

Le diagnostic d'hyperandrogénisme chez la femme

PAR MARIA KRAW, M.D.

Chez toutes les femmes, les androgènes sont sécrétés par les glandes surrénales et les ovaires. Les androgènes ont des effets physiologiques importants chez les femmes par leurs effets directs sur les récepteurs des androgènes et en tant que précurseurs de la biosynthèse des œstrogènes. L'hyperandrogénisme chez la femme peut avoir divers degrés de gravité et affecte principalement l'unité pilosébacée (hirsutisme, acné et alopecie) et la fonction ovulatoire (aménorrhée, dysfonction ovulatoire et infertilité). Elle peut être également un symptôme précurseur d'autres troubles métaboliques, tels que l'hyperinsulinémie et la dyslipidémie. Bien que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) soit la cause la plus fréquente de l'hyperandrogénisme chez la femme, d'autres affections doivent être exclues. Le diagnostic clinique et biochimique approprié de l'hyperandrogénisme chez une femme peut orienter la prise en charge optimale des signes et des symptômes. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la production d'androgènes chez les femmes préménopausées, les manifestations cliniques de l'hyperandrogénisme, les tests de laboratoire pour le dosage des androgènes et les troubles fréquemment associés à un taux excessif d'androgènes chez la femme en âge de procréer. La prise en charge de ces troubles dépasse la portée de la présente revue.

Les sources d'androgènes chez la femme

La biosynthèse des androgènes a lieu dans les glandes surrénales et les ovaires et est modulée par plusieurs enzymes importantes du cytochrome P450 (figure 1). La sécrétion d'androgènes a lieu dans les glandes surrénales et les ovaires à la suite par la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et de l'hormone lutéïnisante (LH), respectivement. D'autres stimuli incluent des mécanismes intraglandulaires, paracrines et autocrines. Aucune boucle de rétroaction négative physiologique ne régule la production d'androgènes chez la femme¹. Les principaux androgènes chez les femmes préménopausées énumérés dans un ordre décroissant de concentration sérique sont les suivants :

- le déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS)
- la déhydroépiandrostérone (DHEA)
- l'androstènedione (A)
- la testostérone (T)
- la dihydrotestostérone (DHT)².

Bien que leur concentration soit la plus élevée dans la circulation, les trois premières hormones sont plutôt des « prohormones » qui nécessitent la conversion en testostérone pour exprimer leurs effets androgènes (tableau 1). Leur conversion a lieu dans les glandes surrénales, les ovaires et les tissus périphériques tels que les follicules pileux, les organes génitaux externes et le tissu adipeux.

Déhydroépiandrostérone sulfate : Le DHEAS est le deuxième stéroïde le plus abondant dans la circulation humaine après le cholestérol. Il est sécrété uniquement par la zone réticulée du cortex des glandes surrénales régulée par l'ACTH avec une certaine influence de la prolactine, de l'IGF-1 et des œstrogènes. Les concentrations sériques augmentent lors de l'adrénarchie (à l'âge de 7 à 8 ans), atteignent un niveau maximal entre l'âge de 20 et 30 ans et diminuent progressivement avec l'âge³. Il n'existe pas de variations importantes diurnes ou pendant le cycle menstruel des taux circulants.

Déhydroépiandrostérone : La DHEA est produite dans la zone réticulée des glandes surrénales et les cellules thécales ovariennes, le reste étant converti à partir du DHEAS par la stéroïde sulphotase⁴. La baisse de son taux avec l'âge équivaut à celle du DHEAS. Les concentrations de DHEA sont plus élevées le matin et durant la phase lutéale du cycle menstruel.

Androstènedione : L'androstènedione est produite dans les mêmes concentrations par la zone fasciculée des surrénales et par le stroma de l'ovaire régulés par l'ACTH et la LH, respectivement. Les concentrations sériques montrent une variation circadienne et une élévation au milieu du cycle parallèlement au pic de l'œstradiol au milieu du cycle⁵. Elle peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS par l'intermédiaire de la DHEA.

Testostérone : La testostérone est l'androgène biologiquement actif le plus important chez la femme. Il est sécrété par la zone fasciculée des glandes surrénales, par les cellules thécales de l'ovaire et par conversion périphérique, principalement à partir de l'androstènedione. La concentration sérique de testostérone est la plus basse durant la phase folliculaire initiale du cycle, augmentant jusqu'à un pic au milieu du cycle, les concentrations durant la phase lutéale étant plus élevées que celles durant la phase folliculaire³. Le taux de testostérone montre des variations circadiennes, des concentrations maximales étant observées aux premières heures du jour. Comme avec les autres androgènes, la testostérone peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



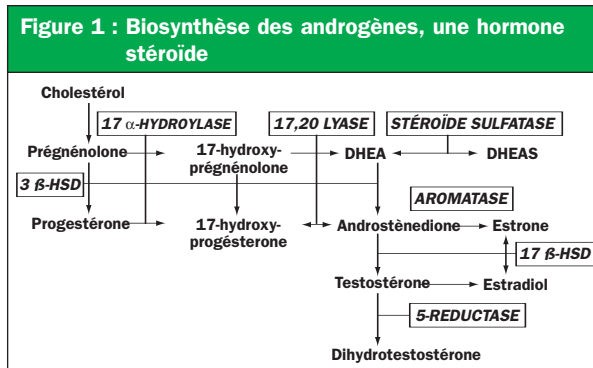
Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD
LETICIA RAO, PHD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



3β-HSD = 3β-hydroxystéroïde déhydrogénase
17β-HSD = 17β-hydroxystéroïde déhydrogénase

La testostérone circule dans le sang périphérique de la femme sous forme liée à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) (60 %-91 %), légèrement liée à l'albumine (7 %-38 %) ou non liée (libre) (1 %-2 %)⁶. Le pourcentage de liaison varie considérablement entre les individus. La testostérone biologiquement active (biodisponible) correspond à la fraction non liée (libre) et à la fraction faiblement liée à l'albumine (demi-temps de dissociation <1 seconde), bien que certaines données indiquent que la testostérone liée à la SHBG (demi-temps de dissociation <20 secondes)⁷ peut se lier aux récepteurs à la surface des cellules, entraînant des effets non génomiques⁸.

Dihydrotestostérone : La DHT est essentiellement un produit périphérique de la conversion de la testostérone dans les tissus androgène-sensibles et circule en faibles concentrations dans le sérum. Un faible taux est sécrété directement par la zone fasciculée des glandes surrénales. La DHT est un androgène non aromatisable et son métabolisme s'exerce par des conjugués glucuronide intracellulaires.

Manifestations cliniques de l'hyperandrogénisme

Hirsutisme : L'hirsutisme chez la femme se définit comme une pilosité excessive de type masculin, souvent sur le visage, le cou, le thorax et la partie inférieure de l'abdomen. Ce trouble résulte de l'action accrue des androgènes sur les follicules pileux en raison d'un taux accru d'androgènes circulants ou d'une sensibilité accrue des follicules pileux à des taux normaux d'androgènes circulants. On considère que la DHT, qui est synthétisée dans la peau et stimule directement les récepteurs des androgènes dans le derme papillaire, favorisant ainsi la pousse des poils, est l'androgène principalement responsable de l'apparition de l'hirsutisme.

En 1961, Ferriman et Gallway⁹ se sont efforcés de quantifier objectivement le degré d'hirsutisme. Le système initial d'évaluation par des scores reposait sur la quantification du degré de la pousse des poils de 0 (absence de poils adultes) à 4 (poils adultes abondants) dans 11 régions du corps, alors que la version modifiée plus fréquemment utilisée (mF-G) est fondée sur 9 régions uniquement¹⁰. L'évaluation de l'hirsutisme est problématique, car peu de cliniciens utilisent le système normalisé d'évaluation par des scores et de nombreuses femmes reçoivent un traitement pour l'hirsutisme avant d'être évaluées. Dans une population non sélectionnée de femmes américaines où l'hirsutisme a été défini comme un score mF-G 6 ou 8, la prévalence de l'hirsutisme était de 8,0 % et de 2,8 % chez les femmes de race blanche et de 7,1 % et 6,1 % chez les femmes de race noire, respectivement¹.

Bien que 60 à 80 % des femmes atteintes d'hirsutisme aient un taux sérique élevé d'androgènes, le degré d'hirsutisme est médiocrement corrélé avec les taux absolus¹². Soixante et onze pour cent des femmes atteintes d'hirsutisme présentent une dysfonction ovulatoire¹³. L'hirsutisme n'est pas fréquent chez les femmes asiatiques et n'est présent que chez 30 % des femmes dont le taux sérique d'androgènes est élevé et/ou présentant une

Tableau 1 : Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées

Androgènes	Glande surrénale	Ovaire	Conversion périphérique	Production quotidienne	Concentration sérique
DHEAS	100 %	-	-	3,5 - 20 mg	3 - 12 µmol/L
DHEA	50 %	20 %	30 %	6 - 8 mg	3 - 35 µmol/L
Androsténone	50 %	50 %	-	1,4 - 6,2 mg	2 - 8 µmol/L
Testostérone	25 %	25 %	50 %	0,1 - 0,4 mg	0,6 - 2,5 µmol/L
Dihydrotestostérone	-	-	100 %	4,3 - 12,5 mg	0,17 - 1 µmol/L

dysfonction ovulatoire¹⁴. Par conséquent, l'absence d'hirsutisme ne peut être utilisée pour exclure l'hyperandrogénisme chez les femmes asiatiques.

Acné : L'acné simple est une affection cutanée fréquente localisée généralement au visage, bien que jusqu'à 50 % des femmes atteintes d'hyperandrogénisme présenteront des lésions d'acné sur le cou, le thorax et le haut du dos¹⁵. Un taux accru d'androgènes circulants favorise l'hyperplasie des glandes sébacées, qui convertissent ensuite les androgènes en métabolites actifs (en particulier la DHT), accentuant l'hyperplasie des glandes sébacées. Cette hyperplasie des glandes sébacées favorise la croissance bactérienne (*Propionibacterium acnes*) qui modifie le sébum et stimule l'inflammation, entraînant la formation de comédons, de pustules et de kystes. Il existe des données contradictoires sur la relation entre le taux sérique d'androgènes et la gravité de l'acné¹⁶.

Alopécie du cuir chevelu : L'alopécie androgénique est définie comme la perte de cheveux du cuir chevelu non cicatricielle progressive. La perte de cheveux est généralement diffuse sur le sommet du crâne respectant la ligne bordante frontale. Un signe précoce d'alopécie androgénique est l'éclaircissement des cheveux. Bien que l'unique présence d'alopécie androgénique n'ait pas été bien étudiée en tant qu'indicateur de l'hyperandrogénisme, elle apparaît être un marqueur relativement médiocre d'un taux excessif d'androgènes, à moins qu'elle soit présente dans le contexte d'une oligo-anovulation¹⁷.

Virilisation : Un rapport initial de troubles associés à un excès d'androgènes (SOPK démontré chirurgicalement, mais incluant possiblement des patientes souffrant de tumeurs ovariennes ou surrénales non diagnostiquées) a décrit une incidence de 21 % de virilisation légère, due principalement à des degrés légers de clitéromégalie¹⁸. Bien que l'expérience clinique montre une incidence bien moins élevée de clitéromégalie, c'est un signe rarement recherché. Si elle est présente, d'autres signes de virilisation (aggravation de la voix, élargissement des épaules dû à une augmentation de la masse musculaire, hypotrophie mammaire, disparition des crêtes du vagin) et la possibilité de tumeurs surrénales ou ovariennes sécrétant des androgènes devraient être exclus.

Dysfonction ovulatoire : Les femmes atteintes d'hyperandrogénisme présentent divers degrés de dysfonction ovulatoire pouvant mener à l'infertilité. Chez ces femmes, l'apparition des premières règles peut être normale ou retardée et suivie de menstruations irrégulières. Même parmi les femmes rapportant des cycles menstruels normaux (27-32 jours), une proportion considérable présente une activité ovulatoire médiocre, des phases folliculaires prolongées, une phase lutéale raccourcie ou une anovulation¹⁹,²⁰ (voir la section *Syndrome des ovaires polykystiques*).

Détresse psychologique : Les manifestations cliniques de l'hyperandrogénisme peuvent avoir des effets psychologiques dévastateurs sur les femmes en âge de procréer²¹. L'obésité associée peut avoir un effet négatif supplémentaire sur l'image de soi et l'estime de soi. La dysfonction ovulatoire est souvent associée à des symptômes pré-menstruels tels que la dysphorie et est souvent

aggravée par la peur et les stigmates de l'infertilité. Un diagnostic approprié et la correction de la cause sous-jacente de l'hyperandrogénisme dont elles souffrent sont souvent accompagnés d'un soulagement considérable chez ces femmes.

Diagnostic de l'hyperandrogénisme sur la base des tests de laboratoire

DHEA et DHEAS : Ces stéroïdes surrénaliens importants sont mesurés par radioimmunos dosage (RID) ou par immunodosage par chimiluminescence. Bien que la DHEA soit le principal produit du cortex surrénalien, 99 % sont sulfatés avant sécrétion. Par conséquent, elle est rarement mesurée. Le DHEAS est souvent mesuré pour exclure la présence d'un néoplasme surrénalien sécrétant des androgènes, bien que le tableau clinique soit probablement le meilleur prédicteur de la présence de néoplasmes virilisants.

Androstènedione : L'androstènedione est le précurseur immédiat de la testostérone et sa concentration sérique reflète souvent celle de la testostérone. On a suggéré que l'androstènedione est une bonne mesure de la production d'androgènes par les glandes surrénales et les ovaires²³, mais le faible nombre de données normatives et cliniques sur l'androstènedione chez les femmes atteintes d'hyperandrogénisme limite son utilisation systématique.

Difficultés pour mesurer la testostérone : Afin de diagnostiquer l'hyperandrogénisme par des tests de laboratoire, il serait idéal d'élaborer des mesures précises et bien validées de l'activité androgénique. Les tentatives pour évaluer les androgènes biologiquement actifs (c'est-à-dire la testostérone) chez les femmes ont été limitées sur plusieurs fronts. Il n'existe pas d'examen sérique qui prennent en compte tous les facteurs *in vivo* qui peuvent influencer l'activité androgénique, notamment une protéine de liaison aux androgènes sur la paroi des vaisseaux. De plus, la précision et la sensibilité des dosages des androgènes sont particulièrement problématiques chez les femmes qui ont des concentrations de testostérone plasmatique 10 fois moins élevées et des concentrations de testostérone libre 20 fois moins élevées que celles des hommes²⁴.

En raison de l'importante variabilité inter-individuelle des facteurs de liaison, la mesure précise de la testostérone biologiquement active dépend entièrement du dosage précis de la testostérone totale et de la SHBG. Ces dernières sont affectées par les concentrations protéiques et hormonales et par les taux d'association et de dissociation des protéines qui, à leur tour, sont influencés par la température et le pH.

Une activité croisée peut se produire dans les immunodosages de la testostérone, étant donné que les anticorps utilisés sont produits à partir de formes modifiées de testostérone (le taux de testostérone en lui-même est trop réduit pour être très antigénique)⁶. Étant donné que la testostérone et la DHT sont structurellement similaires, ces anticorps peuvent avoir une activité croisée avec la DHT (<5 %) ⁶. Cela ne pose généralement pas un problème du fait que la concentration de la DHT est assez faible, mais dans certains contextes, cette activité croisée peut être problématique.

Testostérone totale : La mesure de la testostérone totale est la mesure sérique de la testostérone non liée (libre), de la testostérone faiblement liée à l'albumine et de la testostérone liée à la SHBG. Les valeurs de la testostérone totale sont actuellement déterminées par immunodosage réalisé directement avec du sérum non extrait ou après extraction (on obtient chimiquement la libération de la testostérone des protéines auxquelles elle est liée en utilisant des solvants organiques, puis on la quantifie par chromatographie sur colonne). La méthode directe est réalisée dans des laboratoires cliniques totalement automatisés, mais une étude de 10 immunodosages directs fréquemment utilisés a révélé qu'aucun n'était suffisamment fiable chez les femmes²⁵. La méthode d'immunodosage après extraction est considérée comme

la plus fiable chez les femmes. De meilleures options sur le plan analytique incluent la chromatographie à haute performance en phase liquide (CLHP) ou la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM), mais aucune n'est utilisée dans le contexte clinique. Cependant, les méthodes actuelles de CG-SM ont une sensibilité médiocre à de faibles concentrations et donc, même les méthodes dites de référence ne sont pas fiables à de faibles concentrations.

Globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) : Les dosages de la SHBG présentent certains problèmes. Il existe plusieurs formes de SHBG circulante en raison des différences dans la glycosylation. Les anticorps utilisés dans les tests SHBG varient en ce qui concerne leur spécificité et leur reconnaissance de ces diverses formes. D'importantes différences dans les trousseaux commerciaux de dosage de la SHBG ont été rapportées²⁶ et actuellement, il n'existe pas de méthode de référence pour mesurer la SHBG. Les taux de SHBG augmentent avec les oestrogènes oraux, une déficience en androgènes, l'hyperthyroïdie, le vieillissement, l'usage d'anticonvulsifs ou la cirrhose hépatique. On observe des taux réduits de SHBG dans l'obésité modérée, l'hypothyroïdie, la prise d'androgènes, de glucocorticoïdes ou de progestine, ou dans le syndrome néphrotique²⁷.

Testostérone libre : Parmi les méthodes actuellement disponibles, la dialyse à l'équilibre est considérée comme la meilleure méthode d'approximation du taux de testostérone libre, bien qu'elle soit techniquement difficile et généralement non disponible en dehors du contexte de la recherche. L'ultrafiltration est une autre méthode qui, bien que plus rapide que la dialyse, peut être affectée négativement par des facteurs ayant un impact sur les constantes de liaison (force appliquée à la membrane) ou d'autres variables (p. ex. température, pH et force ionique). Les RIDs sont les plus largement disponibles et faciles à réaliser, mais les résultats sont médiocres comparativement à ceux obtenus avec la dialyse à l'équilibre²⁴. L'index d'androgène libre (IAL), $100 \times T/SHBG$ est bien corrélé avec la testostérone libre déterminée par la dialyse à l'équilibre dans certaines ($r = 0,93$)²⁴, mais non dans toutes les études²⁷. L'IAL n'est pas généralement recommandé, car il peut être modifié par des changements de taux de testostérone ou de SHBG et c'est un nombre sans unité, sans référence à la réalité physique de la testostérone libre²⁴.

Testostérone biodisponible : La mesure de la testostérone biodisponible est fondée sur le principe de la précipitation différentielle de la testostérone liée à la SHBG (et donc non biodisponible), en utilisant diverses quantités de sulfate d'ammonium avant la centrifugation. Le pourcentage de testostérone dans le liquide surnageant est ensuite quantifié au moyen du tritium utilisé comme traceur, de la mesure directe ou de formules mathématiques fondées sur des constantes d'affinité et la concentration des protéines fixatrices. Une étude utilisant des formules mathématiques de l'action de masse a révélé une corrélation élevée ($r = 0,99$) comparativement à la testostérone libre mesurée par dialyse à l'équilibre⁶. Les valeurs de la testostérone biodisponible sont environ 11 fois plus élevées que les taux de testostérone libre⁶.

Tests dynamiques : On a suggéré un test de suppression surrénalienne de deux jours comme outil diagnostique pour évaluer la source d'hyperandrogénisme²⁸. Dans ce test, les taux de testostérone, de DHEAS et de cortisol sont mesurés avant et après un cycle de 2 jours de 0,5 mg de dexaméthasone q 6 h. Une source surrénalienne est suspectée si des taux élevés de testostérone et de DHEAS sont supprimés dans une proportion de 40 % et 60 %, respectivement. Si l'on ne parvient pas à la suppression de la testostérone, mais que l'on obtient une réponse du DHEAS et du cortisol, la source du taux accru d'androgènes est probablement ovarienne. Les deux glandes sont responsables de la sécrétion excessive si le taux de testostérone a baissé de moins de 40 %. Si le cortisol n'est pas supprimé, la patiente souffre d'hyperfonction surrénalienne (syndrome de Cushing ou néoplasme surrénalien)

ou n'a pas pris ou a métabolisé de façon excessive la dexaméthase. Un test de stimulation à l'ACTH est réalisé afin de détecter des carences en enzymes stéroïdogènes de la glande surrénale, principalement la carence en 21-hydroxylase observée dans l'hyperplasie surrénalienne congénitale (voir la section ci-dessous *Hyperplasie surrénalienne congénitale non classique*).

Tests initiaux recommandés : Les concentrations plasmatiques hormonales pourraient être utiles dans l'évaluation des patientes atteintes d'hyperandrogénisme suspecté : testostérone totale et biodisponible, DHEAS, LH et FSH et prolactine. Des prélèvements doivent être effectués le matin entre le 3^e et 7^e jour d'un cycle menstruel spontané ou induit par la progestérone. Selon le trouble hyperandrogénique suspecté cliniquement parmi ceux énumérés ci-dessous, les tests suivants peuvent présenter un intérêt particulier : androstènedione, TSH, profils glucosique et lipidique et/ou 17-OH progestérone.

Troubles associés à un taux excessif d'androgènes chez la femme

Grâce à la précision accrue des tests sériques et des tests génétiques, les critères utilisés pour le diagnostic des troubles hyperandrogéniques sont devenus plus précis au cours des dernières décennies. Les troubles hyperandrogéniques les plus fréquents chez les femmes en âge de procréer sont décrits ci-dessous dans l'ordre de prévalence (tableau 2)^{29,30}.

Syndrome des ovaires polykystiques : On établit le diagnostic de SOPK en présence d'au moins 2 des 3 anomalies suivantes :

- Oligo-ovulation ou anovulation
- Hyperandrogénisme (clinique et/ou biochimique)
- Ovaires polykystiques et exclusion d'autres étiologies³¹.

Étant donné que la majorité des femmes ne repèrent pas les signes d'ovulation (changements muqueux cervicaux et/ou température basale), les périodes menstruelles sont souvent choisies comme indicateur de substitution de la fonction ovulatoire. Cependant, menstruation ne signifie pas ovulation : 15 % des patientes ayant des cycles oligo-ovulatoires présentent apparemment une euménorrhée (intervalles des saignements de 27 à 34 jours) et on a constaté que 40 % des femmes euménorrhéiques souffrant d'hirsutisme ont une dysfonction ovulatoire lorsqu'elles sont évaluées sur la base du taux de progestérone durant la phase lutéale et/ou de la surveillance de la température basale³⁰. De plus, la régularité des menstruations augmente avec l'âge, même si la proportion des cycles anovulatoires augmente également³².

L'hyperandrogénisme est la deuxième caractéristique du SOPK que l'on observe chez environ 70 % des femmes souffrant de ce syndrome³³. On estime que un tiers des femmes atteintes du SOPK a de l'acné³⁴, et inversement, que la majorité des femmes atteintes d'acné sévère souffre du SOPK³⁵. La fréquence de l'hirsutisme dans le SOPK dépend de l'origine ethnique : chez les femmes caucasiennes atteintes du SOPK, l'incidence est de 60 %-70 % *vs* seulement 30 % chez les femmes japonaises atteintes du SOPK³⁶. L'alopécie androgénique est présente chez 3 %-6 % des femmes atteintes du SOPK³³.

Les ovaires polykystiques (OPK) sont définis échographiquement par la présence de ≥ 12 follicules mesurant 2-9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien accru > 10 mL mesuré du 3^e au 5^e jour du cycle menstruel²⁹. Ce sont des follicules relativement normaux dont le développement s'est arrêté, atrophiés et immatures, plutôt que des kystes à proprement dit (comme le nom le suggère). Il pourrait sembler que les OPK sont la caractéristique la plus évidente du syndrome qui porte leur nom, mais malheureusement, ils n'ont

Tableau 2: Prévalence des troubles associés à un taux excessif d'androgènes chez les femmes orientées pour hyperandrogénisme et/ou dysfonction ovulatoire

	Azziz et al ³⁰ (n=950)*	Carmina et al ²⁹ (n=873) [†]
SOPK		
– classique, anovulatoire [‡]	82 %	56,6 %
– ovulatoire [§]	–	15,5 %
Hyperandrogénisme idiopathique	6,8 %	15,8 %
Hirsutisme idiopathique	4,7 %	7,6 %
Syndrome HAIRAN	3,1 %	–
HSNC	1,6 %	4,3 %
HSC	0,7 %	–
Tumeurs sécrétant des androgènes	0,2 %	0,2 %

SOPK = syndrome des ovaires polykystiques

HAIRAN = acanthosis nigricans insulino-résistant hyperandrogénique

HSNC = hyperplasie surrénalienne congénitale non classique par déficit en 21-hydroxylase

HSC = Hyperplasie surrénalienne congénitale par déficit en 21-hydroxylase

* Femmes orientées vers une clinique Obs/Gyn pour hyperandrogénisme et/ou dysfonction ovulatoire

† Femmes orientées vers une clinique d'endocrinologie pour hyperandrogénisme

‡ Critères consensuels de la conférence subventionnée par le National Institute of Health 1990 relativement à la MOCP (oligo-anovulation et hyperandrogénisme)

§ Critères du groupe de travail consensuel relatifs au SOPK subventionné par ESHRE/ASRM Rotterdam 2004

pas de sensibilité ni de spécificité pour le SOPK. Environ 20 % de la population générale souffrent du SOPK et ces femmes ont des menstruations plus irrégulières, un taux plus élevé d'hirsutisme, un taux plus élevé de LH thanthose sans OPK. Cependant, les OPK n'ont pas systématiquement été liés à des anomalies cliniques ou biochimiques³⁷.

Inversement, bien que les OPK soient fréquents dans la population générale, ils ne sont pas toujours présents chez les femmes présentant d'autres caractéristiques du SOPK (hyperandrogénisme et oligo-anovulation)³⁸. Le fait que leur présence soit fréquente chez des femmes dont l'irrégularité des menstruations est due à d'autres causes (p. ex. hyperprolactinémie, hypothyroïdie, aménorrhée hypothalamique et hyperplasie surrénalienne congénitale avec carence en 21-OH) réduit davantage leur spécificité³⁹. En raison de l'absence de sensibilité et de spécificité des OPK, il faut exclure les autres troubles qui peuvent chevaucher ces critères diagnostiques.

Le SOPK a été étroitement associé à l'insulino-résistance chez les femmes minces et obèses⁴⁰. L'hyperinsulinémie compensatrice contribue à l'hyperandrogénisme, directement (par la stimulation de la biosynthèse des androgènes dans les cellules thécales des ovaires et la zone fasciculée de la glande surrénale) et indirectement, par ses effets suppressifs sur la production de la SHBG et de l'IGFBP-1 dans le foie⁴¹. L'insulino-résistance est associée à un risque accru de plusieurs troubles métaboliques, incluant une diminution de la tolérance au glucose et le diabète de type 2⁴², l'hypertension⁴³, les dyslipidémies⁴⁴ (faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité et taux élevé de triglycérides) et l'athérosclérose⁴⁵. Il est donc recommandé que les femmes atteintes du SOPK subissent des tests permettant d'identifier les troubles métaboliques ci-dessus³¹.

Hyperandrogénisme idiopathique : L'hyperandrogénisme idiopathique est un diagnostic d'exclusion chez les patientes qui souffrent d'hyperandrogénisme clinique et présentent un taux sérique accru d'androgènes au-dessus du 95^e percentile (taux sérique de T $\geq 2,94$ nmol/L, T libre $\geq 0,026$ nmol/L et/ou DHEAS sérique $\geq 6,64$ μ mol/L)¹¹, en présence de cycles ovulatoires normaux (taux de progestérone sérique pendant la phase lutéale $\geq 12,7$ nmol/L ou augmentation de

la température basale $>0,5$ °F) et des ovaires normaux à l'échographie²⁹.

Hirsutisme idiopathique : L'hirsutisme idiopathique est un diagnostic d'exclusion chez les patientes qui présentent un hirsutisme clinique et un taux sérique d'androgènes normal en présence de cycles ovulatoires normaux et d'ovaires normaux à l'échographie.

Hyperplasie surrénalienne congénitale non classique : L'hyperplasie surrénalienne congénitale (HSC) due à une carence en 21-hydroxylase (CYP21) est l'un des troubles métaboliques à caractère récessif autosomique les plus fréquents. En raison d'une dysfonction enzymatique, les sujets affectés ne peuvent pas synthétiser efficacement le cortisol et l'aldostérone, ce qui entraîne une stimulation excessive du cortex surrénalien par la corticotrophine, causant une surproduction de précurseurs du cortisol (progestérone et 17-hydroxy progestérone). Ces précurseurs sont déviés vers la biosynthèse des hormones sexuelles, ce qui entraîne des signes de taux excessif d'androgènes (figure 1). La forme non classique de la maladie (HSCNC) est caractérisée par des symptômes d'apparition tardive, incluant une adrénarchie prématurée, l'hirsutisme, les troubles menstruels et l'infertilité. Plusieurs mutations du gène CYP21 ont été caractérisées dans l'HSCNC⁴⁶ (V281L étant la plus fréquente). Ces mutations sont associées à une activité enzymatique résiduelle *in vitro* de 30 % à 40 %^{47,48}. L'HSCNC survient chez 0,2 % à 1 % de la population générale, bien qu'elle soit plus fréquente dans certaines populations (Juif ashkénaze 1:27, Hispanique 1:53, Slave 1:63, Italien 1:333)⁴⁹.

Les critères biochimiques du diagnostic d'HSCNC demeurent controversés en raison des variations inter-individuelles et intra-individuelles du taux de 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) en raison des rythmes circadiens, de la phase menstruelle, du stress et d'autres influences sur l'axe cortico-surrénalien⁴⁷. Les femmes souffrant d'HSCNC non traitée présentent généralement des taux matinaux de base de 17-OHP pendant la phase lutéale qui sont au-dessus de la normale. Les taux de base de 17-OHP <6 nmol/L excluent effectivement l'HSCNC, avec une valeur prédictive négative de près de 100 %⁵⁰. Chez les femmes atteintes d'HSCNC, des valeurs >6 nmol/L révèlent une sensibilité de 100 %, mais une valeur prédictive positive médiocre (VPP) de 7,3 % à 18,8 %⁵¹. Des valeurs limites supérieures améliorent les VPP au détriment d'une sensibilité réduite. Par conséquent, jusqu'à ce que l'accès aux tests génétiques pour détecter des mutations du gène CYP21 devienne plus facile, il semble raisonnable de stimuler l'ACTH (250 µg) chez les femmes dont le taux matinal de 17-OHP pendant la phase folliculaire est >6 nmol/L. Des taux de 17-OHP stimulés par l'ACTH >30 nmol/L suggèrent la présence d'une HSCNC, bien que certains auteurs suggèrent une valeur limite supérieure de 60 nmol/L⁴⁷.

Syndrome HAIRAN (association d'hyperandrogénisme, d'une résistance à l'insuline et d'un acanthosis nigricans) :

Le syndrome HAIRAN est diagnostiqué sur la base d'un taux d'insuline à jeun >80 µg/L ou d'un taux d'insuline durant un test de tolérance au glucose par voie orale trois heures après la prise de glucose >300 g/L, dans le contexte de l'hyperandrogénisme et de l'acanthosis nigricans⁵³. Des rapports récents ont remis en question les critères diagnostiques utilisés pour ce syndrome, car ils n'avaient pas été validés dans des études de grande envergure, et parce qu'il avait été suggéré que ce syndrome pouvait faire partie du spectre diagnostique du SOPK²⁹.

Tumeurs sécrétant des androgènes : Les sujets présentant une virilisation d'apparition soudaine, ou un taux sérique d'androgènes notablement élevé (T totale $>8,67$ nmol/L ou DHEAS $>21,7$ µmol/L) devraient subir une échographie transvaginale et une tomodensitométrie des glandes surrénales à 5 min d'intervalle, afin d'exclure la présence de néoplasmes ovarien et surrénalien, respectivement⁵⁴.

Autres troubles hyperandrogéniques : Le syndrome de Cushing peut causer une virilisation. Les caractéristiques cliniques évoquant ce diagnostic incluent la présence de stries violacées, une faiblesse musculaire proximale, une distribution typique de la masse grasse viscérale (abdominale, dorsale, faciès lunaire) et un taux élevé de cortisol libre urinaire de 24 h ou l'échec de la suppression du cortisol avec la dexaméthasone. L'hyperandrogénisme peut résulter de l'emploi d'agents pharmacologiques exogènes (p. ex. danazol, stéroïdes anaboliques ou testostérone). Les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel, de la noréthindrone ou du norgestrel sont souvent plus androgéniques que ceux contenant de l'éthinodiol diacétate, du norgestimate et du désogestrel. L'hirsutisme peut apparaître à la suite de la prise de médicaments qui causent une hyperprolactinémie (p. ex. métoclopramide, méthyldopa, phénothiazines ou réserpine)⁵⁵.

Conclusion

Toutes les femmes produisent des androgènes, bien qu'une production excessive de ces hormones ou une sensibilité excessive à celles-ci puisse entraîner des signes et des symptômes pénibles. L'hyperandrogénisme peut affecter l'unité pilosébacée et entraîner l'hirsutisme, l'acné et l'alopécie. La fonction ovulatoire peut également être affectée, se manifestant sous la forme d'aménorrhée, de dysfonction ovulatoire et d'infertilité. En raison des conséquences physiologiques et psychologiques d'un taux excessif d'androgènes, il est essentiel d'effectuer une évaluation appropriée chez ces femmes. Celle-ci peut inclure la détermination du taux sérique d'androgènes (en prenant en compte les limites des dosages) et des examens d'imagerie, comme le tableau clinique le commande.

Références

1. 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.
2. Burger, HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77(suppl 4):S3-5.
3. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1173-1178.
4. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-227.
5. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:340.
6. Klee, GG, Hesser DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. *Mayo Clin Proceed* 2000;75:S19-25.
7. Vermeulen A. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male* 2004;7:280-289.
8. Rosner W, Hyrb DJ, Kahn MS, Nakhla AM, Romas NA. Androgen and estrogen signalling at the cell membrane via G-protein and cyclic adenosine monophosphate. *Steroids* 1999;64:100-106.
9. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21: 1440-1447.
10. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredivay D. Hirsutism: implications, Etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
11. Knochenhauer ES, Key TH, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovarian syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;85:840-849.
12. Carmina E, Lobo RA. Peripheral androgen blockade versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991; 79:845-9.

13. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauser ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism; an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;70:274-278.
14. Ewing JA, Rouse BA. Hirsutism, race and testosterone levels: comparison of East Asians and Euramericans. *Hum Biol* 1978;50:209-215.
15. Archer J, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:737-754.
16. Green J, Sinclair R. Skin manifestations of polycystic ovary syndrome. In Kovacs GT (ed.). *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge University Press. 2000:79-97.
17. Futterweit W, Dunaif A, Yeh C, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Med Acad Derm* 1988;19:831-836.
18. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631-653.
19. Steinberger E, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Held B. The menstrual cycle and plasma testosterone levels in women with acne. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:54-58.
20. Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ, Tcholakian RK, Steinberger E. The relationship between plasma testosterone levels and the lengths of phases of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1979;32:403-407.
21. Kitzinger C, Willmot J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med* 2002;54:349-361.
22. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumours in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968-973.
23. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2003;57:755-767.
24. Miller KK, Rosner W, Lee H, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: Comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:525-533.
25. Taieb J, Mathian B, Millot F, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by iso-tope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin Chem* 2003;49:1381-1395.
26. Bukowski C, Grigg MA, Logncope C. Sex-hormone-binding globulin concentrations: difference among commercially available methods. *Clin Chem* 2000;46:1415-1416.
27. Matsumoto AM, Bremner WJ. Editorial: Serum testosterone assays – accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:520-524.
28. Steinberger E, Todriguez-Rigau LJ, Smith KD. The prognostic value of acute adrenal suppression and stimulation tests in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1982;37:187-192.
29. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorder in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
30. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauser ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
31. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
32. Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000;15:24-28.
33. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:671-683.
34. Balen A, Conway G, Klatas G. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-2111.
35. Eden J. The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med J Austral* 1991;155:677-680.
36. Lobo R. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: current concepts. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:817-826.
37. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol* 1999;51:779-786.
38. O'Driscoll JB, Mamtara H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* 1994;41:231-6.
39. Abdel Gadir A, Khatim MS, et al. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. I. Correlations with basal hormonal profiles. *Hum Reprod* 1992;7:453-457.
40. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
41. De Leo V, La March A, Petraglia F. Insulin-lowering agent in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews* 2003;24:633-667.
42. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
43. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-7.
44. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607-13.
45. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997;126:32-5.
46. Glinborg D, Hermann AP, Brusgaard K, Hangaard J, Hagen C, Andersen M. Significantly higher adrenocorticotropic-stimulated cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, Caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1347-1353.
47. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Repro Update* 2004;10:469-485.
48. Deneuve C, Tardy V, Dib A, et al. Phenotype-Genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:207-213.
49. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-657.
50. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:577-84.
51. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauser ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 2000;72:915-925.
52. Escobar-Morreale HF, San Millan JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 1999;72:629-638.
53. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiological features. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:90-101.
54. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *Gynecol Endocrinol* 2000;13:394-400.
55. Leung AK, Robinson WL. Hirsutism. *Int J Dermatol* 1993;32:773-7.

Réunions scientifiques à venir

18 au 21 juin 2006

22^e réunion annuelle de la European Society of Human Reproduction and Embryology

Prague, République tchèque

Renseignements : Courriel : karen.maris@eshre.com

24 au 27 juin 2006

Endocrine Society – ENDO 2006

Boston, Massachusetts

Renseignements : www.endo-society.org

Le Dr Kraw déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis