

Extrait de :

Philippe Chanson, Jacques Orgiazzi, Jean-Louis Thomas

***MISES AU POINT CLINIQUES
D'ENDOCRINOLOGIE, NUTRITION
ET MÉTABOLISME 2018***

Pages 5-14

Hirsutisme : bilan et traitement

Par **Anne BACHELOT** (Paris)

HIRSUTISME : BILAN ET TRAITEMENT

par **Anne BACHELOT**^a (Paris)

- *L'hirsutisme est un motif fréquent de consultation en endocrinologie et en gynécologie.*
- *L'évaluation clinique est importante et doit conduire à des explorations hormonales.*
- *Celles-ci sont utiles, quelle que soit la sévérité de l'hirsutisme, afin de poser un diagnostic*
- *étiologique avec des conséquences en termes de traitement, de fertilité, voire de conseil*
- *génétique dans le cas d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en*
- *21-hydroxylase. Le traitement de l'hirsutisme repose sur l'utilisation de plusieurs types de*
- *médicaments visant, soit à bloquer la production des androgènes ovariens, soit à bloquer*
- *leurs actions périphériques, associés à des traitements locaux.*

Mots-clés : *Hirsutisme, syndrome des ovaires polykystiques, hyperandrogénie, hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, anti-androgènes.*

L'hirsutisme est un motif fréquent de consultation en endocrinologie et en gynécologie. Ce symptôme ne doit jamais être négligé ou banalisé, et mérite une enquête étiologique rigoureuse, à la recherche de l'affection responsable (1, 2).

1. DÉFINITION

L'hirsutisme est défini comme le développement excessif de la pilosité dans des territoires anatomiques qui en sont normalement dépourvus chez la femme : visage, thorax, ligne blanche, régions fessière et intergénéto-crurale. Il est important de le distinguer de l'hypertrichose, définie comme le développement excessif de la pilosité dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme et qui ne sont pas androgéno-dépendantes, parfois secondaire à des prises médicamenteuses (glucocorticoïdes ou ciclosporine).

Certaines études suggèrent que l'hirsutisme peut toucher jusqu'à 6 à 8% des femmes en âge de procréer (3, 4), mais l'on ne dispose pas actuellement d'étude française concernant la prévalence de ce symptôme.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Le cycle pileux se découpe en 3 phases : l'anagène est la phase de croissance du poil, durant 2-6 ans pour les cheveux, 3 à 6 mois pour le corps ; le catagène, phase de régression du follicule pileux, durant 2 à 3 semaines pour les cheveux et la pilosité du corps ; le télogène, phase de repos durant 3 à 4 mois.

L'hirsutisme est un phénomène androgéno-dépendant, résultant de l'interaction entre les concentrations d'androgènes circulantes et la sensibilité du follicule pileux aux androgènes. La peau possède, d'une part, un récepteur aux androgènes (RA) et, d'autre part, les

enzymes capables de convertir les précurseurs de la testostérone, déhydroépiandrostérone (DHEA) et $\Delta 4$ androstènedione, en testostérone et de métaboliser ce stéroïde en un androgène plus actif, la dihydrotestostérone (DHT). Cette dernière étape fait intervenir la 5α -réductase qui possède deux isoenzymes : type 1 (Chr 5) et 2 (Chr 2), présentes dans la peau et le follicule pileux. Les androgènes exercent un effet indirect sur le follicule pileux, celui-ci étant dépourvu de RA. La DHT agit de plusieurs manières sur le poil : augmentation de la production de sébum par la glande sébacée qui est riche en RA, différenciation terminale du poil, irréversible, et prolongation de la phase anagène de croissance du poil (5).

La présence et l'importance de l'hirsutisme résultent d'une interaction entre la concentration d'androgènes et la sensibilité du follicule pileux aux androgènes. Cependant, les concentrations d'androgènes circulants et le degré d'hirsutisme ne sont pas corrélés (5) : ainsi, certaines femmes ayant une hyperproduction androgénique donnée peuvent avoir un hirsutisme sévère alors que d'autres n'auront qu'une pilosité légèrement augmentée.

Ainsi, devant une femme hirsute, après avoir éliminé un apport exogène d'androgènes, deux cadres physiopathologiques seront envisagés : soit une hypersécrétion d'androgènes, provenant de l'ovaire ou de la surrénale, soit une sensibilité cutanée accrue de la peau à des concentrations circulantes normales d'androgènes (1, 2). Ce dernier cadre est appelé « hirsutisme idiopathique », mais ce diagnostic doit rester un diagnostic d'élimination.

3. ÉVALUATION CLINIQUE

Il s'agit d'un temps important de l'évaluation puisqu'elle permet déjà une orientation diagnostique.

L'interrogatoire doit préciser l'ancienneté de l'hirsutisme, son apparition par rapport à l'installation de la puberté, une installation péri-pubertaire étant en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques ou d'un déficit enzymatique surrénalien, alors qu'un hirsutisme récent peut suggérer sur une pathologie tumorale. L'histoire des cycles doit ensuite être détaillée, en particulier leur régularité, la présence d'épisode de spanioménorrhée ou d'aménorrhée ou d'une infertilité. L'enquête familiale recherchera des antécédents d'hirsutisme et d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase. On recherchera une prise médicamenteuse (androgènes, anabolisants) pouvant être responsable de l'hirsutisme.

La sévérité de l'hirsutisme est classiquement évaluée par le score modifié de Ferriman-Gallwey (6), où à chacune des neuf régions androgéno-sensibles est assignée une cotation de 0 à 4 (Fig. 2). Un score supérieur à 8 définit arbitrairement l'hirsutisme. Son évaluation reste néanmoins subjective et semi-quantitative. En outre, il peut être pris en défaut chez les patientes blondes ou récemment épilées. Enfin, il est important de noter ces critères n'ont été établis que dans une population de femmes blanches. Ce système de score reste cependant utilisé dans les études cliniques et thérapeutiques.

Les autres signes cliniques de l'hyperandrogénie sont l'acné, la séborrhée et l'alopecie androgénique. Il est important de souligner que l'acné prise isolément est un symptôme relativement banal, surtout chez l'adolescente et la jeune femme. Il est considéré comme un témoin d'hyperandrogénie lorsqu'il est inflammatoire, sévère, à topographie masculine et touche au moins deux sites différents et s'accompagne de troubles du cycle menstruel.

Enfin on cherchera des signes en faveur d'une étiologie, en particulier en faveur d'un syndrome de Cushing. La présence d'un acanthosis nigricans, témoignant d'une résistance à l'insuline, oriente vers un syndrome des ovaires polykystiques.

4. EXPLORATION HORMONALE

L'évaluation hormonale est toujours indispensable. En présence de cycles menstruels, les examens doivent être pratiqués au troisième jour du cycle; chez une femme en aménorrhée, les examens peuvent être pratiqués soit indifféremment, soit entre trois et cinq jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif. Les recommandations portant sur l'évaluation hormonale à réaliser devant un hirsutisme font l'objet d'un consensus en France (7):

- *Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention (7, 8)*

Il s'agit en effet du principal androgène actif circulant, dont les concentrations varient peu au cours du cycle. Il fait, par ailleurs, l'objet d'un contrôle de qualité en France (Pro. Bio.Qual). La méthode de dosage recommandée chez ces femmes est la méthode de dosage radio-immunologique après traitement préalable de l'échantillon (extraction ou extraction + chromatographie), en attendant l'utilisation plus large de la spectrographie de masse (7, 8). Néanmoins, la grande majorité des laboratoires utilisent des méthodes directes (RIA) sans extraction préalable. Les valeurs trouvées chez les femmes présentant une hyperandrogénie et celles des femmes normales se chevauchent de manière importante. La diversité des kits, l'absence de normes claires en fonction de la tranche d'âge et des groupes ethniques et de seuils consensuels compliquent aussi le diagnostic d'hyperandrogénie. Dans l'avenir, le dosage par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS/MS) devrait permettre d'améliorer ces performances, mais est encore loin d'être disponible partout. Le dosage de la testostérone libre ne doit pas être utilisé du fait de son manque de précision (7).

En cas de surpoids ou d'hyperinsulinisme, le dosage de la testostérone totale peut être pris en défaut du fait d'une diminution de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), ce qui se traduira par une testostérone totale non augmentée, malgré une augmentation de la production de ce stéroïde sexuel. La mesure de la SHBG plasmatique permet de calculer un index de testostérone libre (FAI) très utilisé (T/SHBG x 100) (7).

- *Le dosage de la $\Delta 4$ -androstènedione*

Le dosage de la $\Delta 4$ -androstènedione plasmatique doit être réalisé dans des laboratoires spécialisés qui en ont bien établi les valeurs de référence. Son intérêt par rapport à la mesure de la testostérone est mal évalué pour déterminer l'étiologie de l'hirsutisme. Une élévation des androgènes prédominant sur la $\Delta 4$ androstènedione s'observe aussi bien dans un syndrome des ovaires polykystiques, que dans un déficit en 21 hydroxylase.

- *Dosage de la 17 hydroxyprogestérone (17OHP)*

Le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase repose sur le dosage plasmatique de la 17OHP, en début de phase folliculaire, le matin entre 8 et 10 heures, à distance de la prise d'hydrocortisone ou de corticoïdes (9, 10) de base et après test au Synacthène® immédiat. Le dosage de base de la 17OHP ne semble pas être suffisant pour dépister 100% des patients, rendant le test au Synacthène® nécessaire.

L'augmentation de la 17-hydroxyprogestérone au-delà de 10 ng/ml après Synacthène® fait suspecter la présence d'un déficit en 21-hydroxylase et doit conduire à une analyse moléculaire du gène CYP21A2.

- Le dosage du Sulfate de déhydroépiandrostènedione (SDHEA), du cortisol libre urinaire et le freinage minute à la dexaméthasone

Lorsque les concentrations de testostérone totale sont très élevées, dépassant deux fois la limite supérieure de la normale, en l'absence d'élévation de la SHBG (hyperthyroïdie, médicaments comme les estrogènes ou SERMs, dysfonction hépatique), la présence d'une tumeur surrénalienne ou ovarienne doit être évoquée (7, 8). L'histoire clinique sera bien étudiée, et des explorations complémentaires (mesure de la SDHEA, du cortisol libre urinaire des 24 heures, imagerie surrénalienne voire IRM pelvienne) seront réalisées. Le syndrome de Cushing sera recherché en cas de suspicion clinique par le dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures ou un test de freinage minute par la dexaméthasone.

- Dosages de LH, FSH, estradiol et prolactine compléteront le bilan

Les pathologies thyroïdiennes et l'hyperprolactinémie, très fréquentes chez les femmes en âge de procréer doivent être cherchées en cas de troubles du cycle.

5. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

5.1 Hirsutismes d'origine ovarienne

- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (80 à 90%)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie courante affectant entre 5 et 15 % des femmes en période d'activité génitale dans les pays industrialisés (3, 4, 8, 11). Il constitue la principale cause de troubles des règles et d'infertilité de la femme. Ce syndrome associe une hyperandrogénie à des troubles du cycle menstruel (cycles irréguliers ou absence de règles) et une infertilité.

Décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal, il s'agit d'un syndrome hétérogène qui doit son nom de « polykystique » à un aspect bosselé des ovaires observé à l'époque où l'on pratiquait des explorations chirurgicales chez ces femmes, mais on sait à présent que cette appellation est impropre et qu'il s'agit en fait d'ovaires multifolliculaires.

Le SOPK reste un syndrome et, en tant que tel, aucun critère diagnostique n'est suffisant à lui seul pour le diagnostic clinique (12). De même, le SOPK reste un diagnostic d'exclusion. Les critères diagnostiques du SOPK ont évolué avec le temps (Tableau 1) (12, 13), ils

Tableau 1. - Evolution des critères retenus pour le diagnostic de SOPK

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS 2006
Présence de deux critères	Présence de deux des trois critères suivants :	Présence de deux critères
Hyperandrogénie clinique et/ou biologique	Hyperandrogénie clinique et/ou biologique	Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
Oligo-Anovulation	Oligo-Anovulation Ovaires polykystiques à l'échographie	Dysfonction ovarienne (oligo-anovulation ou ovaires polykystiques à l'échographie)

AE-PCOS : Androgen Excess PolyCystic Ovary Syndrome Society

ont fait l'objet d'une Conférence de Consensus internationale et reposent encore aujourd'hui sur les « critères OPMK), par l'hyper-insulinisme et par le système de dosage utilisé. Sur la base de ces données, la mesure des concentrations de LH plasmatique ne doit pas être considérée comme nécessaire pour le diagnostic clinique du SOPK.

Plus récemment, une concentration élevée d'AMH (hormone anti-mullérienne) a été proposée comme un bon marqueur du SOPK, en particulier chez les femmes pour qui l'échographie n'est pas contributive (23). L'AMH est produite chez la femme par les cellules de la granulosa des follicules préantraux. Le dosage de l'AMH est très corrélé au compte folliculaire antral, et est donc un bon marqueur de la réserve ovarienne (24). Les concentrations sériques élevées d'AMH chez les patientes avec SOPK, sont en étroite relation avec l'excès de follicules antraux de 2 à 5 mm en échographie. Les techniques de dosage de l'AMH sont en évolution, elles ne sont pas encore stabilisées ni standardisées. Actuellement, on ne dispose donc pas de seuil consensuel et universel des concentrations d'AMH pouvant prédire le diagnostic de SOPK (2, 14). Par ailleurs, le dosage de l'AMH ne fait pas encore partie des examens remboursés par l'Assurance Maladie, et ne fait pas partie des définitions officielles du SOPK, bien qu'il soit très utilisé en pratique courante.

De nombreuses études récentes ont montré que le SOPK était fréquemment associé à un surpoids ou à une obésité. Cette dernière est, par exemple, trouvée chez 30 à 70 % des patientes dans les études Nord-Américaines, mais chez 10 à 30 % seulement dans patientes dans une étude espagnole (25, 26). Nous ne disposons pas d'étude spécifique en France. De nombreuses études récentes ont montré que le SOPK était associé fréquemment à un état d'insulino-résistance (25, 26). Le dépistage du diabète de type 2 doit être systématique chez ces patientes.

En pratique, il faut insister sur l'importance, avant de porter un diagnostic définitif de SOPK chez une femme, d'avoir éliminé une autre pathologie ovarienne ou surrénalienne à l'origine d'une production excessive d'androgènes.

- Tumeurs virilisantes de l'ovaire (0.2%)

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire se révèlent par un hirsutisme avec une virilisation souvent importante, associé le plus souvent une aménorrhée, les symptômes étant d'apparition récente. L'androgène sécrété préférentiellement est la testostérone. Une concentration de testostérone supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale fait suspecter le diagnostic de tumeur ovarienne. En l'absence d'imagerie (échographie ou IRM pelvienne) montrant clairement une tumeur ovarienne, un cathétérisme simultané des veines ovariennes doit être réalisé, afin de faire la part entre une tumeur ovarienne et une hyperthécose ovarienne ou un syndrome des ovaires polykystiques, qui en constituent les principaux diagnostics différentiels (27, 28). Il est primordial de faire réaliser cet examen par des équipes ayant une bonne expérience de ce geste. Au plan histologique, il s'agit principalement de tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels (tumeur de Sertoli-Leydig ou tumeur de Leydig).

- 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.

5.2 Hirsutismes d'origine surrénalienne

5.2.1 Hyperplasie congénitale surrénalienne par déficit en 21-hydroxylase (2 à 4 %)

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) dans sa forme non classique est une maladie autosomique récessive fréquente, avec des variations importantes de la prévalence selon l'origine ethnique des patientes. Ainsi, la prévalence de la maladie est estimée à 3,7 % parmi la population juive ashkénaze, 2 % parmi la population d'Europe centrale, 0,1 % parmi la population caucasienne new-yorkaise (29, 30). Elle peut se manifester en période prépubertaire, par une pubarche précoce, ou en période péri ou post-pubertaire par un hirsutisme et/ou des troubles des règles, il s'agit alors de forme dite "tardive" ou non classique. L'HCS peut être asymptomatique, aussi nommée cryptique et diagnostiquée lors d'une enquête familiale. Le diagnostic est suspecté sur le dosage de la 17OHP avant et après Synacthène®, puis est confirmé par l'analyse génétique du gène *CYP21A2* (31). Les patientes atteintes d'une HCS à révélation tardive peuvent être homozygotes ou, le plus souvent, hétérozygotes composites, l'expression de la maladie étant déterminée par la mutation la moins sévère. Il est important de rappeler l'importance du dépistage de l'hétérozygotie du gène *CYP21A2* du conjoint des patientes atteintes d'HCS tardive et présentant (au moins) une mutation sévère afin d'évaluer le risque de donner naissance à un enfant atteint d'une forme classique et d'être en mesure de proposer une prise en charge périconceptionnelle et anténatale adaptée.

5.2.2 Tumeurs virilisantes de la corticosurrénale

Les tumeurs virilisantes surrénaliennes se révèlent par un hirsutisme et un syndrome de virilisation d'apparition récente et de progression rapide, associé à des troubles du cycle menstruel (16). Ces tumeurs peuvent être responsables d'un hypercorticisme associé. D'après une étude française, 6% des patients ayant un corticosurréalome se présenteraient avec une hypersécrétion isolée d'androgènes lors du diagnostic et 47 % auraient une sécrétion mixte de cortisol et d'androgènes (32). L'hyperandrogénie biologique est importante avec une concentration plasmatique de testostérone souvent supérieure à deux fois la normale. 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: $\Delta 4$ androstènedione, DHEA ou SDHEA. Le diagnostic sera facilement confirmé par un scanner des surrénales.

5.2.3 Syndrome de Cushing

En dehors des tumeurs corticosurrénaliennes, un syndrome de Cushing 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.

5.3 Hirsutisme idiopathique (4 à 6 %)

Ce diagnostic d'élimination se définit par une fonction ovarienne strictement normale et l'absence d'hyperandrogénie biologique. Au plan clinique, l'hirsutisme est isolé et ancien, préexistant à la puberté mais souvent aggravé par celle-ci. On retrouve fréquemment des antécédents familiaux et une origine méditerranéenne (3, 4). La normalité de la fonction ovarienne doit être vérifiée par une courbe thermique ou un dosage de progesté-

rone en 2^e partie de cycle. L'échographie ovarienne retrouve des ovaires de taille normale, sans signe de SOPK.

6. TRAITEMENT

Le traitement de l'hirsutisme repose sur l'utilisation de plusieurs types de médicaments visant, soit à bloquer la production des androgènes ovariens, soit à bloquer leurs actions périphériques, associés à des traitements locaux. Ce traitement fait actuellement l'objet d'un consensus publié par la Société Française d'Endocrinologie (34).

6.1 Contraception œstroprogestative

Les œstroprogestatifs (OP) contiennent de l'éthinyl estradiol (EE) qui exerce un double blocage hypothalamique et hypophysaire des gonadotrophines et un progestatif qui assure également un effet antigonadotrope hypothalamique et possiblement hypophysaire. Les concentrations de LH sont supprimées ce qui induit une diminution de la production thécale d'androgènes. Les concentrations de SHBG sont augmentées, ce qui réduit la fraction libre des androgènes circulants. Le progestatif a un degré d'activité progestatif, androgénique ou antiandrogénique variable *in vitro* (34).

L'utilisation préférentielle d'un OP par rapport à un autre a des bases théoriques. Ainsi les progestatifs dits de 3^{ème} génération comme le norgestimate, le désogestrel et le gestrodène ont une activité androgénique faible comparé aux progestatifs de 2^{ème} génération, le levonorgestrel. Néanmoins, les études cliniques disponibles n'ont jamais montré que les progestatifs à faible activité androgénique étaient plus efficaces dans le traitement de l'hirsutisme. En pratique, les OP sont le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré de la femme non-ménopausée (34-36), en débutant comme pour toute contraception par une COP de 2^{ème} génération.

6.2 Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone (CPA) est un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de delta4-androstènedione par inhibition de la LH. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux. 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 ne modifie pas les paramètres métaboliques ni les facteurs de la coagulation mais néanmoins expose à des signes désagréables de carence œstrogénique et à un risque osseux à long terme, rendant indispensable la prescription concomitante d'un estrogène. Actuellement, la question de l'augmentation de risque de développement de méningiome sous ce traitement est posée et devrait faire l'objet de recommandations.

En pratique, le CPA à 50 mg/j, 20 jours par mois, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non-ménopausée (34-36).

Ce traitement est généralement bien toléré, toutefois, la survenue possible d'une aménorrhée secondaire doit être expliquée aux patientes. Par ailleurs, des saignements irréguliers

et de faible abondance (spotting), des métrorragies, une dyspareunie, une baisse de la libido peuvent être observés. Une prise de poids peut s'observer.

D'autres traitements, hors AMM, peuvent parfois utilisés en cas d'intolérance ou de contre-indication des traitements précédents, dans des centres spécialisés, comme la spironolactone. La spironolactone est utilisée comme anti-hypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone. Cette molécule possède aussi des effets anti-androgéniques et 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 (34-36). La dose initiale habituellement utilisée est de 100 mg par jour. A ces doses, les effets secondaires sont rares: polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, gastrite, spotting..

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 du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère.

6.3 Traitements locaux

La croissance du poil est un phénomène cyclique lent, nécessitant d'évaluer l'efficacité des traitements sur plusieurs mois, et d'utiliser en parallèle des traitements symptomatiques. Les études sont néanmoins limitées dans le temps et dans le choix des produits.

L'épilation électrique (électrolyse) consiste à insérer une aiguille dans le follicule pileux puis d'y déclencher une décharge électrique qui détruit le bulbe germinatif. Ce traitement est efficace mais douloureux et coûteux. Il est donc réservé habituellement au traitement de l'hirsutisme du visage. Le traitement par photothermolyse (laser alexandrite, neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG), et lasers ruby ou d'autres sources type IPL) s'est développé, où l'énergie suit le poil pigmenté et détruit les cellules papillaires du derme (37). L'utilisation de ce type de laser semble surtout efficace en cas de peau claire et de poils foncés. Des effets secondaires à type de rougeur, d'hyper ou d'hypopigmentation peuvent s'observer dans 15-25% des cas. Plusieurs séances sont habituellement nécessaires, habituellement de plus en plus espacées.

L'eflornithine (Vaniqa®) est disponible depuis 2001 et plus récemment en Europe et en France (non remboursé). Il s'agit d'un topique ralentissant la croissance du poil, inhibiteur irréversible de la L-ornithine décarboxylase, enzyme essentielle à la synthèse des polyamines et à la division cellulaire, modulée par les androgènes et nécessaire à la croissance du poil. Ce traitement n'enlève pas les poils existants mais ralentit, prévient la repousse. L'effet est observable après 2 mois d'utilisation mais est réversible à l'arrêt du traitement, au bout de 2 mois en général. Les effets secondaires sont modérés (irritation, erythème...) et rares (10% des cas). Son intérêt, au vu de son coût et de son efficacité réversible à l'arrêt, reste discuté.

CONCLUSION

L'hirsutisme est une pathologie fréquente, chronique et parfois invalidante dont la prise en charge s'est améliorée avec l'utilisation conjointe de traitements médicamenteux et

locaux. Le bilan étiologique est indispensable, afin de ne pas méconnaître une pathologie tumorale ou génétique.

Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, IE3M, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France
anne.bachelot@aphp.fr

Adresse pour la correspondance : Anne Bachelot, Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, IE3M, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France - **Email :** anne.bachelot@aphp.fr

HIRSUTISM: DIAGNOSIS AND TREATMENT

by **Anne BACHELOT** (Paris - France)

ABSTRACT

Hirsutism is a common clinical problem in women, and it reflects the interaction between circulating androgen concentrations, local androgen concentrations, and the sensitivity of the hair follicle to androgens. Polycystic ovary syndrome is the most common causes of the condition. Treatment of hirsutism should be based on the degree of excess hair growth presented by the patient and in the pathophysiology of the disorder. Treatment includes lifestyle therapies.

Key-words: hirsutism, 21-hydroxylase deficiency, polycystic ovary syndrome, androgen, hyperandrogenism, insulin resistance, obesity.

BIBLIOGRAPHIE

1. **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**: 453-462.
- 2. **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.
- 3. **Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF.** A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2434-2438.
- 4. **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**: 2745-2749.
- 5. **Deplewski D, Rosenfield RL.** Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; **21**: 363-392.
- 6. **Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R.** Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; **16**: 51-64.
- 7. **Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P.** Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010; **71**: 2-7.
- 8. **Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al.** ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; **171**: 1-29.
- 9. **Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR.** Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; **72**: 915-925.
- 10. **Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttann F.** Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase

deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 207-13. - **11. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al.** Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 4565-92. - **12. RotterdamESHRE/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**: 41-47. - **13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al.** Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; **91**: 456-88. - **14. Dunaif A, Fauser BC.** Renaming PCOS – A two state solution. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 4325-8. - **15. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R et al.** The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 4965-72. - **16. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ et al.** Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update* 2014; **20**: 334-52. - **17. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD.** Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 811-7. - **18. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D et al.** Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 2248-56. - **19. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr.** Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **66**: 165-72. - **20. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloï JA, Evans WS, Marshall JC.** Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 582-90. - **21. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC.** Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2810-15. - **22. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS et al.** Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4047-52. - **23. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S et al.** Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 240-5. - **24. Fouquet A, Catteau-Jonard S, Peigné M, Pigny P, Dewailly D.** Usefulness and indications of AMH assay in women. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014; **72**: 681-8. - **25. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D et al.** Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 207-13. - **26. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; **33**: 981-1030. - **27. Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK.** Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; **70**: 606-14. - **28. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B et al.** Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59**: 34-43. - **29. New MI.** Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4205-14. - **30. Wilson RC, Nimkarn S, Dunic M, Obeid J, Azar M, Najmabadi H, Saffari F, New MI.** Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; **90**: 414-21. - **31. Young J, Tardy V, de la Perrière AB, Bachelot A, Morel Y;** French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; **71**: 14-18. - **32. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB et al.** Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; **88**: 711-736. - **33. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al.** Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2650-2655. - **34. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB.** Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; **71**: 19-24. - **35. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labelle ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM.** Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1153-1160. - **36. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo B.** Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1105-1120. - **37. Haedersdal M, Gotzsche PC** Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004684.