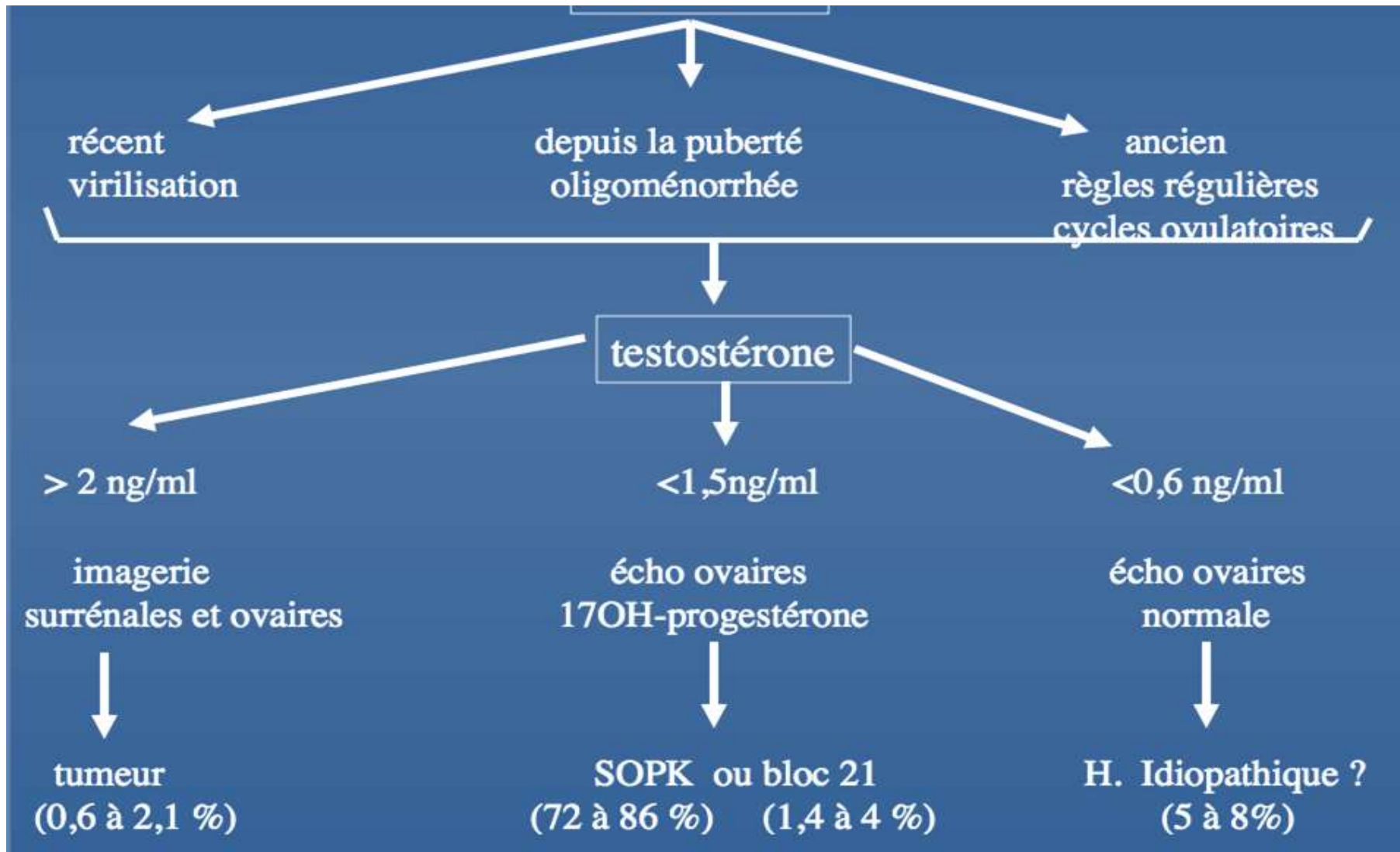


Hirsutisme idiopathique

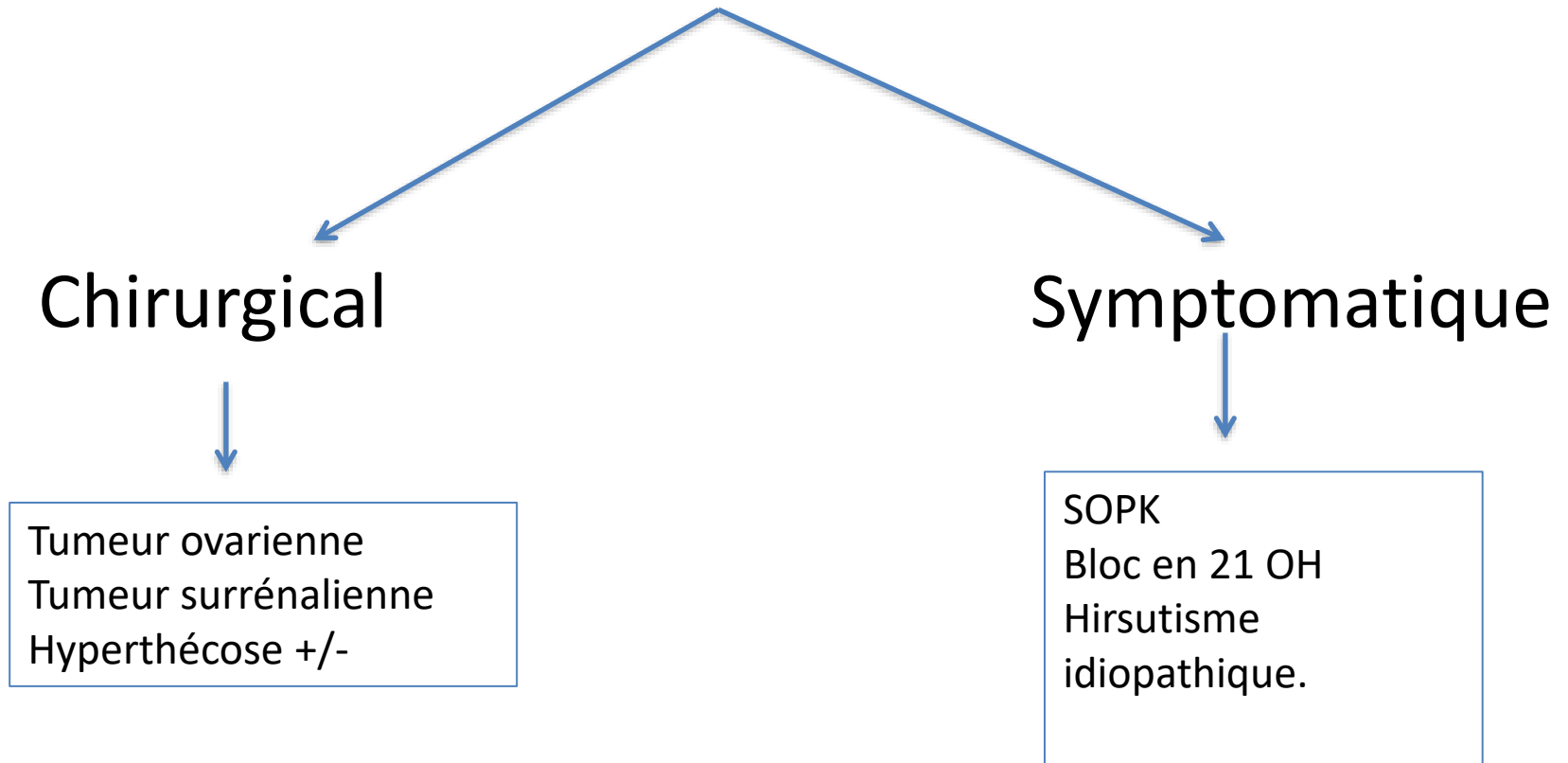
- Hyperactivité de la 5 α Réductase
- Dc \uparrow métabolites urinaires de la DHT:
= 3 α -androstenediol dans les urines.



Pour résumé ...



Traitement



Stratégie de la prise en charge

1. Les traitements cosmétiques
2. Les traitements locaux
3. Les traitements anti-androgènes

Les Traitements Cosmétiques à proposer

- Le rasage, l'épilation chimique et mécanique doivent être proscrits sur le visage
- Technique de décoloration: Parfois suffisants, toujours nécessaires
- Electrolyse ou Laser : Coût élevé → zones les plus gênantes : visage, mamelon, ligne blanche

Traitements locaux

Eflornithine : Vaniqa crème x2/j

- Topique ralentissant la croissance du poil
- Effet maximal en 8 à 24 semaines
- Amélioration de l'hirsutisme : 32 % des patientes (vs 8 % sous placebo)
- Effet réversible à l'arrêt

Les traitements anti-androgènes recommandation

- **La contraception œstroprogestative** est le traitement de première intention → de l'hirsutisme modéré et de l'acné de la femme non-ménopausée (grade C)
- Attention chez la femme obèse et > 39 ans au risque Tv++

CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE

- Suppression LH → ↓ sécrétion ovarienne androgénique .
- Stimulation de la production hépatique → SHBG → réduction fraction libre des androgène.
- Légère réduction de la sécrétion androgénique surrénalienne .
- Effet direct sur activité 5 α réductase des récepteurs.

Fitzgerald C et al . Effect of age on the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to a combined oral contraceptive. Fertil Steril. 1999;71(6):1079–1084

CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE

Pas de supériorité d'une COP par rapport aux autres .

- Utilisation d'un OP : contenant EE .

- Pas de différence entre les OP contenant de CPA, du lévonorgestrel, du desogestrel ou de la drospirénone

[Barrionuevo P,, . Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 103\(4\)](#)

- Mais sur-risque thromboembolique bien connu pour les 3eme génération

Table 2. OCs and Associated VTE Risks

Progestin Generation	Progestin Relative Androgenicity	Progestin Relative VTE Risk ^{a,b}	Progestin Absolute VTE Risk ^{b,c}	Progestin/Dose	EE Dose (mcg)
1	Medium	2.6	7	Norethindrone 0.5–1.0 mg	20, 35
2	High	2.4	6	Levonorgestrel 0.15 mg	20, 30
2–3	Low	2.5	6	Norgestimate 0.25 mg	35
3	Low	3.6	11	Gestodene 0.075 mg	20, 30
3	Low	4.3	14	Desogestrel 0.15 mg	20, 30
4	Antiandrogen	4.1	13	DSP 3 mg	20, 30
—	Antiandrogen	4.3	14	CPA 2 mg ^d	35

Les traitements anti-androgènes recommandation

- En cas absence de réponse au bout de 6 mois ou en premier intention en cas d'hirsutisme sévère → passage à anti-androgène:
 1. Acétate de cyprotérone (Androcur) .
 2. Spironolactone.
 3. Flutamide .
 4. finastéride

Les traitements anti-androgènes recommandation

- L'acétate de cyprotérone (Androcur) à la dose de 50mg/j, 20 jours sur 28,

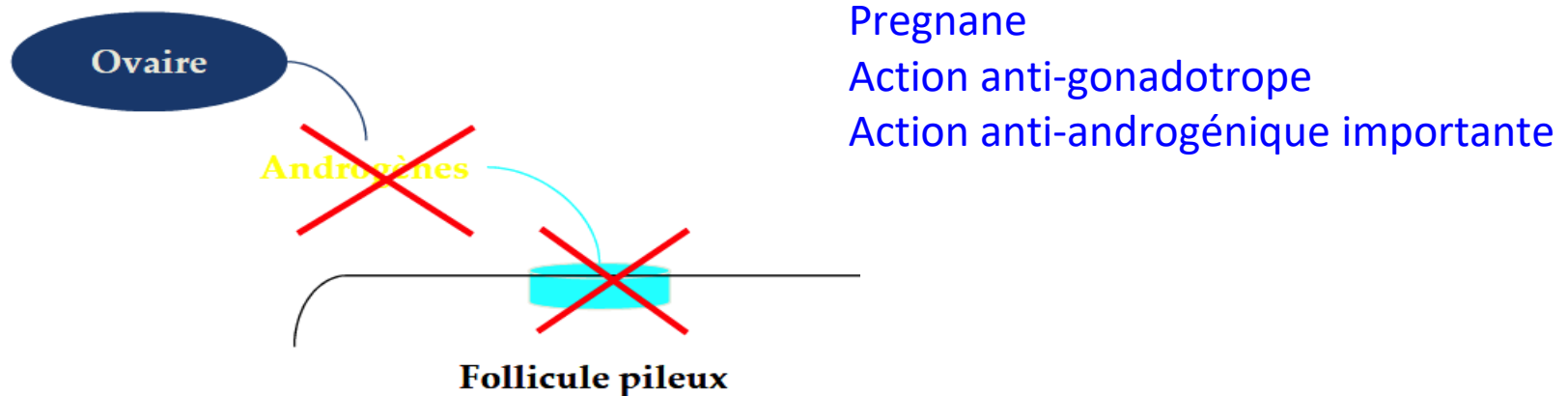
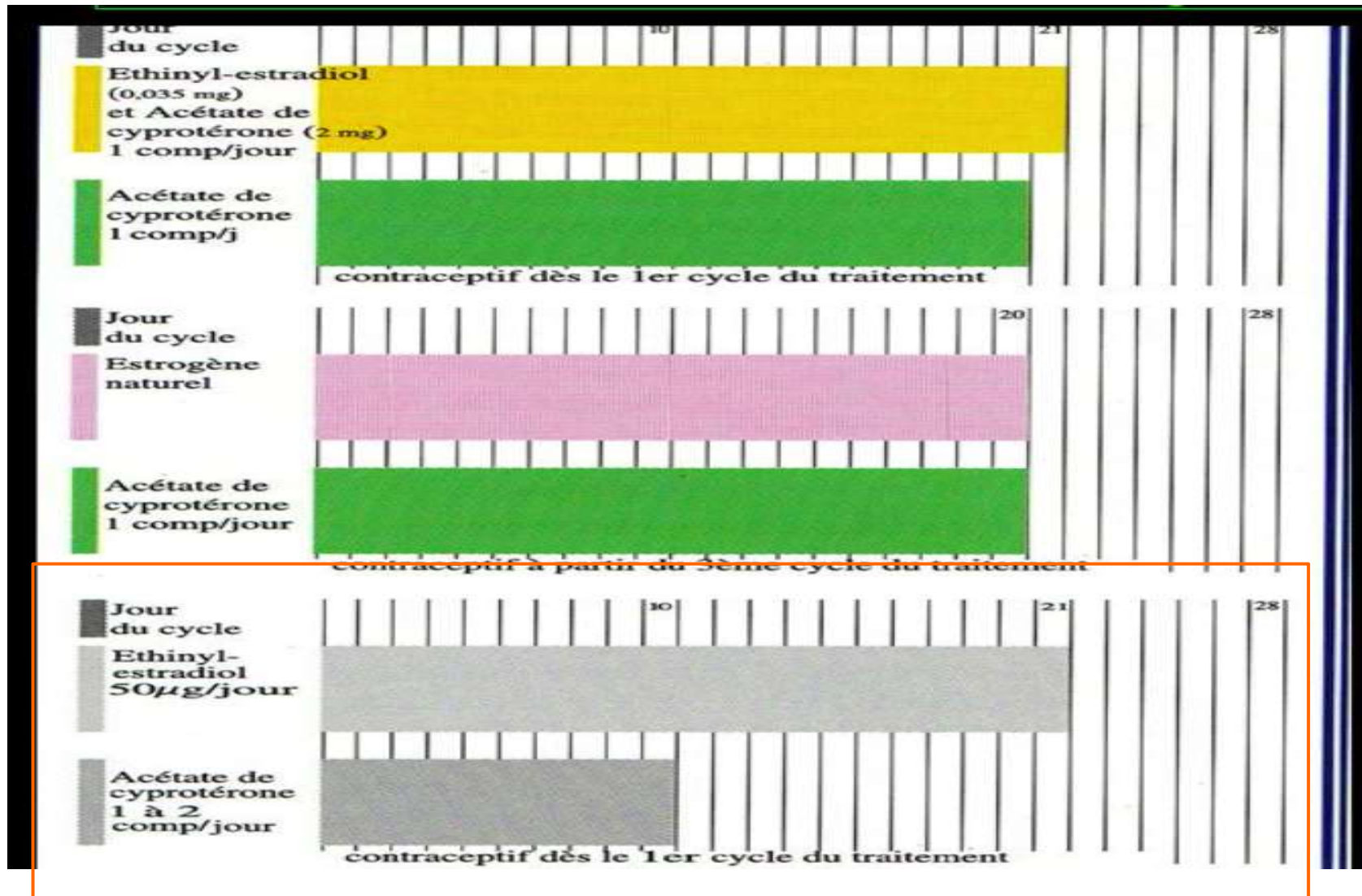


Schéma pour Acétate de cyprotérone



Acétate de Cyprotérone

Effets indésirables

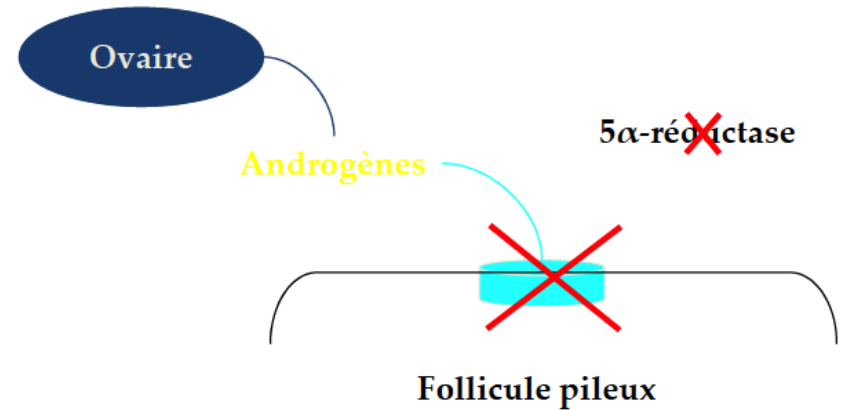
- aménorrhée secondaire, spotting, métrorragies, dyspareunie, baisse de la libido,
- **prise de poids**
- Cas de méningiomes → utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur → \geq de 25 mg/jour .
- ACP doit être arrêté → pendant au moins **deux cycles menstruels** avant grossesse → risque de féminisation d'un fœtus masculin.

Spironolactone

- Effet dose-dépendant.
- Dose initiale 100 mg/j
→ 200 mg/J (en 2 prises).
- Combinaison → OP
- Avantage : **pas de prise poids**

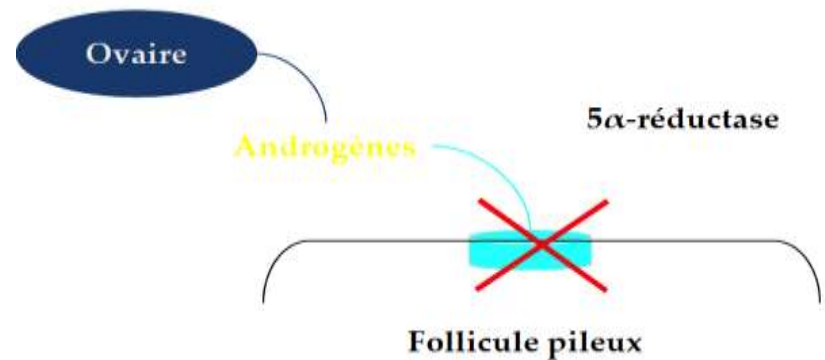
ES : polyurie, polydipsie,
asthénie, aménorrhée, hyperK

CI : IR



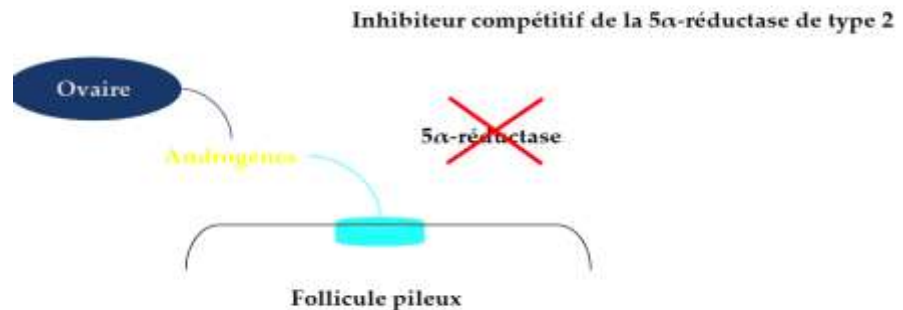
Flutamide

- Anti-androgène pure.
- Actuellement non recommandé → hépatotoxicité importante.



Inhibiteur de 5 reductase = Finastéride

Dose : 2- 5 mg/j



conclusion

- Hirsutisme est un symptôme fréquent
- Interrogatoire et examen clinique fondamentaux
- Toujours penser à la tumeur
- Le plus souvent OPK
- Ne pas oublier les blocs surrénaliens (6% des cas)