

HIRSUTISME

30 da

Objectifs

1. Définir l'hirsutisme
2. Enumérer les principales étiologies
3. Décrire les principes de PEC

Plan

- **Introduction**
- **Définition**
- **Démarche diagnostique**
 - ❖ Évaluation clinique
 - ❖ Exploration hormonale
 - ❖ Localisation de l'hypersécrétion d'androgènes
- **Étiologies**
 - ❖ HA ovariennes
 - ❖ HA surrénales
 - ❖ HA idiopathiques
 - ❖ HA médicamenteuses
- **Traitement**
- **Conclusion**

Introduction

Les hyperandrogénies sont souvent révélées par un hirsutisme, motif fréquent de consultation en endocrinologie, dermatologie et gynécologie.

Le degré de pilosité qui amène une femme à voir un médecin peut être très variable, allant de la légère gêne cosmétique à un retentissement psychologique et social majeur.

Ce symptôme mérite une enquête étiologique rigoureuse, à la recherche d'une affection responsable d'hyperandrogénie, la principale crainte étant une origine tumorale, assez rare.

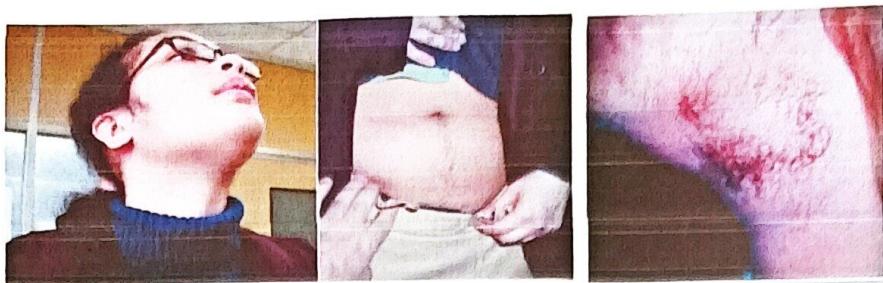
Définition

L'HA désigne les modifications clinique et biologique liées à la production excessive d'androgènes:

- ↑ production glandulaire des androgènes
- ↑ de la conversion périphérique des pro androgènes
- ↓métabolisme hépatique des androgènes
- ↓ Protéines vectrices (TeBG/SHBG)
- ↑de l'utilisation des androgène par la cellule cible

L'hirsutisme :

développement excessif de la pilosité dans les régions où elle est absente chez la femme (visage, thorax, ligne blanche, région fessière et inter-génito-crurale), pilosité habituellement plus épaisse, plus dense et pigmentée.



L'hypertrichose:

- développement excessif de la pilosité dans les régions normalement pourvues chez la femme et qui sont moins androgéno-dépendantes

Démarche diagnostique

Evaluation clinique

Interrogatoire

- ✓ une thérapeutique reçue: locale ou hormonale
- ✓ les antécédents familiaux
 - d'hirsutisme,
 - d'hyperplasie congénitale des surrénales
- ✓ l'histoire de l'hirsutisme :
 - Date d'apparition par rapport à la puberté
 - Mode d'installation : progressif ou explosif
 - Evolutivité d'après le nombre d'épilations ou de rasages mensuels
- ✓ l'âge des premières règles
- ✓ les cycles réguliers et/ou ovulatoires normaux ou les troubles du cycle contemporains à l'installation de l'hirsutisme
- ✓ les antécédents gynécologiques, la parité.
- Ainsi, l'absence de troubles des règles est caractéristique de l'hirsutisme idiopathique tandis qu'un hirsutisme associé à des troubles des règles, remontant à la puberté, évoquent avant tout un syndrome des ovaires polykystiques.
- Un hirsutisme majeur et récent associé à une aménorrhée, elle-même récente caractérise un hirsutisme tumorale.
- L'existence d'un hypercorticisme clinique évoquerait d'emblée une origine surrénalienne tumorale (corticosurrénalome).

Un hirsutisme majeur dans un contexte familial évoque un bloc en 21 hydroxylase.

Dans le même contexte, l'existence d'une HTA évoquerait un rare bloc en 11-hydroxylase.

- Sévérité de l'hirsutisme : score FERRIMAN-GALLWEY

- Chacune des neuf régions les plus androgénosensibles est assignée une cotation 0-4

- Un score sup à 8 définit l'hirsutisme

- Cependant ce score pose des problèmes de reproductibilité liés à :

- la subjectivité de l'évaluation

Hirsutisme : score selon Ferriman et Gallway - (1)

LOCALISATION - ZONE	STADES	DEFINITIONS
Lèvre supérieure	1 2 3 4	quelques poils commissures petite moustache vers les commissures moustache s'étendant sur la moitié externe moustache complète
Menton	1 2 3 4	quelques poils disséminés poils disséminés avec zones de concentration barbe légère barbe importante
Poitrine	1 2 3 4	poils péri-areolaires avec quelques poils médians en plus les trois quarts de la surface sont recouverts poitrine complètement recouverte
Partie supérieure du dos	1 2 3 4	poils disséminés un peu plus mais encore disséminés toison légère toison épaisse
Moitié inférieure du dos.	1 2 3 4	touffe de poils sacrée la même avec extension latérale les trois quarts de la surface recouverts partie basse complètement recouverte
Moitié supérieure de l'abdomen	1 2 3 4	quelques poils médians plus fournis et toujours médians demi toison toison complète
Moitié inférieure de l'abdomen	1 2 3 4	quelques poils médians plus fournis et toujours médians bande de poils pilosité en losange
Bras, cuisses, jambes	1 2 3 4	pilosité clairsemée un peu plus étendue mais incomplète couverture complète peu dense couverture complète épaisse
Avant-bras	1 2 3 4	couverture complète de la face postérieure 2 stades pour pilosité légère 2 stades pour pilosité dense

L'acné et la séborrhée : L'acné est une atteinte hormonodépendante du follicule pilosébacé,

- réentionnelle par augmentation de la production de sébum et hyperkératose du canal excréteur
- inflammatoire par colonisation bactérienne.

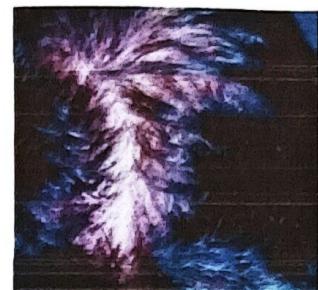
Cliniquement:

la forme rétentionnelle se caractérise par des comédons et des microkystes et la forme inflammatoire par des papules et des pustules.



Fréquemment, il s'agit d'une forme mixte associant les deux types de lésions, prédominant au niveau de la peau du visage et du dos et au niveau du cuir chevelu sont des signes modérés d'HA..

L'alopecie : du vertex est également un signe d'HA qui peut varier de l'aspect clairsemé du vertex à l'existence d'une calvitie avec ébauche de golfes frontaux qui est un signe de virilisation majeure.



Les signes majeurs de virilisation :

- morphotype masculin et hypertrophie musculaire ;
- raucité de la voix ;
- hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres ;
- alopecie des golfes temporaux
- Atrophie du tissu mammaire



Des signes en faveur d'une étiologie sévère ou fréquente

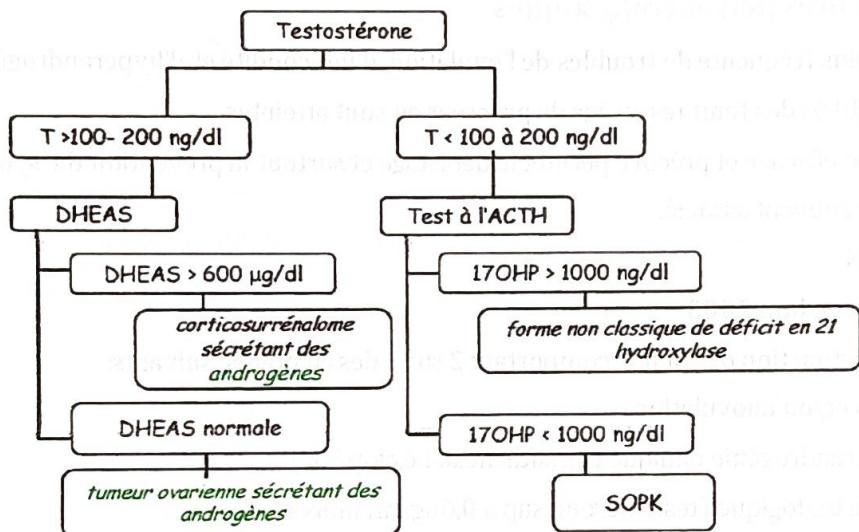
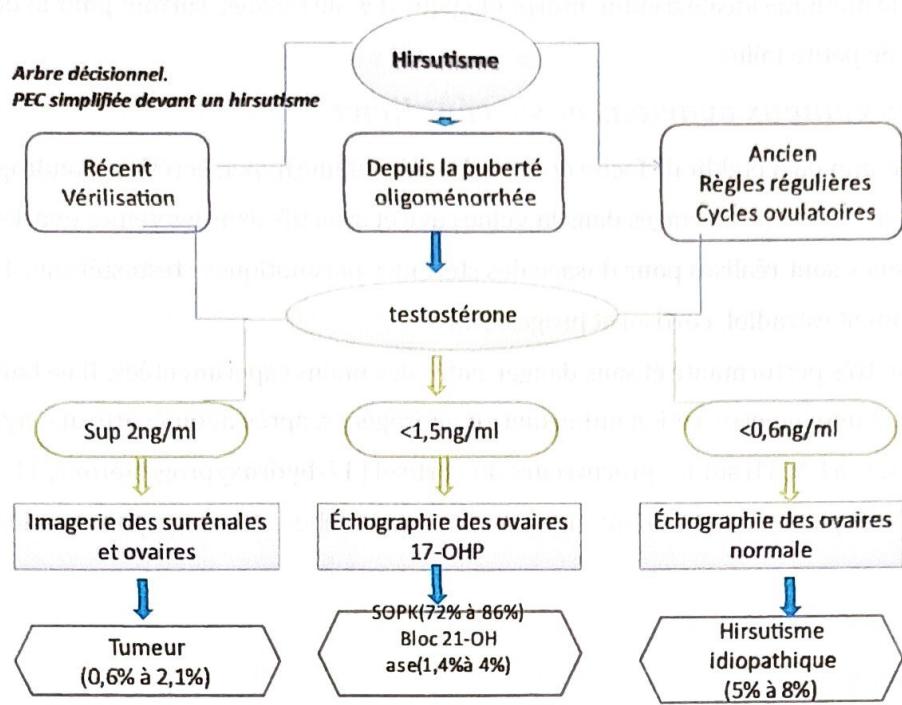
- Acanthosis nigricans (une résistance à l'insuline -SOPK)
- Signes en faveur d'un syndrome de cushing
- La palpation des fosses lombaires recherche également une tumeur de la surrénale

Exploration hormonale

- Les dosages de la testostérone et de la 4-androstènedione doivent être réalisés:
 - le matin entre 8h et 10h afin d'éviter les erreurs dues aux fluctuations circadiennes et cycliques de ces hormones
 - À distance de toute prise d'oestro-progestatifs, en particulier d'acétate de cyprotérone (un délai de 2 à 3 mois après arrêt de ce médicament est souhaitable)
 - Ces dosages ainsi que celui du SDHEA et de 17-hydroxyprogesterone doivent être faits après arrêt d'un éventuel traitement par les corticoïdes .
 - Les prélèvements sont de préférence réalisés en début de phase folliculaire chez les femmes cyclées, ou après déclenchement des règles chez les patientes en aménorrhée ou en oligospanioménorrhée.

Tests dynamiques

- Des tests ont été proposés pour tenter de distinguer les hypersécrétions d'androgènes d'origine surrénalienne et ovarienne.
- En pratique, seul le test à l'ACTH reste utile pour le diagnostic des hyperplasies surrénales, par déficit enzymatique.



Arbre décisionnel devant une élévation tumorale de testostérone totale : deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, ou > 100 (dosage avec extraction) ou 200 (dosage direct) ng/dl.

- **Localisation de l'hypersécrétion d'androgènes**

Exploration radiologique

- **L'échographie:** par voie sus-pubienne et surtout endovaginale, est nécessaire pour évaluer la taille des ovaires, préciser s'il existe ou non des follicules en développement, un développement multikystique et une hyperplasie du stroma, tous éléments en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques plus rarement, l'échographie montre une tumeur(sécrétante) ovarienne, habituellement de petite taille.
- **L'IRM pelvienne:** est cependant plus sensible pour l'étude des composantes tissulaires et des rapports anatomiques du pelvis.

- La TDM : la méthode idéale d'étude morphologique des surrénales, surtout pour la détection des adénomes de petite taille.

Cathétérismes veineux ovariens et surrénaux

- C'est le seul moyen d'établir de façon certaine l'origine d'une hypersécrétion d'androgènes.
- Des prélèvements veineux étagés dans la veine cave et sélectifs dans les veines ovariennes et surrénales sont réalisés pour dosage des stéroïdes plasmatiques : testostérone, 4-androstènedione, éventuellement estradiol, cortisol et progesterone .

C'est une technique très performante et sans danger entre des mains expérimentées. Il ne faut pas hésiter à y avoir recours devant une hypersécrétion importante d'androgènes, après avoir écarté une hyperplasie des surrénales par un test à l'ACTH sur les précurseurs du cortisol (17-hydroxyprogesterone, 11-désoycortisol), et si les explorations morphologiques non invasives, scanner surrénalien et échographie ovarienne, sont négatives.

Etiologies

HA d'origine ovarienne

Syndrome des ovaires polymicrokystiques

- La cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation, d'infécondité et d'hyperandrogénie chez la femme puisque 5 à 10 % des femmes en âge de procréer en sont atteintes
- Un diagnostic efficace et précoce permet le dépistage et surtout la prévention du syndrome métabolique souvent associé.

Définition du SOPK

Conférence de Rotterdam 2003

Syndrome de dysfonction ovarienne comportant 2 sur 3 des éléments suivants:

- oligo et/ou anovulation
- hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie)
- et/ou biologique (testostérone sup à 0,6ng/ml mais <1,5ng/ml)
- aspect échographique d'ovaires micropolykystiques:

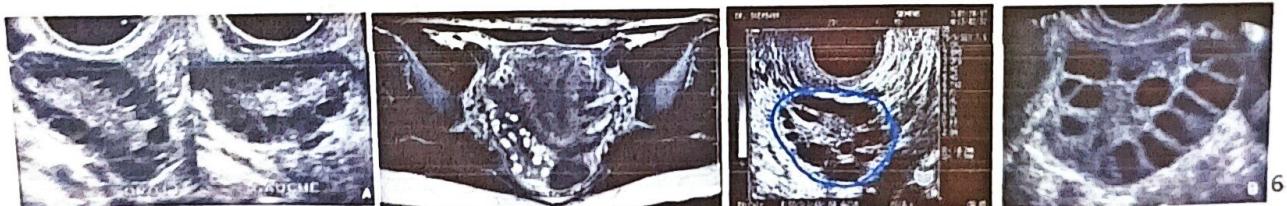
- couronne d'au moins 12 follicules de petit diamètre = 2 à 9 mm

et/ou

- ovaires de grande taille: augmentation du volume ovarien > 10 ml

exclusion d'autres causes de dysovulation / hyperandrogénie :

- hyperplasie congénitale des surrénales
- tumeur androgénosécrétante ovarienne/surrénaliennes
- hyperprolactinémie
- syndrome de Cushing



Hyperthécose ovarienne

- Il s'agit d'une « forme sévère » de syndrome des ovaires polykystiques, par hyperplasie majeure du stroma et de la thèque associée à la présence d'îlots de cellules thécales lutéinisées dans le stroma
- On retrouve habituellement un hyperinsulinisme souvent majeur.
- L'hyperandrogénie apparue après la puberté est sévère, fréquemment associée à des signes de virilisation pouvant mimer un tableau tumoral.
- Un cathétérisme des veines ovariennes est souvent nécessaire pour affirmer le caractère bilatéral de la sécrétion androgénique.
- Le rapport des sécrétion 4-androstènedione/testostérone est aussi sup à celui des tumeurs ovariennes virilisantes

Tumeurs virilisantes de l'ovaire

- Au plan histologique, il s'agit principalement des arrhénoblastomes, comprenant en proportions variables des cellules de Leydig et de Sertoli ou des cellules de Leydig pures, et les tumeurs à cellules lipidiques, appelées également tumeurs à cellules stéroïdiennes.
- Le lutéome est une entité pseudotumorale survenant exclusivement chez la femme enceinte et régressant après l'accouchement.
- Les tumeurs virilisantes de l'ovaire se révèlent par un hirsutisme avec une virilisation d'installation rapide associé à une spioménorrhée ou plus souvent une aménorrhée d'apparition récente +/- des signes fonctionnels liés à la masse ovarienne : douleurs à type de pesanteur pelvienne, troubles vésicaux ou rectaux, augmentation de volume de l'abdomen essentiellement chez la petite fille.

HA d'origine surrénalienne

Hyperplasie congénitale des surrénales

- L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) traduit une anomalie de la stéroïdogenèse par déficit enzymatique sur la voie de synthèse du cortisol.
- Tous ces déficits sont liés à des anomalies génétiques à transmission autosomique récessive qui se révèlent essentiellement à la naissance ou en période néonatale, et plus rarement dans la petite enfance.

Déficit en 21-hydroxylase

-C'est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée (95 %)

-Sur le plan clinique, plusieurs présentations sont possibles selon le niveau d'activité enzymatique résiduelle

- La forme classique :** se révèle le plus souvent à la naissance ou chez le jeune enfant sous une forme virilisante associée ou non à un syndrome de perte de sel (hyponatrémie, hyperkaliémie et hypotension)
- La forme non classique :** moins sévère et se révèle plus tardivement soit avant l'âge de la puberté par l'apparition d'une pilosité pubienne précoce ou une avance staturale ou le plus souvent à l'âge adulte par des signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, troubles des règles ou infertilité).

-Sur le plan biologique:

- en aval du bloc :** ↓ le cortisol, l'aldostérone (les formes avec perte de sel)

- en amont du bloc: ↑ 17 hydroxyprogesterone à l'état basal et/ou après injection de 250 µg de Synacthène
- L'étude génétique est à la base du diagnostic anténatal et du traitement préventif de la virilisation des organes génitaux externes chez le fœtus de sexe féminin.

Tumeurs virilisantes de la corticosurrénale

- Comme les tumeurs ovariennes, les tumeurs virilisantes surrénales se révèlent par un hirsutisme et un syndrome de virilisation d'apparition rapide
- Il s'agit de tumeurs de la zone fasciculo-réticulée qui peuvent être responsables d'un hypercortisolisme associé.
- L'hyperandrogénie biologique est importante avec une concentration plasmatique de testostérone souvent supérieure à 1,5 ng/ml.
- Cette élévation de la concentration plasmatique de testostérone peut être le résultat d'une sécrétion directe de ce stéroïde par la tumeur ou plus fréquemment d'une conversion périphérique des précurseurs de la testostérone, sécrétés en excès : D4-androstenedione, DHEA ou SDHEA
- Le diagnostic est facilement confirmé par un scanner des surrénales

Syndrome de Cushing

- En dehors des tumeurs corticosurrénaliennes androgénosécrétantes, un syndrome de Cushing *adrenocorticotrophic hormone* [ACTH]-dépendant peut entraîner un hirsutisme du fait du caractère stimulant de l'ACTH sur la zone réticulée qui peut provoquer une sécrétion d'androgènes excessive.
- Le tableau d'hypercorticisme est alors souvent au premier plan.

HA d'origine médicamenteuse

Stéroïdes anabolisants androgéniques chez la femme

Préparations parentérales	Testostérone Propionate de testostérone Enanthate de testostérone Cypionate de testostérone Décanoate de nandrolone Phanyl propionate de nandrolone Enanthate de méthanolone Testostérone dimérique 19 nortestostérone
préparations orales	Méthyl testostérone Fluoxyméstérone Oxyméstérone Danazol Stanozolol Oxandrolone Ethylestrénol Noréthandrolone Mestérolone Méthionate acétate

progestatifs de synthèse	Noréthistérone Acétate de noréthistérone Lynestrenol Norgestriénone Norgestrel Levonorgestrel Diacétate d'éthynodiol Acétate d'équingestanol Acétate de médroxyprogesterone Levonorgéstrel
---------------------------------	---

Anticonvulsivants	Phénytoïnes Phénothiazine Valproate de sodium
--------------------------	--

Phénothiazine	
Corticoides	
Analogues d'ACTH	
Métopirone	

HA idiopathiques

- Ce diagnostic d'élimination se définit par
 - ✓ Une fonction ovarienne strictement normale
 - ✓ L'absence d'hyperandrogénie biologique
- Au plan clinique, l'hirsutisme est classiquement isolé et ancien, préexistant à la puberté mais souvent aggravé par celle-ci et l'on retrouve fréquemment des antécédents familiaux.
- La concentration plasmatique de testostérone est normale et le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive doit avoir été écarté.
- La normalité de la fonction ovarienne doit être vérifiée à plusieurs reprises par une courbe thermique ou un dosage de progestérone entre le 20e et 24e jour du cycle.
- L'échographie ovarienne (de qualité) doit montrer des ovaires de taille normale, sans stigmates de dystrophie ovarienne polykystique.
- La physiopathologie présumée serait une augmentation de l'activité de la 5a-réductase au niveau cutané, activant ainsi la conversion locale de la testostérone en dihydrotestostérone, en l'absence de toute production excessive d'androgènes
- Cela correspondrait à une hypersensibilité cutanée aux androgènes.

Traitements

- Pour être efficace, le traitement doit être adapté au mécanisme physiopathologique impliqué.
- Le traitement a donc deux buts :
 - supprimer l'hyperproduction d'androgènes lorsqu'elle existe
 - inhiber l'utilisation périphérique des androgènes circulants résiduels par la peau
- les antiandrogènes apportent en effet toujours une augmentation de l'efficacité du traitement, même après suppression de la source d'hyperproduction d'androgènes.
- Un traitement esthétique doit par ailleurs être associé pour supprimer le poil ancien.

Thérapeutiques hormonales

Contraception estroprogestative

- Activité antigonadotrope, va diminuer l'hypersécrétion androgénique ovarienne dépendante des gonadotrophines.
- D'autre part, la composante estrogénique va stimuler la synthèse de SHBG, réduisant ainsi la fraction biodisponible de testostérone
- L'indication privilégiée des pilules estroprogestatives est l'hirsutisme modéré chez des femmes minces.

Autres antiandrogènes

Flutamide

- C'est un puissant antiandrogène non stéroïdien et non contraceptif mais il n'a une AMM que pour le traitement du cancer de la prostate.
- Son efficacité dans le traitement de l'hirsutisme est similaire voire supérieure à celle de l'acétate de cyprotérone et de la spironolactone
- Cependant, du fait de son coût et du risque hépatotoxique, son utilisation dans ce cadre reste très limitée jusqu'à présent.

Spironolactone

- classiquement utilisée comme antihypertenseur suite à son action antiminéralocorticoïde, possède aussi un effet antiandrogénique à la dose de 100 à 300 mg/j. Elle est largement utilisée aux États-Unis dans le traitement de l'hirsutisme.

Les effets secondaires sont dose-dépendants, le plus commun étant l'irrégularité menstruelle, qui est traitée en diminuant la dose ou en ajoutant une contraception estroprogestative.

Drospirénone

- Un nouveau progestatif, analogue de la spironolactone, et ayant une activité antiminéralocorticoïde et antiandrogène.
- Elle est commercialisée comme pilule estroprogestative à la dose de 3 mg associée à 30 µg (Jasmine®) ou à 20 µg (Jasminelle®) d'éthinylestradiol.
- Si son efficacité pour traiter l'acné semble supérieure à celles d'autres contraceptions estroprogestatives, la preuve reste à faire de sa supériorité dans le traitement de l'hirsutisme par rapport aux autres pilules.

Finastéride

- Inhibiteur compétitif de la 5α-réductase de type 2, a fait preuve d'une efficacité dans le traitement de l'hirsutisme à la dose de 5 mg/jour mais il n'est que rarement utilisé vu l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'hirsutisme.
- Il présente comme avantage d'avoir peu d'effets secondaires, mais doit être associé à une contraception efficace du fait du risque de féminisation d'un foetus masculin.

Agonistes de la Gn-RH

- Ils inhibent la fonction gonadotrope et suppriment la sécrétion des androgènes ovariens mais provoquent une carence estrogénique majeure, et leur utilisation prolongée entraîne une diminution de la masse osseuse.
- Ils ne peuvent donc être utilisés, pour le traitement de l'hirsutisme, qu'associés à un traitement estroprogestatif.

Traitements esthétiques

Il doit toujours être associé au traitement antiandrogénique car il permet une amélioration plus rapide.

TRAITEMENT MÉCANIQUE DE L'HIRSUTISME		
	Avantages	Inconvénients
Rasage	<ul style="list-style-type: none"> • Bon marché et efficace 	<ul style="list-style-type: none"> • Connotation masculine inacceptable pour la plupart des femmes • Effet « barbe de plusieurs jours » au cours des premiers jours suivant le rasage
Décoloration	<ul style="list-style-type: none"> • Particulièrement efficace pour la moustache et les pattes • Crème à base d'H_2O_2 vendue partout 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut provoquer une grave irritation de la peau
Arrachage	<ul style="list-style-type: none"> • Particulièrement indiqué pour l'épilation des poils longs du menton, de la poitrine ou des seins 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut mener à la folliculite et laisser une cicatrice • Emploi non recommandé dans la zone périareolaire du sein ou sur un nævus pigmentaire.
Épilation à la cire (arrachage en bloc)	<ul style="list-style-type: none"> • Acceptée par de nombreuses femmes 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut produire des poils incarnés et la folliculite et laisser une cicatrice
Épilations chimiques	<ul style="list-style-type: none"> • Offertes partout • Adaptées pour une épilation intégrale 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut induire une irritation cutanée, surtout sur le visage
Electrolyse ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Utile pour une épilation définitive 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite un technicien qualifié • Douloureuse • De nouvelles aiguilles doivent être employées pour chaque patiente pour éliminer le risque d'infection par le VIH ou l'hépatite. • Coûte cher et prend du temps
Épilation au laser ^{25,26}	<ul style="list-style-type: none"> • Offerte depuis peu 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite un technicien qualifié • Coûte cher et prend du temps • Peut ne pas être aussi définitive que l'électrolyse • On dispose de peu de résultats de suivi à long terme

Conclusion

- Le syndrome d'hyperandrogénie reste un sujet d'actualité, ce syndrome recouvrant des étiologies diverses, des plus bénignes (hyperandrogénies idiopathiques) aux plus graves (cancers endocrinien, stérilités).
- L'évaluation clinique est importante et doit conduire à des explorations hormonales qui doivent au minimum comprendre un dosage de testostérone totale et de 17-hydroxyprogesterone.
- Celles-ci sont utiles quelque soit la sévérité de l'hirsutisme, afin de poser un diagnostic étiologique dont les conséquences en terme de traitement, de fertilité, voire de conseil génétique dans le cas d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase sont importantes.
- Un traitement esthétique (décoloration, laser) est souvent utile, associé au traitement médicamenteux.