

**UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT**

ANNEE : 2014

THESE N°: 04

**HYPERANDROGENIE  
CHEZ LA FEMME**

*THESE*

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle. Meryem BOUNAGA**

*Née le 07 Mai 1988 à Béni mellel*

*Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie*

**MOTS CLES:** Hyperandrogénie–Hirsutisme–Ovaires polykistiques.

**MEMBRES DE JURY**

**Mme A. KHARBACH**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**PRESIDENT**

**Mme S. TELLAL**

Professeur de Biochimie Clinique

**RAPPORTEUR**

**Mme S. HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**JUGES**

**Mme N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ

17 JUIN 2013



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOU DA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSAID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie

Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies  
Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie

Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive,  
Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*

Radiologie

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. MOULINE Soumaya  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN AMAR Abdesselem  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. DERRAZ Said  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. NAZI M'barek\*  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation

Pr. BELMEKKI Mohammed  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 Pr. BERRADA Rachid  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. CHELLAOUI Mounia  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*

Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said\*

Radiologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika

O.R.L

Pr. BIYI Abdelhamid\*

Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal

Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa

Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtiissam

Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun

Anesthésie Réanimation

Pr. GHADOUANE Mohammed\*

Urologie

Pr. HARMOUCHE Hicham

Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Microbiologie

Pr. JROUNDI Laila

Radiologie

Pr. KARMOUNI Tariq

Urologie

Pr. KILI Amina

Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan

Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir

Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader\*

Pharmacie Galénique

Pr. LMIMOUNI Badreddine\*

Parasitologie

Pr. MANSOURI Hamid\*

Radiothérapie

Pr. OUANASS Abderrazzak

Psychiatrie

Pr. SAFI Soumaya\*

Endocrinologie

Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Psychiatrie

Pr. SOUALHI Mouna

Pneumo – Phtisiologie

Pr. TELLAL Saida\*

Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Réanimation médicale

Pr. ACHACHI Leila

Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*

Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Traumatologie orthopédie

Pr. AMMAR Haddou

ORL

Pr. AOUI Sarra

Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*

Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KADI Said \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Traumatologie orthopédique  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. CHERRADI Ghizlan  
 Pr. DAMI Abdellah\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Cardiologie  
 Biochimie chimie

Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

#### ***PROFESSEURS***

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader

Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*\*Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*

*A ma chère mère*  
**BOULAAARAS FATNA**

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice.*

*Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité,  
de la persévérance et de la droiture.*

*Merveilleuse maman j'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.*

*Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers vous.*

*Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment.*

*A mon cher père*  
**BOUNAGA Lhoussine**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous m'aviez soutenu et encouragé tout au long de mon parcours.*

*Pour votre amour constant, je suis et je resterai pour toujours obéissante.*

*Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, et vous accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.*

*A mon cher frère  
BOUNAGA Simohamad*

*Tu constitue ce qui m'est le plus cher.  
Tu as été constamment ma source de joie et de fierté.  
Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma  
gratitude.  
Que notre Seigneur t'accorde réussite, bonheur, santé et prospérité.*

*A tous les membres des deux familles  
BOUNAGA & BOULAARAS  
petits et grands*

*Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez  
accordé, vous  
avez toujours été présent pour moi.  
Que ce travail soit témoignage de ma profonde affection, de ma  
reconnaissance  
pour votre soutien durant toutes ces années d'études.  
Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité.*

*À mes amies*

*BOUCHANE Zineb, AMSDEL itto, LAAZ Hasnaa,  
ELBOUSKOURI Khadija, BIALLATEN Amina, RIFAI Ibtissam,,,*

*En souvenir de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés. Veuillez trouver ici un témoignage de ma profonde estime et ma sincère amitié. Après ma famille, vous êtes les personnes qui comblent mon quotidien et dont j'apprends énormément.*

*À tous mes camarades de promotion*

*À tous ceux que J'ai omis de citer*

*sachez que même si votre nom ne figure pas ici, il est gravé dans ma mémoire et mon coeur.*



*REMERCIEMENTS*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur Aicha KHARBACH

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre accueil, votre gentillesse et votre assistance m'ont beaucoup touché.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et de notre haute considération.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Professeur Saida TELLAL

Professeur de Biochimie clinique

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos cotés et bénéficier de votre expérience.*

*Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Veillez accepter Madame, l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le Professeur Nezha MESSAOUDI

Professeur d'hématologie biologique

*Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur durant mon cursus mais les nombreux éloges entendus en votre faveur font que c'est pour moi un immense honneur de vous voir accepter de siéger dans notre jury avec autant de spontanéité.*

*Soyez assurée de notre fidèle respect et de notre profonde gratitude.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOU*

*Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve  
de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse ne  
sont un secret pour personne.*

*Veillez accepter, Madame, l'expression de ma grande  
admiration et mes sincères respects.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>17, 20</b>	17,20 desmolase
<b>A</b>	Androstènedione
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotrophic hormone
<b>AMH</b>	Hormone antimüllérienne
<b>AMP</b>	Assistance médicale a la procréation
<b>APSI</b>	Ionisation à pression atmosphérique
<b>CC</b>	Citrate de clomifène
<b>CLHP</b>	Chromatographie liquide haute performance
<b>CO</b>	Contraception
<b>COC</b>	Contraceptifs oraux combinés
<b>CRF</b>	Corticotropin releasing factor
<b>CS</b>	Corticosurrénale
<b>DHEA</b>	Déhydroépiandrostérone
<b>DHEA-S</b>	Déhydroépiandrostérone sulfate
<b>DHT</b>	Dihydrotestostérone
<b>DOC</b>	Désoxycorticostérone
<b>EE</b>	Ethinyl estradiol
<b>ESI</b>	Ionisation par électrospray
<b>FIV</b>	Fécondation in vitro
<b>FSH</b>	Hormone folliculo-stimulante
<b>GH</b>	Growth hormone
<b>GnRH</b>	Gonadotropin releasing hormone
<b>HAIRAN</b>	Hyper Androgenism Insulino Resistance Acanthosis Nigricans
<b>hCG</b>	Human chorionic gonadotrophin
<b>HCS</b>	Hyperplasie congénitale des surrénales
<b>HPO</b>	Hyperglycémie provoquée orale

<b>HDL</b>	Hight density lipoprotein
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen
<b>HOF</b>	Hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle
<b>3 <math>\beta</math> HSD</b>	3 $\beta$ -Hydroxystéroïde déshydrogénase
<b>ICSI</b>	Micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
<b>IGF-1</b>	Insulin-like growth factor 1
<b>IGFBP-1</b>	Insuline Growth Factor Binding Protein- 1
<b>IUI</b>	Inséminations intra-utérines
<b>KLG</b>	Kystes lutéiniques de grossesse
<b>LC</b>	Chromatographie en phase liquide
<b>LH</b>	Hormone lutéinisante
<b>MAP</b>	Mitogen activated protein
<b>MS</b>	Spectrométrie de masse
<b>17OH</b>	17 - Hydroxylase
<b>21OH</b>	21 Hydroxylase
<b>11OH</b>	11 Hydroxylase
<b>17OHP</b>	17-Hydroxyprogestérone
<b>OP</b>	Oestroprogestatifs
<b>OP'DDD</b>	Mitotane
<b>PPAR</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor
<b>SHBG</b>	Sex hormone binding globulin
<b>SOPMK</b>	Syndrome des ovaires polymicrokystiques
<b>T</b>	Testosterone
<b>TeBG</b>	Testostérone binding globulin
<b>UPLC</b>	Chromatographie liquide ultra performance

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>N°</b>
<b>Figure 1</b>	Score de Ferriman et Gallwey modifié	<b>5</b>
<b>Figure 2</b>	Synthèse des stéroïdes	<b>8</b>
<b>Figure 3</b>	synthèse des androgènes	<b>13</b>
<b>Figure 4</b>	Catabolisme des Androgènes	<b>15</b>
<b>Figure 5</b>	Eléments du mécanisme physiopathologique	<b>21</b>
<b>Figure 6</b>	Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques par voie endovaginale	<b>23</b>
<b>Figure 7</b>	Ensemble des symptômes associés au SOPK	<b>24</b>
<b>Figure 8</b>	Orientation étiologique devant une hyperandrogénie	<b>44</b>
<b>Figure 9</b>	Arbre décisionnel : Conduite à tenir devant une élévation de la testostérone totale	<b>52</b>
<b>Figure 10</b>	Arbre décisionnel devant un taux de testostérone normal	<b>53</b>
<b>Figure 11</b>	Les androgènes pendant la grossesse	<b>80</b>
<b>Figure 12</b>	Lutéome de grossesse	<b>86</b>
<b>Figure 13</b>	Image échographique du lutéome de grossesse	<b>87</b>
<b>Figure 14</b>	Arbre décisionnel des risques de virilisation du fœtus de sexe féminin pendant la grosse	<b>90</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>N°</b>
<b>Tableau I</b>	Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées	<b>9</b>
<b>Tableau II</b>	Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, selon le consensus de Rotterdam	<b>22</b>
<b>Tableau III</b>	Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme	<b>24</b>
<b>Tableau IV</b>	Thérapeutiques responsable d'une hyperandrogénie	<b>33</b>
<b>Tableau V</b>	Signes d'alerte devant une hyperandrogénie Clinique	<b>39</b>
<b>Tableau VI</b>	Avantages et inconvénients comparés des inductions d'ovulation par gonadotrophines et du drilling ovarien après échec du citrate de clomifène dans le SOPMK	<b>69</b>
<b>Tableau VII</b>	principales causes d'hyperandrogénie chez la femme, leurs symptômes majeurs et leur prise en charge	<b>72</b>
<b>Tableau VIII</b>	Tumeurs ovariennes virilisantes et grossesse	<b>84</b>

## TABLE DE MATIERE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>DEFINITION</b> .....	4
<b>Chapitre I : PHYSIOLOGIE DES ANDROGENES</b> .....	6
<b>I- BIOSYNTHESE ET ORIGINE DES ANDROGENES</b> .....	7
1- Origine .....	7
2- Types.....	9
3-Synthèse .....	12
4-Transport.....	13
5- Action des androgènes .....	14
<b>II- PHYSIOPATHOLOGIE DE L’HIRSUTISME</b> .....	16
<b>Chapitre II : ETIOLOGIES DES HYPERANDROGENIES CHEZ                     LA FEMME</b> .....	18
<b>I- CAUSES OVARIENNES</b> .....	19
1- Syndrome des ovaires polymicrokystiques .....	19
1-1- Physiopathologie .....	91
1-2- Diagnostic.....	21
2- Tumeurs ovariennes.....	25
2-1- Tumeurs non germinales .....	25
2-1-1- Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig .....	25
2-1-2- Tumeurs à cellules lipidiques.....	26
2-1-3- Tumeurs à cellules de Leydig .....	26
2-1-4- Tumeurs granulothécales .....	26
2-2- Tumeurs germinales .....	26
2-3- Tumeurs non endocrines .....	27
3- Hyperthécose ovarienne.....	28
<b>II- CAUSES SURRENALIENNES</b> .....	29
1- Hyperplasie congénitale des surrénales .....	29
2-Tumeurs virilisantes surrénaliennes .....	30
3- Syndrome de Cushing.....	31
<b>III- AUTRES ENDOCRINOPATHIES</b> .....	32
<b>IV- HYPERANDROGENIES IATROGENES</b> .....	32

<b>V- HIRSUTISME IDIOPATHIQUE .....</b>	<b>35</b>
<b>Chapitre III : EXPLORATION D'UNE HYPERANDROGENIE .....</b>	<b>36</b>
<b>I- INTERROGATOIRE.....</b>	<b>37</b>
<b>II- EXAMEN CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
<b>III- EXAMENS PARACLINIQUES.....</b>	<b>40</b>
1- Dosages hormonaux.....	40
1-1- Phase pré-analytique .....	40
1-2- Paramètres à doser.....	40
2- Imagerie.....	43
<b>IV- RECOMMANDATIONS POUR L'EXPLORATION DES HYPERANDROGENIES.....</b>	<b>45</b>
1- Principal androgène pour l'exploration des hyperandrogénies de la femme.....	45
2- Méthodes de dosage de la testostérone.....	45
2-1- Immunodosages.....	45
2-2- dosage des androgènes par spectrométrie de masse .....	49
3- Démarche diagnostique devant une élévation de testostérone .....	51
4- Démarche diagnostique devant une concentration normale de testostérone .....	52
<b>Chapitre IV : TRAITEMENTS DES HYPERANDROGENIES .....</b>	<b>55</b>
<b>I- THERAPEUTIQUES HORMONALES.....</b>	<b>56</b>
1- Oestroprogestatifs .....	56
2- Antiandrogènes .....	58
2-1- antiandrogènes inhibiteurs de la liaison des androgènes à leur Récepteur .....	58
2-2- antiandrogènes par inhibition de la 5 $\alpha$ réductase .....	61
<b>II- TRAITEMENT DE L'ACNE .....</b>	<b>61</b>
<b>III- TRAITEMENT ESTHETIQUE.....</b>	<b>62</b>
<b>IV- TRAITEMENTS ETIOLOGIQUES SPECIFIQUES.....</b>	<b>63</b>
1- Tumeurs surrenaliennes .....	64
2- Tumeurs ovariennes.....	64
3- Déficit en 21hydroxylase.....	64
4- Ovaires polykystiques.....	65

4-1- Prise en charge de l'hyperandrogénie liée au SOPM .....	65
4-1-1- Traitements antiandrogéniques, cosmétiques et dermatologiques .....	65
4-1-2- Prise en charge de l'anovulation liée au SOPMK .....	66
4-2- Prise en charge du risque métabolique associé au SOPMK.....	70
4-2-1- Règles hygiéno-diététiques .....	70
4-2-2- Agents insulinosensibilisants .....	71
5- Hyperthécose .....	71
6- Hirsutisme idiopathique .....	71

**Chapitre V : ASPECTS PARTICULIERS DES  
HYPERANDROGENIES .....**74

<b>I- HYPERANDROGENIE CHEZ LA JEUNE FEMME EN PERIODE PERI-PUBERTAIRE .....</b>	<b>75</b>
1- Hyperandrogénie physiologique de la puberté .....	75
2- Hyperandrogénie surrénalienne fonctionnelle ou adrénarche Exagérée .....	76
<b>II- HYPERANDROGENIE ET GROSSESSE .....</b>	<b>76</b>
1- Modifications physiologiques du statut androgénique pendant la grossesse .....	77
1-1- Androgènes du plasma maternel.....	77
1-1-1- Testostérone .....	77
1-1-2- Autres androgènes .....	77
1-2- Androgènes du plasma fœtal.....	78
2- Mécanismes protecteurs contre la virilisation maternelle et fœtale .....	78
3 -Diagnostic de l'hyperandrogénie pendant la grossesse.....	81
3-1- Risque de virilisation du fœtus féminin .....	81
3-2- Tableau clinique chez la femme enceinte .....	81
3-3- Dosages maternels hormonaux et prélèvements au cordon ombilical.....	82
3-4- Examens d'imagerie.....	83
3-5- Étiologies des hyperandrogénies pendant la grossesse .....	83
3-5-1- Lutéomes .....	84

3-5-2- Kystes lutéiniques de la grossesse .....	88
3-5-3- Causes tumorales ovariennes .....	91
3-5-4- Tumeurs surrenaliennes .....	92
3-5-5- Causes non tumorales.....	92
<b>III- HYPERANDROGENIE ET MENOPAUSE.....</b>	<b>94</b>
1- Hyperandrogénie idiopathique ou fonctionnel .....	94
2- Autres causes d'hyperandrogénies modérées à la ménopause .....	95
<b>Conclusion.....</b>	<b>96</b>
<b>Résumés</b>	
<b>Bibliographie</b>	



# *INTRODUCTION*



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

La signification pathologique de l'hyperandrogénie peut être différente d'un cas à l'autre, en fonction de l'âge de son apparition, de la rapidité de survenue des signes cliniques et de l'importance des signes biologiques.

Le principal but de la démarche étiologique est d'exclure une affection grave, en particulier une tumeur androgénosécrétante. Cela étant fait, l'interrogatoire et quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent ensuite de faire le tri entre les différentes causes d'hyperandrogénie fonctionnelle ovarienne et/ou surrénalienne.

L'hyperandrogénie demande une prise en charge thérapeutique qui est non seulement fonction de l'étiologie mais aussi du souhait de fécondité (actuel ou futur) de la patiente ainsi que du retentissement psychosocial des manifestations cliniques. Il est donc nécessaire d'aboutir, chaque fois que possible, à un diagnostic précis, au moyen d'une stratégie diagnostique alliant efficacité, rentabilité et sécurité.

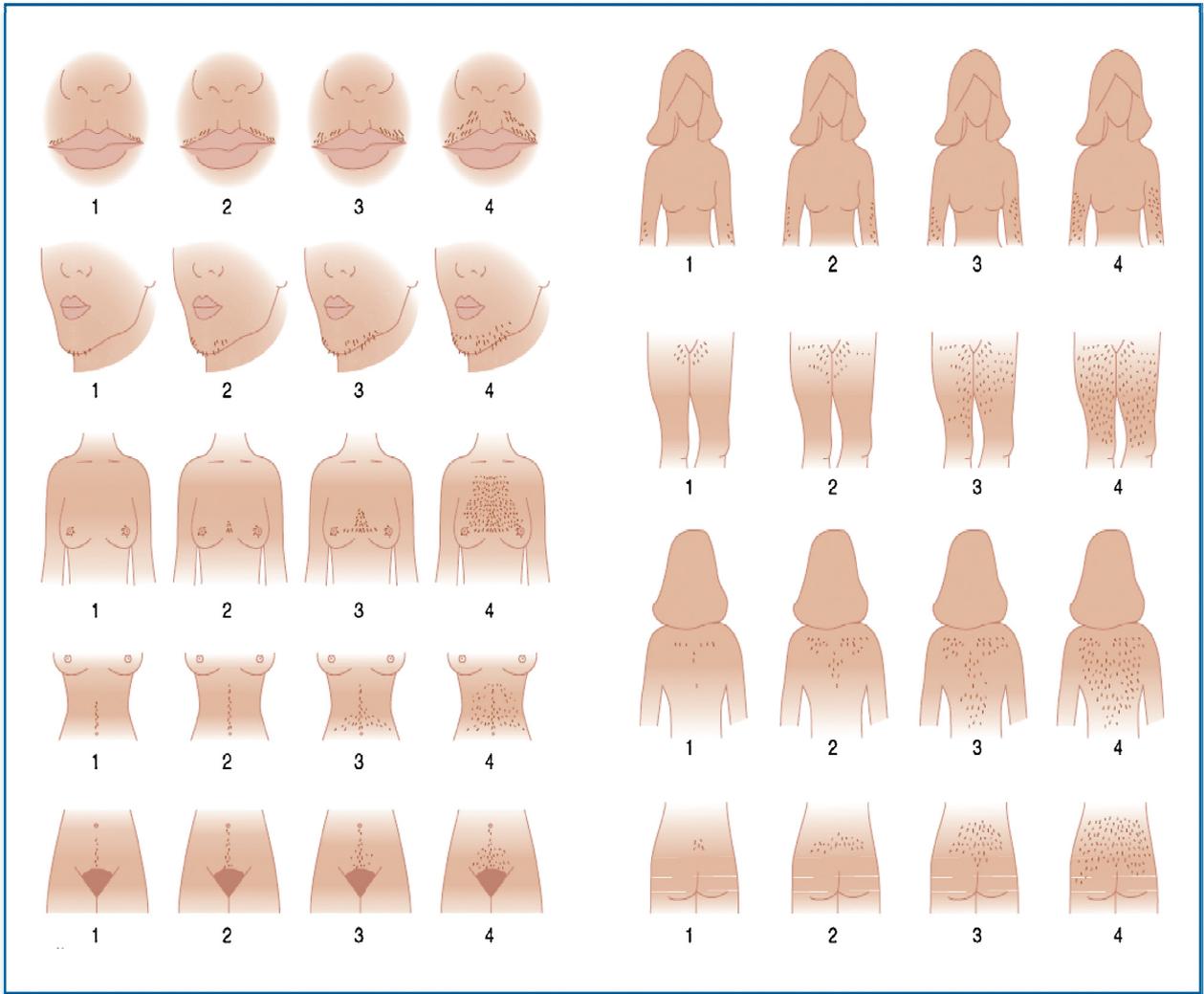
L'hyperandrogénie pose des problèmes plus particuliers chez l'adolescente dont le syndrome des ovaires micropolykystiques est l'étiologie la plus fréquente des hyperandrogénies à cet âge, chez la femme enceinte avec le

risque de virilisation d'un fœtus féminin et également chez la femme ménopausée.

Dans ce travail, nous proposons de faire le point sur les différentes étiologies, les moyens d'explorations de l'hyperandrogénie chez la femme ainsi que la prise en charge

# DEFINITION

L'hyperandrogénie est définie comme une sécrétion excessive d'androgènes. Elle se manifeste, sur le plan clinique, par plusieurs symptômes : l'hirsutisme, souvent au premier plan, l'acné ou la séborrhée, un trouble du cycle. D'autres symptômes de virilisation, plus rares, peuvent exister tels qu'une alopecie androgénique, en particulier du vertex, une raucité de la voix, une sudation importante, une hypertrophie du clitoris ou des grandes lèvres. Le type de manifestation clinique dépend bien sûr de la cause de l'hyperandrogénie mais également de son moment d'apparition (vie intra-utérine, enfance, adolescence, âge adulte, ménopause). C'est un motif fréquent de consultation en gynécologie, dermatologie, médecine générale ou endocrinologie. L'hirsutisme, chez la femme, est défini par le développement d'une pilosité dure et pigmentée dans des territoires masculins (lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses). Le score de Ferriman et Gallwey modifié évalue cette pilosité, cotée de 0 à 4, sur neuf zones du corps (figure 1). Fréquemment, une valeur de ce score supérieure ou égale à 6 signe l'hirsutisme [3] mais la pilosité ayant une expression variable selon les ethnies, le seuil de définition doit être établi en fonction de la population à laquelle il est appliqué. Ainsi, ce seuil varie de 4 en Asie à 8 en Espagne, Iran ou États-Unis [3,2]. L'hirsutisme ne doit pas être confondu avec l'hypertrichose qui correspond au développement d'une pilosité excessive dans des territoires où elle est normalement présente chez la femme et dont les causes, et donc la prise en charge, sont différentes.



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



*Chapitre I :*  
*PHYSIOLOGIE DES*  
*ANDROGENES*



# **I- BIOSYNTHESE ET ORIGINE DES ANDROGENES**

## **1- Origine**

Chez la femme l'origine des androgènes circulants est double avec, d'une part, une synthèse et une sécrétion par l'ovaire et la surrénale, à partir du cholestérol (figure 2), et d'autre part, une conversion périphérique par le foie et surtout les tissus cibles (la peau, le muscle) de précurseurs peu actifs en métabolites plus puissants.

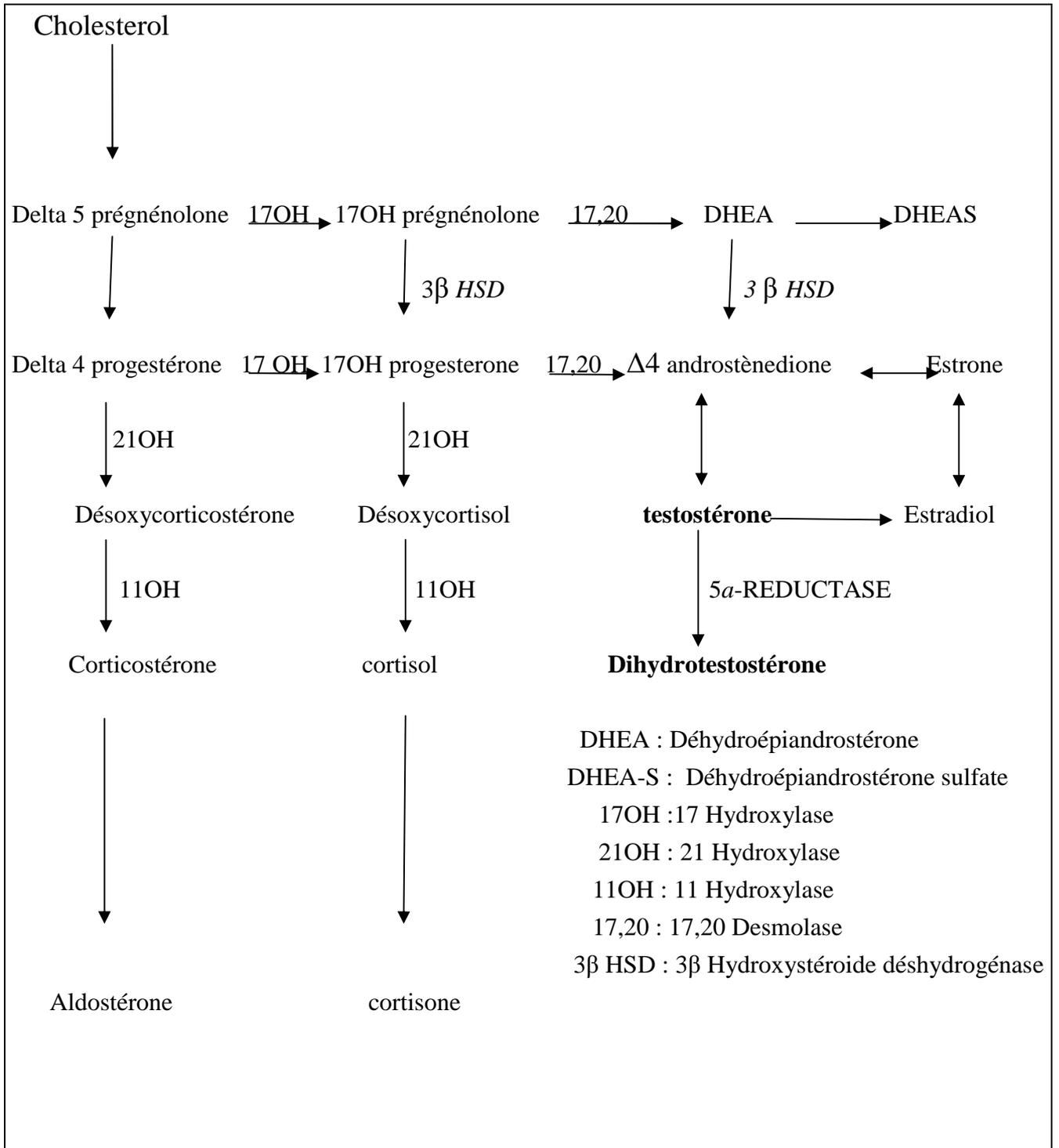
Les androgènes surrénaliens sont produits dans la zone réticulée du cortex surrénalien, sous l'effet stimulant de l'ACTH, modulée par certains facteurs de croissance locaux [4].

Les androgènes ovariens prennent leur origine dans les cellules théco-interstitielles de l'ovaire sous l'effet de la LH (hormone lutéinisante) [5].

Certains facteurs de croissance, ainsi que les inhibines, sont capable de moduler cette synthèse par effet autocrine et/ou paracrine [6].

L'insuline agirait da façon endocrine, amplifiant les effets de la LH, du moins dans les situations d'hyperinsulinisme pathologique [7].

Aucune boucle de rétroaction négative physiologique ne régule la production d'androgènes chez la femme [8].



**Figure 2 : synthèse des stéroïdes [4]**

## 2- types

Les principaux androgènes chez les femmes pré ménopausées énumérés dans un ordre décroissant de concentration sérique sont les suivants :

- la déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS)
- la déhydroépiandrostérone (DHEA)
- l'androstènedione (A)
- la testostérone (T)
- la dihydrotestostérone (DHT) [9].

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 I). 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.

**Tableau I :** Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées [9]

Androgènes	Origine surrénalienne	Origine ovarienne	Conversion périphérique	Production quotidienne	Concentration sérique
DHEA-S	100%	-	-	3,5-20mg	3 - 12 $\mu\text{mol/L}$
DHEA	50%	20%	30%	6 - 8 mg	3 - 35 $\mu\text{mol/L}$
A	50%	50%	-	1,4- 6,2 mg	2 - 8 $\mu\text{mol/L}$
T	25%	25%	50%	0,1- 0,4 mg	0,6-2,5 $\mu\text{mol/L}$
DHT	-	-	100%	4,3-12,5mg	0,17-1 $\mu\text{mol/L}$

### **2-1- Déhydropépiandrostérone sulfate**

La 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 oestrogènes. 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'âge [10]. Il n'existe pas de variations importantes diurnes ou pendant le cycle menstruel des taux circulants.

### **2-2- 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 sulphotase [11]. 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.

### **2-3- 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'oestradiol au milieu du cycle [12]. Elle peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS par l'intermédiaire de la DHEA.

## **2-4- 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 folliculaire [10]. 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.

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 %)[13]. 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 [14] peut se lier aux récepteurs à la surface des cellules, entraînant des effets non génomiques[15].

## **2-5- Dihydrotestostérone**

La DHT est essentiellement un produit périphérique de la conversion de la testostérone dans les tissus androgéno-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 glucoronide intracellulaires.

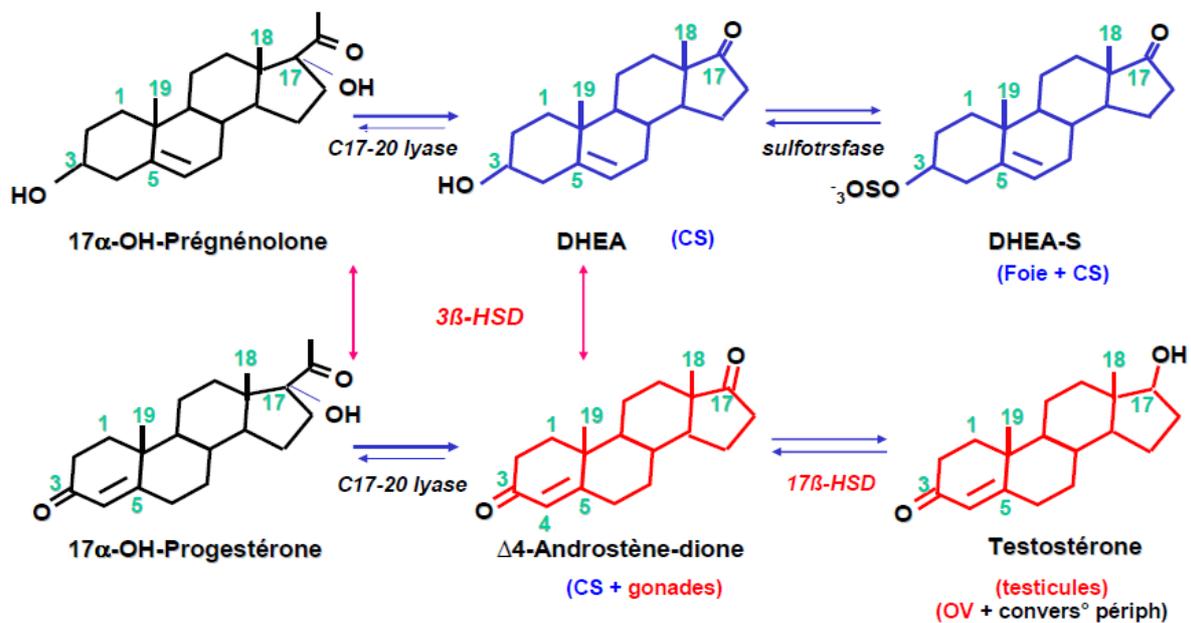
## **3- Synthèse**

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

-la voie delta 5, voie préférentielle de la corticosurrénale conduit à la synthèse de la DHEA et de son sulfate DHEAS ;

-la voie delta 4, voie préférentielle de l'ovaire, conduit successivement à la progestérone, à la 17-hydroxyprogestérone puis aux androgènes à 19 atomes de carbone : la  $\Delta^4$  androstènedione de faible activité androgénique, et la testostérone, chef de file des androgènes et possédant une forte activité androgénique

Le passage de la voie delta 5 à la voie delta 4 est possible à toutes les étapes de la stéroïdogénèse.



**Figure 3** : synthèse des androgènes [4]

#### 4- Transport des androgènes

Dans le plasma, la protéine porteuse d'origine hépatique, la SHBG), possède une grande affinité de liaison pour la DHT et la T [16]. Elle joue un rôle physiologique fondamental en régulant la fraction libre de la T qui est la forme biologiquement active (1 ou 2% de la T totale).

Chez la femme normale, la SHBG est plus élevée que chez l'homme.

Elle s'élève au cours de la grossesse, sous oestrogénothérapie et dans certaines pathologies telles l'hyperthyroïdie ou les cirrhoses hépatiques. A l'inverse, elle diminue sous l'effet des androgènes, des dérivés androgéniques et de l'insuline.

L'albumine, d'origine hépatique, participe faiblement au transport des androgènes [16]

-la A ne se lie pas à la SHBG et se lie faiblement à l'albumine. Elle circule donc surtout sous forme libre, ce qui la rend facilement utilisable par la cellule.

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

### **5- Action des androgènes**

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

-La 5 $\alpha$ -réductase de type 1 se localise dans le foie et les glandes sébacées

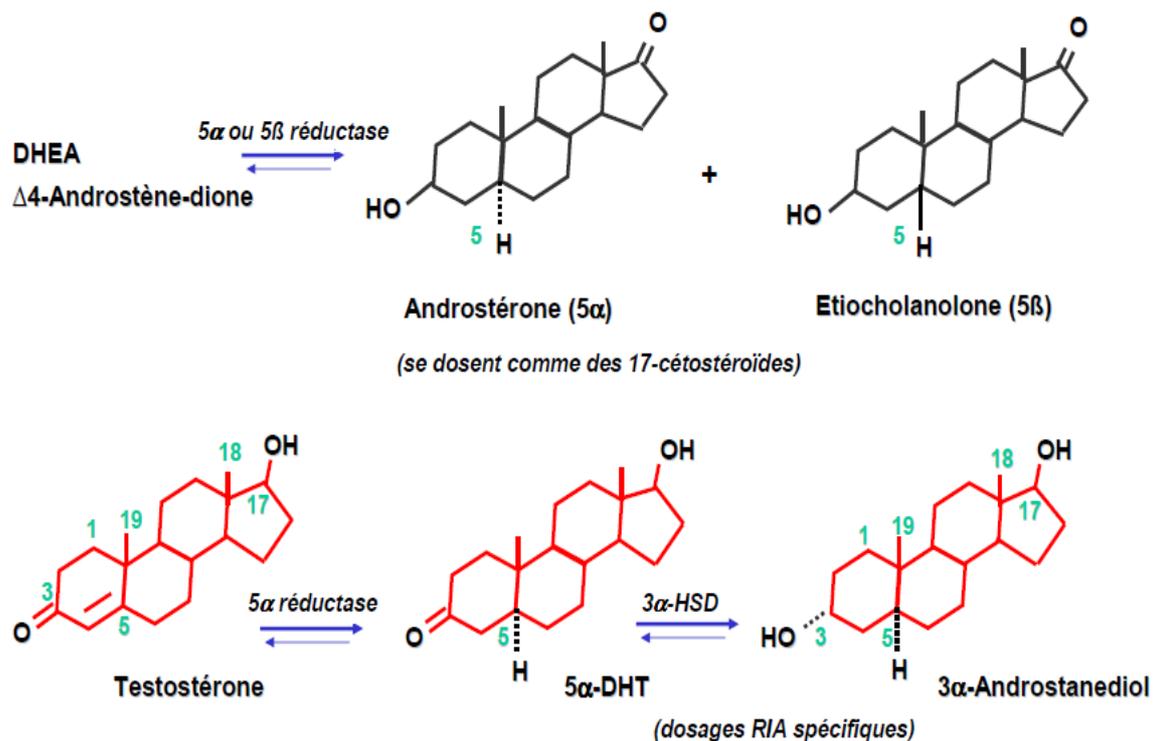
-la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 opère à différents niveaux de façon variable :

✓ Au niveau des organes sexuels externes (peau périnéale, prépuce, clitoris), elle n'est pas androgénodépendante. Son taux ne diffère pas entre l'homme, la femme normale et la femme hirsute. Elle est aussi indépendante de l'âge et on la trouve chez l'embryon avant l'apparition de la sécrétion de T par le testicule fœtal

✓ Au niveau de la peau pubienne et des zones où apparaît la pilosité à la puberté, elle est androgénodépendante. Ainsi, chez l'homme et dans une moindre mesure chez la femme, l'activité 5 $\alpha$ -réductase s'élève à la puberté sous l'effet des androgènes. Elle reste toujours plus élevée chez l'homme que chez la femme normale. Chez la femme hirsute, on la trouve toujours élevée, même en l'absence d'hyperproduction d'androgènes. En effet, le niveau d'activité dépend aussi d'influences génétiques, avec de grandes variations individuelles..

Cette enzyme va donc moduler la réponse cutanée individuelle aux androgènes, soit en l'atténuant, soit au contraire en l'amplifiant.

La DHT va ensuite interagir avec un récepteur cytosolique spécifique. une fois activé, le complexe hormone-récepteur est transféré dans le noyau où des synthèses protéiques sont induites. D'après les études sur cultures de fibroblastes, le taux des récepteurs des androgènes ne semble pas influencé par les androgènes eux-mêmes. Il n'est pas plus élevé chez les femmes hirsutes. Ensuite, la DHT peut être réduite de façon réversible, en 3 $\alpha$ - et 3 $\beta$ -androstane-diol qui constituent une forme de réserve et d'élimination dans le plasma et les urines. Pour certains, le taux du 3 $\alpha$ -androstane-diol urinaire ou plasmatique est un bon reflet de l'utilisation tissulaire des androgènes.



**Figure 4 :** Catabolisme des Androgènes [4]

## II- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HIRSUTISME

Les androgènes libres circulants, principalement la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), vont, en se fixant aux récepteurs cutanés, favoriser le développement d'une pilosité plus épaisse, dense et pigmentée. C'est par ce phénomène qu'apparaît la pilosité normale de la femme dans les aires axillaires et pubienne (pubarche). L'hirsutisme, secondaire à une hyper-androgénie, se manifeste cliniquement à partir d'un certain seuil biologique d'androgènes, variable selon les individus. L'expression clinique de l'hyperandrogénie est ainsi modulée par trois éléments. Le premier est le taux de testostérone biodisponible. Celui-ci dépend du taux de testostérone totale et du taux de la SHBG qui capte avec une forte affinité la testostérone libre dans le sang, la rendant ainsi inactive. En effet, la testostérone biodisponible, et donc bioactive, correspond à la testostérone non liée à la SHBG. Le deuxième élément modulateur est la biosynthèse de dihydrotestostérone (DHT) à partir de la testostérone grâce à la 5 $\alpha$ -réductase, en particulier au niveau cutané. La DHT agit sur les mêmes récepteurs que la testostérone et engendre donc les mêmes effets mais elle est environ 30 fois plus puissante. Elle est également non aromatisable, à l'inverse de la testostérone. Enfin, le dernier élément est l'affinité des récepteurs cutanés aux androgènes (en particulier à la testostérone et à la DHT).

En définitive, l'hyperandrogénie peut être secondaire à une hyperproduction d'androgènes, qu'elle soit ovarienne ou surrénalienne. Cependant, son expression clinique est conditionnée par le taux de SHBG, par la conversion périphérique (5 $\alpha$ -réductase) et par le niveau de récepteurs aux androgènes. Tous ces paramètres sont influencés par des facteurs ethniques, génétiques, personnels et éventuellement iatrogènes. Au niveau du pubis et des aisselles, les follicules pilo-sébacés très sensibles aux androgènes sont le siège d'une pilosité dure et pigmentée chez la femme, dès la puberté. Quand le taux d'androgènes plasmatiques augmente, d'autres zones moins androgénosensibles peuvent être concernées par cette pilosité [18]. La sévérité de l'hirsutisme n'est pas corrélée au taux d'androgènes circulants, car la sensibilité du follicule pileux varie considérablement d'un individu à l'autre [3].



*Chapitre II :*  
*ETIOLOGIES DES*  
*HYPERANDROGENIES CHEZ*  
*LA FEMME*



Les hyperandrogénies peuvent être de différentes origines chez la femme : ovarienne, surrénalienne, iatrogène ou idiopathique. La fréquence des différentes causes d'hirsutisme, ou hyperandrogénie clinique, a été évaluée en 2012 dans une méta-analyse de cinq études publiées entre 2004 et 2008. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est de loin la cause plus fréquente, observée dans 71 % des cas, viennent ensuite l'hyperplasie congénitale des surrénales (3 à 10 %), l'hirsutisme idiopathique (10 %) et les causes tumorales dans 0,3 % des cas [3].

## **I- CAUSES OVARIENNES**

### **1- Syndrome des ovaires polymicrokystiques**

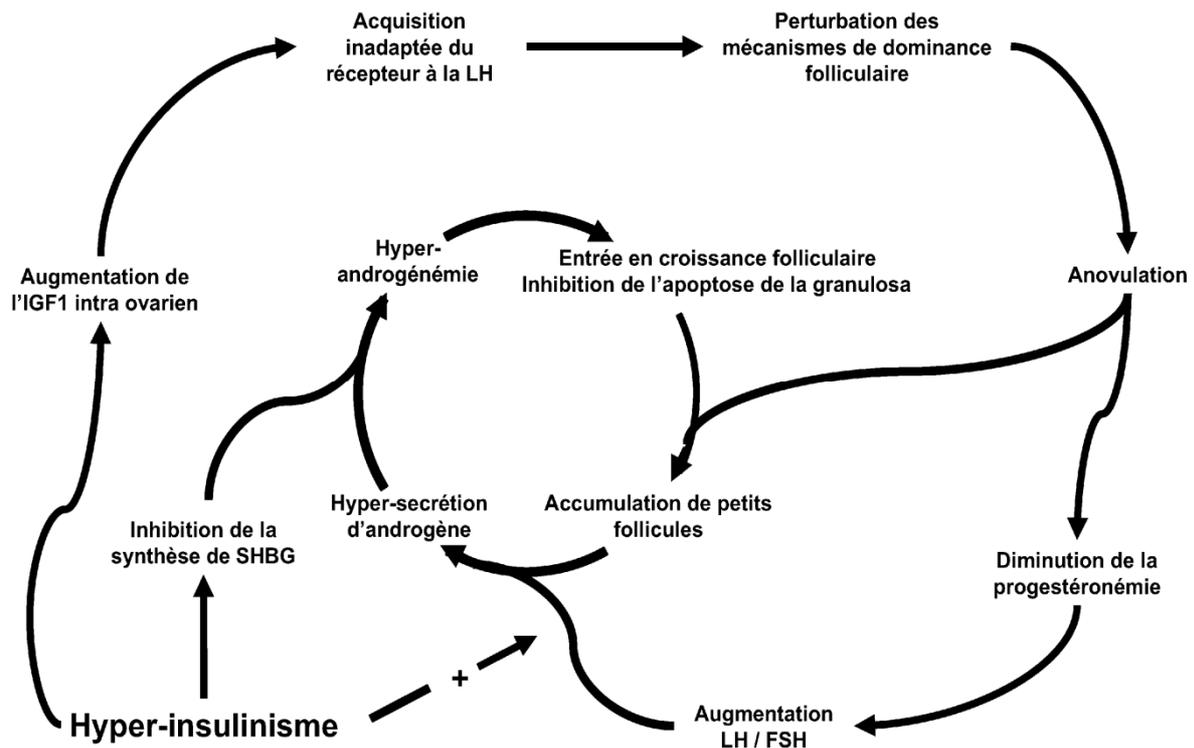
Le SOPMK affecte une femme sur 15 dans le monde [19]. Il est la cause de 71 à 86 % des hirsutismes, en fonction des séries [18]. Il est donc environ quatre fois sur cinq la cause de l'hyperandrogénie.

#### **1-1- Physiopathologie**

La physiopathologie du SOPK est complexe (Figure 5). Il est principalement lié à une dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes. Il en résulte une production excessive d'androgènes par les cellules thécales ovariennes sous l'influence de facteurs intra-ovariens [20]. Mais ce phénomène pourrait secondairement être majoré par des facteurs extra-ovariens tels que la Luteinizing hormone (LH), stimulant directement les cellules thécales, ou l'insuline qui contribueraient à entretenir le syndrome [21].

L'hypertonie de la sécrétion de la LH, parfois observée dans le SOPMK, résulterait d'une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action des androgènes en excès, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [22]. Les mécanismes d'action de l'insuline sur la production d'androgène sont multiples. Elle stimule directement la production d'androgènes par les cellules thécales en stimulant la synthèse et/ou l'activité catalytique d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne. De plus, l'insuline inhibe la synthèse hépatique de la SHBG, entraînant une augmentation de la fraction biodisponible des androgènes dans l'organisme. L'insuline va également agir directement au niveau des cellules gonadotropes antéhypophysaires en stimulant la sécrétion de LH. Enfin, elle va freiner la biosynthèse hépatique d'Insuline Growth Factor Binding Protein- 1 (IGFBP-1) qui conduit à l'augmentation des formes libres et donc actives d'IGFs capables de stimuler directement la stéroïdogénèse ovarienne [21].

Il existe par ailleurs dans le SOPMK un excès de follicules en croissance et un défaut de sélection du follicule dominant qui se traduit respectivement par des ovaires d'aspect multifolliculaires en échographie et un trouble de l'ovulation pouvant être responsable d'une infertilité [23].



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

## 1-2- Diagnostic

Le diagnostic du SOPMK est posé selon les critères de Rotterdam (Tableau II) [24]. Il repose sur la présence de deux des trois critères suivants : hyperandrogénie clinique et/ou biologique, trouble du cycle et aspect d'ovaires polymicrokystiques à l'échographie (figure 6). Les diagnostics différentiels doivent avoir été préalablement recherchés et éliminés. Les androgènes plasmatiques ne sont pas toujours élevés et ne sont donc pas nécessaires au diagnostic du SOPMK. L'hormone antimüllérienne (AMH), dont le taux plasmatique est très souvent élevé dans ce syndrome, pourrait devenir une aide au diagnostic, surtout en cas de comptage folliculaire non réalisable ou ininterprétable [25].

Ainsi l'AMH pourrait permettre de diagnostiquer le SOPMK chez des patientes considérées jusqu'alors comme ayant un hirsutisme idiopathique. Cependant, il n'y a pas encore de consensus quant au seuil diagnostique et à la méthode de dosage qu'il convient d'utiliser.

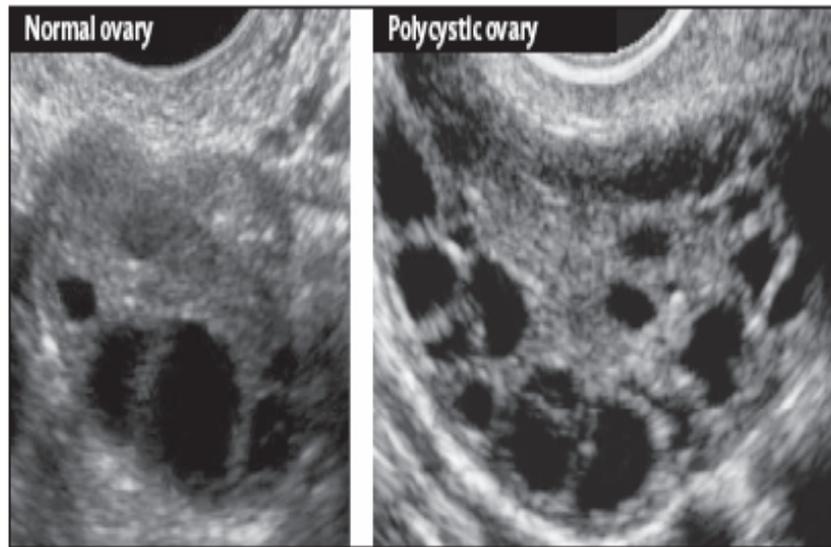
**Tableau II : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, selon le consensus de Rotterdam [24]**

La présence de 2 critères parmi les 3 suivants permet de retenir le diagnostic :

- trouble du cycle : cycle long (> 35 j), oligospanioménorrhée, aménorrhée ;
- hyperandrogénie :
  - clinique : hirsutisme, acné, alopecie,
  - et/ou biologique ;
- aspect d'ovaires polymicrokystiques en échographie pelvienne : volume augmenté (> 10 mL) et/ou plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires.

Après élimination des diagnostics différentiels :

- bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive ;
- hyperprolactinémie ;
- anovulation hypothalamo-hypophysaire ;
- tumeurs ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétantes. . .



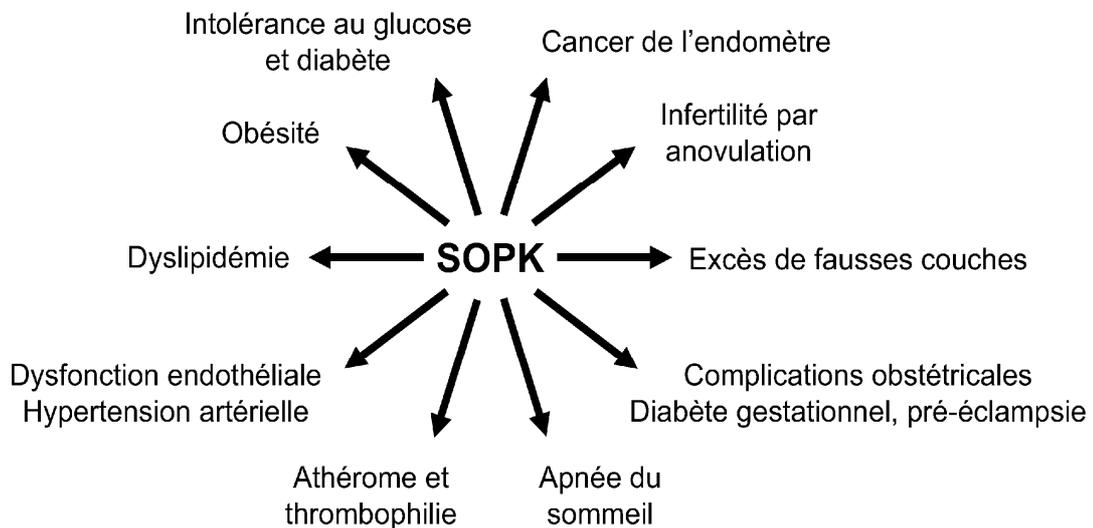
**Figure 6 :** Aspect échographique d’ovaires polymicrokystiques par voie endovaginale [24].

Le diagnostic de SOPMK est important car les patientes ont souvent un syndrome métabolique associé (Tableau III) [24] qui doit être pris en charge le plus rapidement possible. De plus, des troubles de l’ovulation et de la fertilité peuvent exister et il est important que les patientes en soient informées (figure 7).

**Tableau III : Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme [24]**

Trois critères présents parmi les 5 suivants permettent de retenir le diagnostic de syndrome métabolique :

- obésité abdominale : IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> et tour de taille > 80 cm ;
- triglycérides élevés : supérieurs ou égale à 1,50 g/L ;
- HDL-cholestérol abaissé < 0,5 g/L ;
- pression artérielle élevée (au repos) supérieure ou égale à 130 / 85 mmHg ;
- intolérance aux hydrates de carbone
  - glycémie à jeun > 1 g/L,
  - glycémie à 2 heures de l'HPO 75 mg comprise entre 1,40 et 1,99 g/L.



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

## **2- Tumeurs ovariennes**

En cas de cause tumorale, les signes cliniques d'hyperandrogénie sont au premier plan, d'apparition récente, rapidement progressifs avec des symptômes de virilisation pouvant être importants. Il existe souvent une aménorrhée associée ainsi que, parfois, un syndrome tumoral avec pesanteur pelvienne, distension abdominale, signes de compression, ascite, perte pondérale, . . .

Chez la femme ménopausée, des métrorragies, secondaires à l'hyperplasie endométriale due à la conversion périphérique des androgènes en estrogènes, peuvent être le signe d'appel. Une concentration en testostérone supérieure à 1,5 ng/mL (ou 2 fois supérieure à la norme du laboratoire) doit faire évoquer ce diagnostic. L'échographie et l'IRM mettent fréquemment en évidence une image ovarienne à composante mixte. En cas d'imagerie négative, un cathétérisme des veines ovariennes doit être discuté. Le diagnostic différentiel est l'hyperthécose (souvent définie comme une forme sévère de SOPMK) [18]. Chez l'adolescente, il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes. Les tumeurs ovariennes virilisantes sont classées histologiquement en trois entités : les tumeurs non germinales, germinales et non endocrines.

### **2-1- Tumeurs non germinales**

#### **2-1-1- Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig**

Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig sont les tumeurs virilisantes les plus fréquentes, mais ne représentent que 0,5 % des tumeurs ovariennes [26,27]. Elles sont également appelées arrhénoblastomes ou androblastomes de par leur structure histologique de type testiculaire. Elles touchent principalement la

femme jeune entre 20 et 40 ans mais peuvent se rencontrer chez l'enfant ou la femme plus âgée.

### **2-1-2- Tumeurs à cellules lipidiques**

Les tumeurs à cellules lipidiques ou stéroïdiennes se voient plus fréquemment avant la ménopause et sont androgéniques dans 75 % des cas. Elles ont un potentiel de malignité d'environ 20 %, étroitement corrélé à la taille de la tumeur (pronostic défavorable si taille > 7 cm).

### **2-1-3- Tumeurs à cellules de Leydig**

Les tumeurs à cellules de Leydig sont très rares [26]. Elles touchent la femme après la ménopause. Elles sont généralement unilatérales, de taille inférieure à 6 cm et considérées comme bénignes.

### **2-1-4- Tumeurs granulothécales**

Les tumeurs granulothécales produisent essentiellement des estrogènes, cependant, dans moins de 10 % des cas, elles peuvent être androgénosécrétantes [26,28].

## **2-2- Tumeurs germinales**

Le gonadoblastome se développe à partir de gonades dysgénésiques, chez des patientes ayant un chromosome Y dans leur caryotype (46, XY ; 45, X0/XY, étant les plus fréquemment retrouvés) [26]. Sa fréquence, rapportée chez les patientes avec syndrome de Turner et présence de matériel Y, est de 7 et 30 % en fonction des séries [29]. La tumeur peut être découverte dans l'enfance ou à l'âge adulte. Dans la plupart des cas, le phénotype est féminin associé à une virilisation de degré variable, en général modérée, mais souvent accompagnée

d'une hypertrophie clitoridienne. La malignité du gonadoblastome est liée à son association fréquente à des tumeurs germinales dont le dysgerminome dans 50% des cas. La haute autorité de santé française préconise une gonadectomie préventive chez les patientes ayant du matériel provenant du chromosome Y. Une surveillance échographique régulière est nécessaire en cas de refus de la gonadectomie [29].

Le dysgerminome représente 1 % des cancers ovariens. Il survient le plus souvent chez la femme jeune, avant l'âge de 35 ans, et est découvert devant la présence d'une masse abdomino-pelvienne douloureuse, de croissance rapide. Chez la femme enceinte, le dysgerminome est l'une des deux tumeurs malignes de l'ovaire les plus fréquemment observées. Ces tumeurs, initialement unilatérales, ont tendance à atteindre l'ovaire controlatéral et à s'étendre par voie lymphophile. Lorsqu'il existe un désir de grossesse et que la tumeur est limitée, le traitement chirurgical tente d'être conservateur en y associant une radiothérapie.

Ces tumeurs sont en effet très radiosensibles, leur conférant un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 80 %. S'il n'y a pas de désir de grossesse, une hystérectomie avec annexectomie bilatérale est pratiquée en association à la radiothérapie.

### **2-3- Tumeurs non endocrines**

Les tumeurs à stroma fonctionnel sont plus fréquemment responsables de manifestations estrogéniques. Elles peuvent également entraîner une sécrétion androgénique. Ces tumeurs ne sont pas sécrétantes par elles mêmes mais par l'activité réactionnelle du stroma ovarien péri-tumoral [26]. Les thécomes sont des tumeurs bénignes rares survenant principalement en post ménopause. Dans

la plupart des cas, ils sont estrogéno sécrétants et une sécrétion androgénique n'est retrouvée qu'à titre exceptionnel. Ces tumeurs sont habituellement considérées comme bénignes et d'excellent pronostic, même si des thécomes malins ont été exceptionnellement décrits. Cependant, un adénocarcinome endométrial peut y être associé, justifiant la réalisation systématique d'une échographie et d'une biopsie d'endomètre.

### **3- Hyperthécose ovarienne**

Elle est caractérisée par une hypertrophie du stroma ovarien et de la thèque à l'origine de l'hypersécrétion d'androgènes. L'hyperandrogénie apparaît après la puberté, est très sévère et peut mimer un tableau tumoral. Mais dans un contexte de maladie ancienne et stable, et devant la normalité des examens d'imagerie, le diagnostic de tumeur est peu probable. En cas de doute, un cathétérisme des veines ovariennes peut être envisagé afin de mettre en évidence une sécrétion d'androgènes bilatérale. Cette hyperthécose est souvent associée à un hyperinsulinisme important et à un acanthosis nigricans qu'il faut rechercher. Cette entité est nommée Hyper Androgenism Insulino Resistance Acanthosis Nigricans (HAIRAN) dans les pays anglo-saxons. A la ménopause, sous l'effet de la défébrination des gonadotrophines et en particulier de la LH, la thèque est hyperstimulée et peut conduire à un tableau d'hyperandrogénie clinique par hyperthécose ovarienne [30,31], très souvent dans un contexte d'hyperinsulinisme avec ou sans diabète de type 2 associé.

## II- CAUSES SURRENALIENNES

### 1- Hyperplasie congénitale des surrénales

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). Le déficit en 11 $\beta$ -hydroxylase est extrêmement rare et un seul cas de forme tardive de déficit en 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase a été confirmé [32,33].

#### ➤ Déficit en 21-hydroxylase :

Le déficit en 21-hydroxylase est une maladie génétique autosomique récessive. Le gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2) est situé sur le bras court du chromosome 6 au niveau du locus 6p21.3. Selon l'anomalie génique (délétion, recombinaison ou mutation), le déficit sera variable. La détermination du géno-type permet ainsi de distinguer les formes dites classiques (ou sévères) qui correspondent à des déficits enzymatiques quasi-complets des formes dites non classiques (ou modérées) qui correspondent, quant à elles, à des déficits partiels [34]. En ralentissant, voire en bloquant la biosynthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, les déficits en 21-hydroxylase vont induire un état d'hyperandrogénie surrénalienne [31,34] (figure 2).

La forme non classique est la plus fréquente avec une incidence de 1/1000 dans une population caucasienne [35] et représente 95 % des enzymopathies surrénaliennes responsables d'une hyperandrogénie.

Dans sa forme complète, chez le nouveau-né de sexe féminin, le déficit en 21-hydroxylase est à l'origine d'un syndrome de perte de sel pouvant mettre en jeu son pronostic vital et d'un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation in utéro des organes génitaux externes [31,34]. Cette forme ne pose pas de problème diagnostique, puisque celui-ci est fait très précocement

(anténatal ou néonatal, le plus souvent). Par contre, la forme non classique peut s'exprimer par différents symptômes : une pseudo-puberté précoce, une prémature pubarche, un hirsutisme, des troubles du cycle ou une infertilité. Dans l'enfance, les signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic sont une pilosité pubienne précoce (prémature pubarche), une grande taille, l'accélération de la vitesse de croissance et l'avance de l'âge osseux [36]. L'hirsutisme est le signe clinique principal des formes non classiques. Il apparaît à l'adolescence, suite à l'augmentation des besoins en cortisol [31]. La prévalence des formes non classiques de déficit en 21- hydroxylase chez les patientes hirsutes est évaluée entre 1,5 et 4 % selon les centres [37, 38].

Le diagnostic repose sur le dosage plasmatique de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) en phase folliculaire précoce ou sous estroprogestatifs. Il doit être confirmé par la recherche des mutations génétiques (génotypage).

### **1- Tumeurs virilisantes surrénaliennes**

Elles sont rarissimes, souvent malignes, et suspectées devant des signes cliniques d'hyperandrogénie d'apparition rapide et récente et/ou d'hypercorticisme avec des valeurs très élevées de sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) et de testostérone (> 1,5 ng/mL). Il s'agit, le plus souvent, de corticosurrénales dont la prévalence est de deux nouveaux cas pour un million de sujets par an. Les adénomes surrénaliens bénins sécrétant sont rares. Le scanner des surrénales devra confirmer le diagnostic, éventuellement complété par l'IRM pour l'étude de la vascularisation de la tumeur.

## **2- Syndrome de Cushing**

Devant un hirsutisme, même modéré, et une oligospanioménorrhée, il faut toujours rechercher des signes orientant vers un syndrome de Cushing-ACTH dépendant (maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH). En effet, l'Adrenocorticotropin hormone (ACTH) en stimulant la zone réticulée de la surrénale peut être à l'origine d'une hypersécrétion d'androgènes. On s'attardera donc à repérer une discrète érythrose faciale, une répartition facio-tronculaire des graisses avec comblement des creux sus-claviculaires, la présence de vergetures pourpres de l'abdomen, la susceptibilité aux ecchymoses, une prise pondérale ou des cheveux secs et fins. S'il existe un signe évocateur, un cortisol libre urinaire des 24 heures doit être facilement prescrit, associé au dosage répété à 2 ou 3 reprises de la créatininurie des 24 heures pour s'assurer de la qualité du recueil urinaire. Un taux supérieur à 300 mg/j est quasi pathognomonique. Entre 60 et 300 mg/j, un test de freinage minute par la dexaméthasone est indispensable [26,39]. D'après la haute autorité de santé (2008), le dépistage peut également être proposé d'emblée par un freinage minute par la dexaméthasone (1 mg per os à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin) ou par un dosage répété à deux ou trois reprises du cortisol salivaire nocturne (minuit) dans un laboratoire spécialisé [40].

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

### **III- AUTRES ENDOCRINOPATHIES**

- Une hyperprolactinémie, en stimulant directement la sécrétion des androgènes surrenaliens, peut entraîner une hyperandrogénie, souvent modérée, et est à rechercher de façon systématique, en particulier en cas de trouble du cycle menstruel [41].
- L'hirsutisme peut également faire partie d'un tableau d'acromégalie, mais il est souvent au deuxième plan. L'hyperinsulinisme associé à l'acromégalie pourrait, en théorie, favoriser l'hyperandrogénie.

### **IV- HYPERANDROGENIES IATROGENES**

Les classes thérapeutiques responsables d'une hyperandrogénie (Tableau IV) sont, bien sûr, les traitements androgéniques, même locaux, mais aussi les stéroïdes anabolisants, les progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone, les anticonvulsivants, les analogues de l'ACTH et la Métopirone\*. Le valproate de sodium (Dépakine\*) serait capable, par son interférence avec les phénomènes post-génomiques, de reproduire les anomalies fonctionnelles de la thèque retrouvées dans le SOPMK [42].

**Tableau IV : Thérapeutiques responsable d'une hyperandrogénie [42]**

Stéroïdes anabolisants androgéniques chez la femme	
Préparations parentérales	Testostérone Propionatedetestostérone Énanthatedetestostérone Cypionatedetestostérone Décanoatedenandrolone Phanylpropionatedenandrolone Énanthatedeméthanolone Testostéronedimérique 19-nortestostérone
Préparations orales	Méthyltestostérone Fluoxymestérone Oxymestérone Danazol Stanozolol Oxandrolone Éthylestrénol Noréthandrolone Mestérolone Méthénolone acétate Testostérone undécanoate
Progestatifs de synthèse	Noréthistérone Acétatedenoréthistérone Lynestrénol Norgestriénone Norgestrel,lévonorgestrel Diacétated'éthinodiol Acétated'équingestanlol Acétatedemédroxyprogestérone Lévonorgestrel
Anticonvulsivants	Phénytoïnes Phénothiazines Valproate de sodium
Phénothiazines Corticoïdes et analogues de l'ACTH Métopirone	

L'action virilisante de certaines thérapeutiques s'explique par :

- une activité androgénique intrinsèque : stéroïdes anabolisants, progestatifs de synthèse (notamment les dérivés de la19 norT);

- une interaction avec la SHBG : les stéroïdes anabolisants et les progestatifs de synthèse contribuent à augmenter la fraction libre de la T, d'une part en diminuant le taux plasmatique de SHBG par baisse de sa synthèse hépatique (effet androgénique hépatique) et, d'autre part, en déplaçant la T de celle-ci. Par ailleurs, toute médication favorisant le gain de poids et, par voie de conséquence, un hyperinsulinisme par insulino-résistance, induit une baisse du taux de SHBG;

- une altération fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien: 68% des femmes observant un traitement par le valproate de sodium présentent un authentique SOPMK et seulement 44% de ces femmes présentent des perturbations du cycle menstruel. Ce traitement favoriserait la révélation d'un SOPMK «latent» à la faveur de troubles de la sécrétion de LH et d'un gain de poids, lorsque les doses utilisées sont importantes;

- Elle peut être expliquée par d'autres mécanismes: hypersécrétion d'androgènes surrenaliens sous l'influence d'analogues de l'ACTH ou de l'hyperprolactinémie secondaire au traitement par phénothiazines.

## **V- HIRSUTISME IDIOPATHIQUE**

Il correspond à 5 à 15 % des causes d'hyperandrogénie. Il s'agit bien sûr d'un diagnostic d'élimination. Sa définition doit être rigoureuse : persistance de cycles menstruels réguliers et ovulatoires, absence d'hyperandrogénie biologique et de stigmatisme échographique de SOPMK. Dans ces conditions, l'hirsutisme idiopathique est relativement rare, sauf dans quelques ethnies (bassin méditerranéen). Il représenterait 5 à 8 % des patientes consultant pour une hyperpilosité aux États-Unis et en Italie [37,43]. Dans cette situation, les androgènes sont sécrétés en quantité normale, mais, d'une part, l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase cutanée pourrait être augmentée (majorant ainsi la production cutanée de DHT dont l'effet androgénique est plus fort, et donc l'effet sur le follicule pileux), d'autre part, l'activité du récepteur aux androgènes pourrait être plus élevée.



*Chapitre III :*  
*EXPLORATION D'UNE*  
*'HYPERANDROGENIE*



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

## **I-INTERROGATOIRE**

Il précise :

- l'origine ethnique;
- les antécédents familiaux d'hirsutisme, d'hyperplasie congénitale des surrénales;
- l'histoire de l'hirsutisme : sa date d'apparition par rapport à la puberté, son mode d'installation progressif ou explosif, son évolutivité d'après le nombre d'épilations ou de rasages mensuels; puisqu'une apparition ancienne avec une évolution lente ou stable des symptômes oriente plutôt vers un SOPMK ou un déficit enzymatique surrénalien, tandis qu'une évolution récente et rapide doit faire évoquer une origine tumorale
- une thérapeutique reçue, qu'elle soit locale ou hormonale (anabolisants, androgènes, stéroïdes);
- l'âge des premières règles;
- les cycles réguliers et/ou ovulatoires normaux ou les troubles du cycle contemporains à l'installation de l'hirsutisme, qu'il s'agisse de simples irrégularités, d'une oligospanioménorrhée, d'une aménorrhée ou de ménométrorragies;

## II- EXAMEN CLINIQUE

C'est un temps important puisqu'il va permettre, en plus de poser le diagnostic positif d'hyperandrogénie clinique, d'orienter vers une cause et de rechercher des signes de gravité (Tableau V).

Il faut rechercher systématiquement :

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

- Enfin, des signes cliniques orientant vers diverses causes sont à rechercher comme des signes d'hypercorticisme pour le syndrome de Cushing, un acanthosis nigricans signant l'insulinorésistance souvent associée au SOPMK ou à l'hyperthécose, une perte de poids dans le cadre d'un syndrome tumoral, . . .

**Tableau V : Signes d'alerte devant une hyperandrogénie [44]**

Signes cliniques :

- signes cliniques d'hyperandrogénie d'apparition récente et d'aggravation rapide sur quelques semaines ou mois ;
- signes de virilisation francs ;
- syndrome tumoral.

Signes biologiques :

- testostéronémie totale  $> 1,5$  ng/mL ou  $> 2$  fois les normes du laboratoire ;
- SDHEA  $> 600$  mg/dL.

Signes à l'imagerie :

- masse surrénalienne au scanner abdominal ;
- masse ovarienne à l'échographie et/ou à l'IRM pelvienne.

### **III- EXAMENS PARACLINIQUES**

Certains auteurs nord-américains préconisent de ne pas faire d'examens complémentaires en cas d'hirsutisme modéré, de cycles réguliers et d'absence d'éléments en faveur d'une cause secondaire [44,45]. L'attitude française est de réaliser au moins une échographie pelvienne et un dosage de la testostéronémie totale et de la 17-OHP pour éliminer un SOPMK ou un déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive avant de conclure à un hirsutisme idiopathique [18].

#### **1- Dosages hormonaux**

##### **1-1- Phase pré-analytique**

Les prélèvements sanguins doivent être réalisés entre 8 et 10 heures du matin, idéalement en début de phase folliculaire (j2-j5 du cycle) ou après un traitement progestatif court en cas d'aménorrhée (type Duphaston\* 2 cp par jour pendant 10 jours) à distance d'au moins 2 mois de tout traitement anti-androgénique, estroprogestatif ou par corticoïdes.

##### **1-2- Paramètres à doser**

- En première intention, on dose la testostéronémie totale plasmatique, par méthode radio-immunologique (RIA) ou spectrométrie de masse [46]. Elle est, théoriquement, le reflet de la production ovarienne et/ou surrénalienne mais la sensibilité et la précision de ce dosage chez la femme sont sujettes à caution [47]. Un taux supérieur à 1,5 ng/mL (ou > 2 fois la norme du laboratoire) oriente tout de même vers une cause tumorale (figure 8). Mais il faut bien garder à l'esprit que ce seuil de 1,5 ng/mL n'est qu'indicatif et qu'une valeur inférieure n'élimine pas une

tumeur androgéno-sécrétante, A l'inverse une concentration supérieure ne signe pas un cancer. La mesure directe de la testostéronémie libre ou biodisponible (correspondant à la fraction libre de la testostérone et à celle liée à l'albumine) est inutile et à éviter, car ces dosages sont très délicats, très labiles et souvent imprécis.

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

En cas de 17-OHP supérieure à 5 ng/mL en base ou supérieure à 10 ng/mL après test au synacthène, une étude génétique doit rechercher spécifiquement la ou les mutations dont la patiente est porteuse. En présence d'une mutation sévère, il est nécessaire de rechercher une mutation chez le conjoint avant une grossesse. Ainsi, on pourra prévoir le risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique et mettre en place une prise en charge adaptée pour éviter la virilisation anténatale d'un fœtus de sexe féminin et un syndrome de perte de sel à la naissance [48].

- En seconde intention, on peut demander un dosage de la SHBG lorsque la testostéronémie totale est normale, malgré l'hyperandrogénie clinique évidente. Il évalue la portion biodisponible de la testostérone. En effet, la SHBG lie la testostérone la rendant inactive. Elle est sécrétée par le foie et sa production est dépendante de nombreux facteurs. Elle est, par exemple, diminuée en cas d'obésité, d'hyperinsulinisme ou d'hypothyroïdie et augmentée en cas

d'hyperthyroïdie, de traitement estrogénique ou de cirrhose. Le dosage se fait dans un laboratoire spécialisé.

- Le dosage de la delta-4 androstènedione, produite également par l'ovaire et la surrénale, peut être réalisé dans un laboratoire spécialisé ayant établi des valeurs fiables de référence. Elle peut être élevée isolément sans augmentation de la testostéronémie totale en cas de SOPMK.

- Le dosage du SDHEA permet d'explorer la production surrénalienne d'androgènes mais sans orientation diagnostique certaine. Il est fortement augmenté en cas de tumeurs surrénaliennes (> 600 mg/dL [49] ou > 16 mmol/L) mais la testostéronémie totale est également élevée dans ce cas. Il peut être par ailleurs un bon outil de recherche de prise de corticoïdes qui auraient pu fausser les résultats des dosages sanguins (le taux de SDHEA est alors effondré).

- En cas de suspicion d'un syndrome d'hypercorticisme (syndrome de Cushing), et devant une hyperandrogénie clinique importante sans élévation franche des androgènes circulants, on réalise l'un et/ou l'autre des examens suivants [50] :

- 2 à 3 mesures du cortisol libre urinaire des 24 heures avec créatininurie ;

- un freinage minute (dexaméthasone 1 mg per os à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin, et/ou du cortisol salivaire avec envoi dans un laboratoire spécialisé) ;

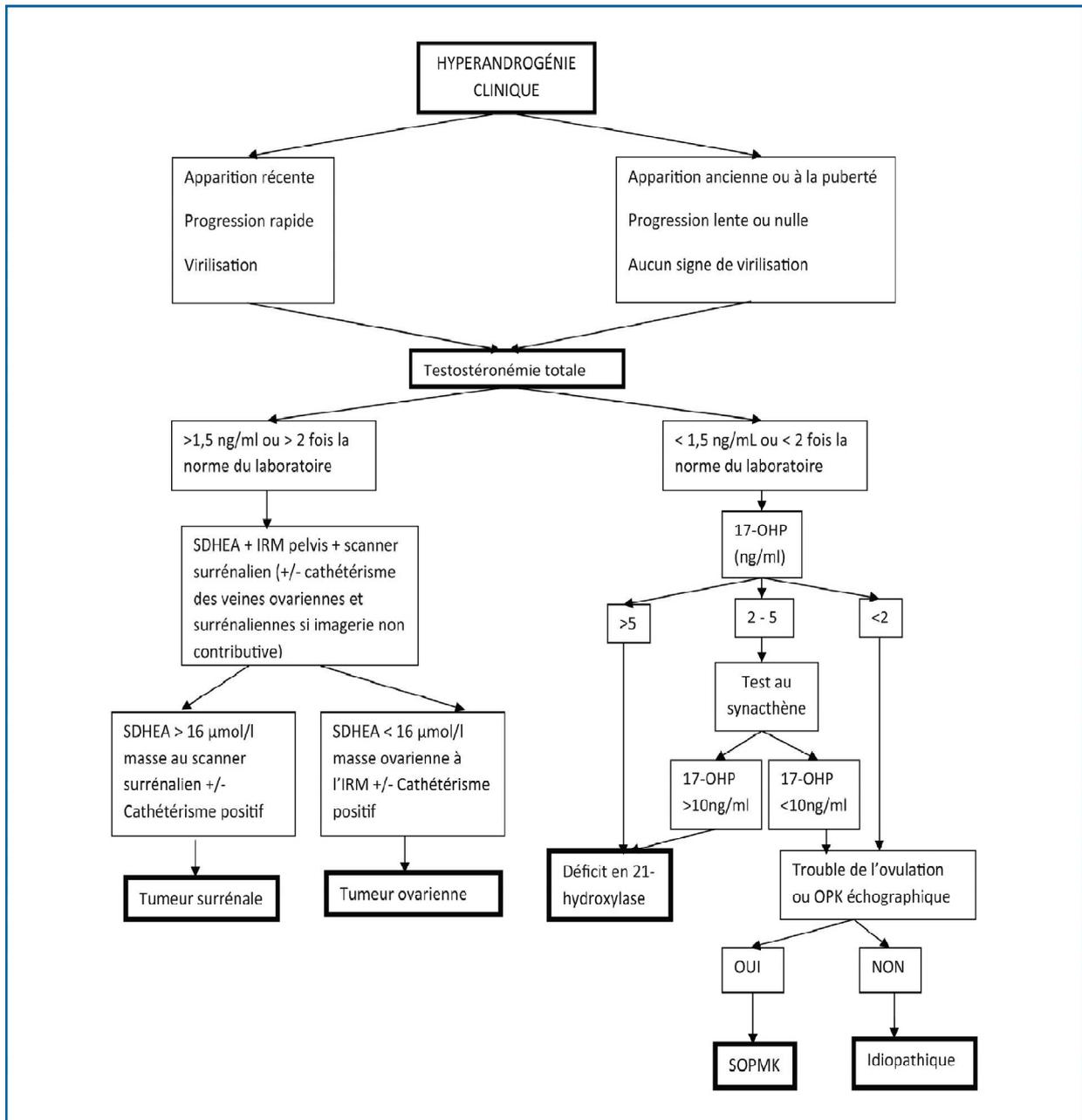
- 2 à 3 mesures du cortisol salivaire nocturne (classiquement à 24 heures) avec envoi dans un laboratoire spécialisé.

- La prolactinémie doit être mesurée devant tout trouble du cycle menstruel, la pose d'un cathéter 20 minutes avant le prélèvement n'est plus nécessaire.

- Les autres dosages urinaires (17 cétostéroïdes, glucuronides du 3 $\alpha$  androstènediol) n'ont plus leur place dans le bilan d'une hyperandrogénie.

## **2- Imagerie**

En cas d'anomalies faisant suspecter une origine tumorale, une échographie pelvienne, une imagerie par résonance magnétique (IRM) du pelvis et un scanner des surrénales sont indispensables pour rechercher une masse ovarienne ou surrénalienne. En cas d'absence d'anomalie à l'imagerie, un cathétérisme simultané des veines ovariennes, surrénaliennes et d'une veine périphérique est parfois proposé pour différencier une tumeur ovarienne ou surrénalienne d'une hyperthécose, mais il est de moins en moins réalisé au vu des progrès de l'imagerie. Dans le cas de symptômes moins francs, d'apparition à l'adolescence et d'évolution lente ou nulle, une échographie pelvienne en début de phase folliculaire suffit pour permettre un compte des follicules antraux à la recherche d'un SOPMK. Une proposition d'arbre d'orientation étiologique est présentée sur la figure 8.



**Figure 8 :** Orientation étiologique devant une hyperandrogénie [49]

## **IV- RECOMMANDATIONS POUR L'EXPLORATION DES HYPERANDROGENIES**

### **1. Principal androgène pour l'exploration des hyperandrogénies de la femme**

Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention il est le principal androgène actif circulant. Bien qu'il soit recommandé de mesurer la testostérone en phase folliculaire précoce, les variations de sa concentration sont peu significatives au cours du cycle menstruel de la femme.

Le dosage de la testostérone est essentiel au diagnostic des tumeurs androgénosécrétantes.

### **2. Méthodes de dosage de la testostérone**

La méthode de dosage radio-immunologique après traitement préalable de l'échantillon (extraction ou extraction + chromatographie) est la méthode recommandée dans l'attente d'une plus large expérience de l'utilisation de la spectrométrie de masse (MS).

#### **2.1. Immunodosages**

Les androgènes sont des stéroïdes de masse molaire faible (voisine de 300 g/mol) que l'on peut doser par des méthodes dites « par compétition ».

##### **✓ Principe :**

Le principe est de mettre en compétition le stéroïde à doser en quantité variable et le stéroïde marqué en quantité définie, vis-à-vis d'un nombre limité de sites anticorps présent en quantité définie.

A l'équilibre, la séparation du stéroïde libre (fraction F) du stéroïde lié à l'anticorps (fraction B) puis la mesure du signal délivré par la fraction B permettent de quantifier la réaction (stéroïde-anticorps) [51]. Dans ce type de méthode, plus le stéroïde à doser est en quantité importante, moins il y a de stéroïde marqué lié à l'anticorps. Les courbes d'étalonnage, qui représentent le signal délivré par la fraction de stéroïde lié à l'anticorps en fonction de la concentration de stéroïde à doser sont donc décroissantes.

✓ Marqueurs utilisés :

Les principaux marqueurs utilisés sont :

- les marqueurs radioactifs (iode 125 et tritium) ;
- les marqueurs enzymatiques (HRP et PAL) ;
- les marqueurs fluorescents (ombelliférone, chélates d'europlum) ;
- les marqueurs chimiluminescents (luminol, esters d'acridinium, dioxétanes).

### **2.1.1. Immunodosages de testostérone et de $\Delta 4$ -androstènedione**

Il y a deux approches différentes pour les immunodosages de T et de  $\Delta 4$  : les immunodosages « directs » et les immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon biologique.

#### **a- Les immunodosages « directs »**

L'immunodosage est effectué directement sur le plasma ou le sérum du patient, le plus souvent sur un automate d'immuno-analyse (avec marqueurs non radioactifs) ou à l'aide de kits (avec marqueurs radioactifs).

- Avantages des immunodosages « directs » : Les avantages des immunodosages « directs » sont leur praticabilité (facilité de mise en oeuvre, volume d'échantillon nécessaire faible, durée du dosage courte, risque d'erreur humaine faible. . .) et leur précision (bonne reproductibilité intra et interséries).

- Inconvénients des immunodosages « directs » : Leurs inconvénients sont liés à l'absence de traitement préalable de l'échantillon biologique, donc à la présence possible d'interférences et effets de matrice, et ce malgré la bonne spécificité des anticorps utilisés.

Ces effets qui sont à l'origine d'erreurs par excès, voire par défaut, sont surtout observés lorsque les concentrations de stéroïdes à doser sont faibles, ce qui est le cas pour le dosage de testostérone chez la femme [52,53].

### **b- Les immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon biologique**

Avant l'immunodosage, une extraction du stéroïde par un solvant organique permet d'éliminer une grande partie de la matrice et tout particulièrement les protéines de transport (albumine et SHBG).

Après l'extraction, une purification de l'extrait par chromatographie (célite, HPLC, Séphadex LH20) permet d'éliminer les stéroïdes susceptibles d'interférer dans la réaction immunologique en raison de leur analogie de structure avec le stéroïde à doser et d'une spécificité de l'anticorps insuffisante (ex : la 5 $\alpha$ -DHT, la  $\Delta$ 4 et le  $\Delta$ 5-androstènediol pour le dosage de testostérone).

- Avantages des immunodosages avec traitement préalable : Les avantages des immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon biologique sont donc leur grande spécificité.

Les valeurs trouvées sont donc très proches des valeurs « vraies », comme en témoignent les bonnes corrélations entre ces valeurs et celles obtenues par MS.

-Inconvénients des immunodosages avec traitement préalable : Les inconvénients de ces méthodes sont leur manque de praticabilité (méthodes manuelles, de durée longue, réalisées dans des laboratoires spécialisés le plus souvent des laboratoires de radioéléments).

En résumé, les immunodosages directs de la T et de la  $\Delta 4$  (le plus souvent automatisés à l'heure actuelle) sont en général fiables. Cependant, il faut être vigilant lors de l'interprétation du résultat car les valeurs de références peuvent varier d'une méthode à une autre, donc d'un laboratoire à un autre. Des valeurs discordantes, voire erronées, peuvent parfois être observées en raison d'effets de matrice perturbateurs. Les immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon sont très fiables et présentent une bonne exactitude car les effets de matrice sont absents [54,55, 56].

### **2.1.2. Immunodosage du sulfate de déhydroépiandrostérone**

La DHAS étant un androgène hydrosoluble présent en quantité importante dans le plasma humain (de l'ordre de 6  $\mu\text{mol/L}$  chez une patiente jeune), l'immunodosage est effectué directement sur le plasma avec ou sans dilution selon la méthode utilisée (radio-immunodosage, immunodosage avec marqueur non radioactif sur automate. . .). Avec des anticorps de bonne spécificité, les interférences avec d'autres stéroïdes sont très peu probables, vu le niveau de concentration de cet androgène [57].

## 2.2. Dosage des androgènes par spectrométrie de masse

Pour le dosage des androgènes, la méthode de référence a été pendant longtemps la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) [58,59]. Cette méthode de choix permet de quantifier plusieurs androgènes simultanément. Cependant, dans cette technique où les composés à analyser sont injectés en phase gazeuse, la plupart d'entre eux ne sont pas volatils. Une dérivatisation est donc nécessaire pour changer la structure chimique de ces composés et permettre leur passage en phase gazeuse. Les agents dérivatisant couramment utilisés sont : le trimethylsilyl (TMS), le butyldimethylsilyl ether (BDMS), l'heptafluorobutyric ether (HFB) ou l'hydroxylamine [60,61].

Cette méthode, qui permet d'obtenir des valeurs proches des valeurs « vraies » (non biaisées par des composés interférents), nécessite une longue préparation (extraction, dérivatisation) ainsi qu'un volume important d'échantillon à doser. Elle est donc assez lourde à utiliser en pratique courante.

Depuis quelques années, la chromatographie en phase liquide couplée à la MS en tandem (LC-MS/MS) a largement concurrencé la GC-MS. C'est l'apparition des sources d'ionisation à pression atmosphérique (APCI) et des sources d'ionisation par électrospray (ESI) qui a permis le couplage direct entre la chromatographie liquide et la MS (LC-APCI et LC-ESI respectivement) [62,63, 64]. La LC-MS/MS présente un avantage considérable car la phase éluante étant liquide, la dérivatisation peut être évitée dans la plupart des cas. C'est le cas pour la testostérone qui possède des carbonyles  $\alpha$  et  $\beta$  insaturés s'ionisant facilement sans étape de dérivatisation. En revanche, la 5 $\alpha$ -DHT étant un stéroïde neutre s'ionise difficilement avec les techniques classiques

d'ionisation ESI ou APCI. Une dérivation est donc nécessaire pour obtenir une limite de détection suffisamment basse [65].

Il a été montré qu'en travaillant à très haute pression, beaucoup plus haute qu'en LC classique, les séparations obtenues atteignent des performances inégalées [66,67]. C'est sur cette approche que repose le développement de la technologie de l'ultra performance LC ou UPLC qui respecte les principes de la CLHP classique tout en améliorant la vitesse de l'analyse, ainsi que la sensibilité et la résolution.

En résumé, la MS est la méthode de référence « absolue » pour le dosage des stéroïdes et des androgènes en particulier. C'est une méthode précise, exacte, présentant des limites de détection suffisamment basses pour doser les androgènes présents en général en faible quantité dans les sérums de femmes (ou d'enfants).

Actuellement, la MS (GC-MS ou LC-MS) n'est pas utilisée en pratique courante en raison :

- du coût du matériel (trop élevé pour la plupart des laboratoires);
- d'une compétence particulière requise ;
- d'un manque de praticabilité (« lourdeur » des techniques, dosages en grande série impossible. . .).

Cependant, il semblerait que dans un proche avenir, la LC MS/MS puisse être une méthode applicable en routine et une alternative de choix aux immunodosages dans la mesure où une automatisation est envisageable.

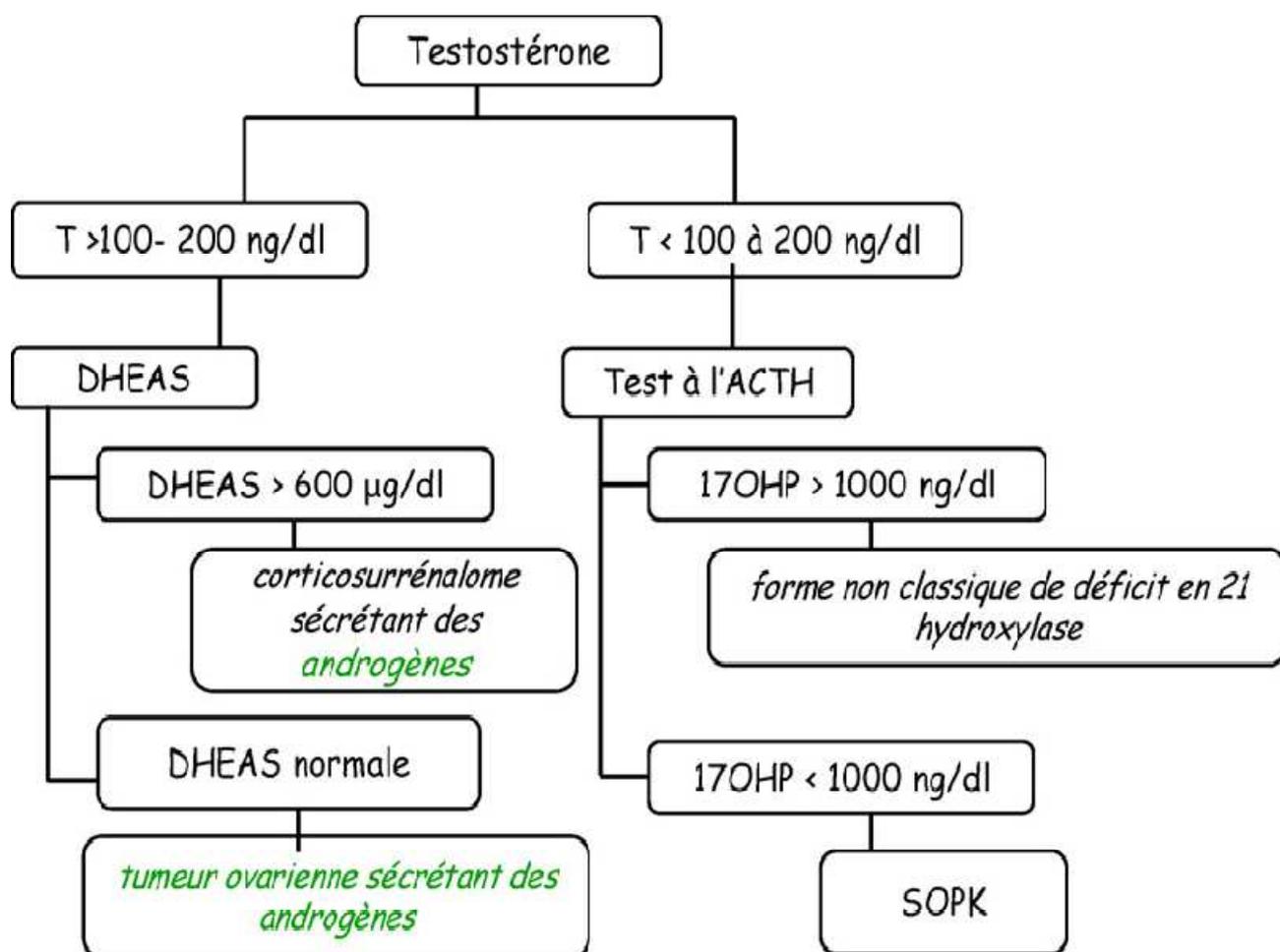
### **3. Démarche diagnostique devant une élévation de testostérone**

Voir l'arbre décisionnel (Figure 9).

Lorsque la testostérone est deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, il est recommandé de prescrire un dosage de DHEAS. La DHEAS est principalement d'origine corticosurrénalienne chez la femme. Ainsi, une concentration de DHEAS supérieure à 600 ug/dl permet de retenir le diagnostic de corticosurrénaïome sécrétant des androgènes (souvent associé à un hypercorticisme) et de demander rapidement un scanner abdominal [68,69]. Si la DHEAS est normale, le diagnostic peut hésiter entre une hyperthécose ovarienne, habituellement associée à un contexte d'insulinorésistance et une tumeur ovarienne sécrétant des androgènes. Dans les deux cas, l'élévation de la testostérone est dépendante de LH et freine sous agoniste de GnRH, estroprogestatif ou cyprotérone acétate [70].

L'élévation de la testostérone est plus rarement associée à une forte élévation de la SHBG qui peut être la conséquence de la prise de médicaments à effet estrogénique (tamoxifène, raloxifène, Op'DDD), ou d'une hyperthyroïdie voire d'une pathologie hépatique en particulier l'hypertension portale avec cirrhose primitive.

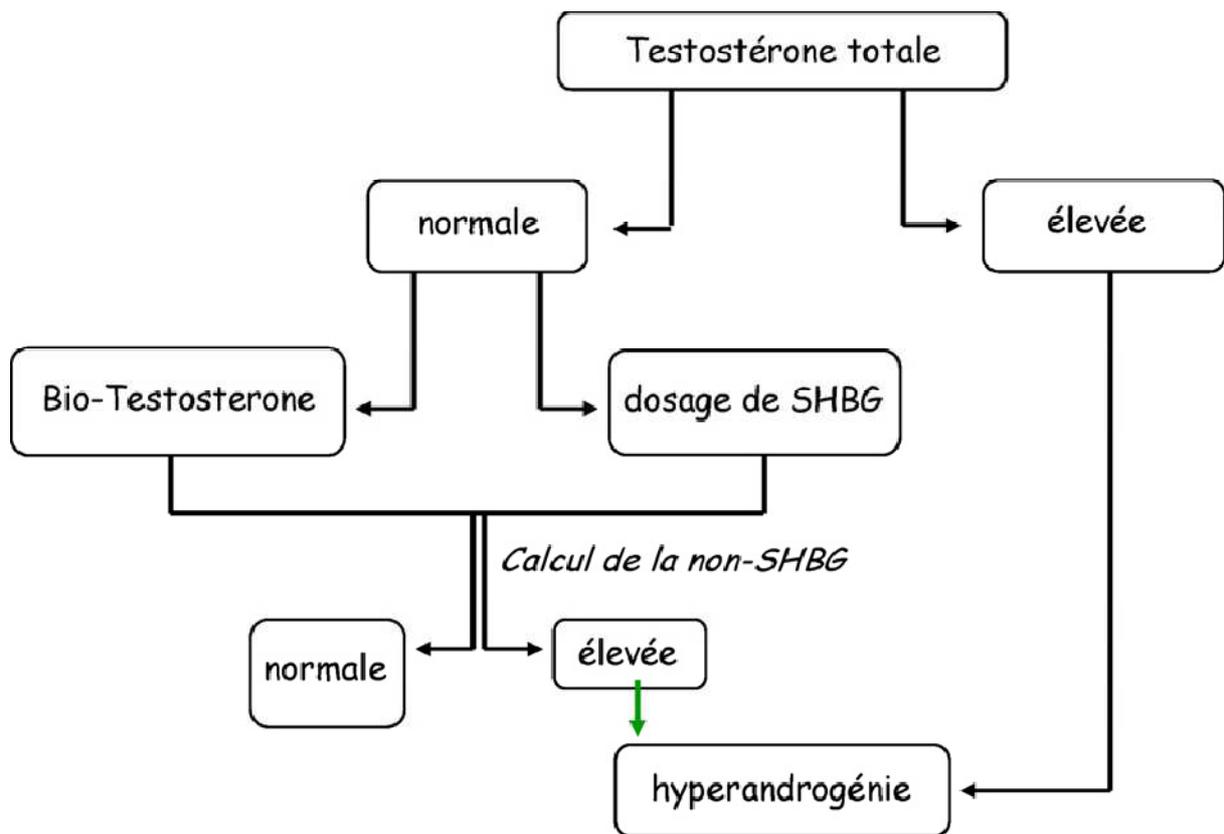
Si la testostérone est simplement au-dessus des valeurs normales, le diagnostic le plus probable est le syndrome des ovaires polykystiques. Mais, une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase doit être recherchée (dosage de la 17OHP).



**Figure 9** : Arbre décisionnel : Conduite à tenir devant une élévation de la testostérone totale [69]

#### 4. Démarche diagnostique devant une concentration normale de testostérone

Un taux de testostérone normal en cas de symptômes évidents d'hyperandrogénie clinique évidente (hirsutisme, acné séborrhéique) doit être interprété avec prudence (Figure 10).



**Figure 10** : Arbre décisionnel devant un taux de testostérone normal [71]

Les conditions du dosage doivent être considérées, en vérifiant la période du cycle en fonction du retour des règles après la date du dosage, l'absence de prise d'hormones thyroïdiennes (ou analogues type Triacana\*) ou de médicaments à effet estrogène qui peuvent augmenter la concentration de la protéine porteuse SHBG (anticonvulsivants de type Dépakine\*) [71].

En cas de doute pour un SOPK (cycles irréguliers avec hirsutisme sévère), il est recommandé de refaire le dosage ou de choisir un dosage optionnel.

Dosages optionnels :

➤ SHBG est habituellement diminuée en cas de surpoids, de syndrome métabolique ou dans un contexte familial de diabète. Elle permet de corriger l'interprétation de la testostérone totale et permet le calcul de la testostérone libre et biodisponible (non liée à la SHBG) ;

➤  $\Delta$ 4-androstenedione n'a pas fait l'objet d'une étude comparative avec la testostérone, mais les dissociations existent, avec élévation isolée de la  $\Delta$ 4-androstenedione sans élévation de la testostérone notamment en cas de baisse de la SHBG ;

➤ 17OHP pour ne pas méconnaître une forme non classique de déficit en 21 hydroxylase (voir Figure 9).



*Chapitre IV :*  
*TRAITEMENTS DES*  
*HYPERANDROGENIES*



Il est nécessaire de bien informer la patiente du fait qu'il s'agit d'un traitement long, que les effets ne seront visibles qu'après quelques mois et qu'un suivi spécialisé est recommandé [3]. De plus, tous ces traitements anti-androgéniques ne sont possibles qu'en l'absence de désir de grossesse

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.

Des traitements cosmétiques et dermatologiques doivent par ailleurs être associés pour supprimer le poil ancien, et l'acné si elle existe.

## **I- THERAPEUTIQUES HORMONALES**

### **1- Les oestroprogestatifs**

#### **1-1- Mode d'action :**

En présence d'hyperandrogénie modérée et surtout en cas d'acné, en l'absence de contre indications et, en particulier, de facteurs de risque personnels et familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, une pilule estroprogestative peut être proposée, parfois en association à un traitement anti-androgénique. En effet, par leur action antigonadotrope, les estroprogestatifs freinent la sécrétion des androgènes ovariens dépendante de la LH.

Par ailleurs, en augmentant la SHBG lorsqu'ils sont administrés per os, les estrogènes baissent le taux de testostérone biodisponible.

### **1-2- Prise en charge :**

En première intention, une pilule contenant du levonorgestrel, progestatif de 2<sup>ème</sup> génération, peut être prescrite. Néanmoins, ces progestatifs sont assez androgéniques et peuvent, chez certaines patientes, limiter l'action bénéfique de la pilule sur l'hyperandrogénie. En cas d'échec après trois mois de traitement, et après information de la patiente, les pilules contenant un progestatif non androgénique de 3<sup>ème</sup> génération, comme le gestodène, le désogestrel ou le norgestimate ou un progestatif anti-androgénique comme l'acétate de chlormadinone, la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone sont intéressantes à proposer [3]. Il faut noter que seules deux associations estroprogestatives (OP) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'acné, il s'agit de Triafémi\* et de TriCilest\*, pilules triphasiques contenant du norgestimate (classé en progestatif de 3<sup>ème</sup> génération et qui aurait selon certains auteurs une action anti-androgénique modérée) [72]. L'étude de la Cochrane en 2012 a bien démontré une efficacité importante des estroprogestatifs contenant de l'éthinylestradiol sur l'acné mais il est difficile de mettre en évidence une association estroprogestative plus efficace qu'une autre au vu du nombre limité d'études comparatives valables [73].

En pratique, du fait de leur bonne tolérance, en l'absence de contre indication, les OP sont le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée.

## **2- Antiandrogènes**

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

Les principales molécules susceptibles d'empêcher la liaison des androgènes à leur récepteur sont : l'acétate de cyprotérone, la spironolactone et le flutamide.

#### **2-1-1- Acétate de cyprotérone**

##### **a- Mode d'action**

Le CPA (Androcur\*), est un progestatif de synthèse au très fort pouvoir anti-gonadotrope et anti-androgène. Son effet est double. D'une part, il possède une action centrale en freinant la sécrétion de la FSH et de la LH, bloquant ainsi les fonctions endocrine et exocrine ovariennes. D'autre part, au niveau périphérique, il empêche la liaison de la DHT à son récepteur et freine l'action des enzymes surrénaliennes impliquées dans la stéroïdogénèse.

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 n'est pas disponible aux États-Unis, ce qui explique le faible nombre d'études [74].

##### **b- Prise en charge**

L'utilisation de CPA seul, sans estrogènes, ne modifie pas les paramètres métaboliques ni les facteurs de la coagulation mais néanmoins expose à des signes désagréables de carence estrogénique à court terme et à un risque osseux à long terme, qui justifie en l'absence de contre indication l'association systématique de ce traitement à un estrogène, le plus souvent, du fait de l'hyperinsulinisme associée, on préfère le 17 $\beta$ -estradiol à l'EE. Le schéma

classique d'administration est de 50 mg par jour d'Androcur\* (1 cp) associé à du 17  $\beta$ -oestradiol per os (par exemple Provames\* 2 mg) ou, en cas de risque métabolique ou vasculaire, en gel ou en patch (1 à 2 mg/j) pendant 20 jours sur 28, correspondant à un schéma de type freinage-substitution.

Cette association est antigonadotrope et donc contraceptive dès le premier mois de prise même si, d'après les mentions légales, l'action contraceptive n'existe qu'à partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement. Les patientes devront être informées du risque d'oligoménorrhée voire d'aménorrhée sous-acétate de cyprotérone. Une surveillance du bilan hépatique et glucido-lipidique est nécessaire bien que les effets secondaires métaboliques soient très rares.

## **2-1-2- La spironolactone**

### **a- Mode d'action**

La spironolactone est largement utilisée comme antihypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone. Cette molécule possède aussi des effets anti-androgéniques [75,76].

La première utilisation de la spironolactone dans le traitement de l'hirsutisme date de 1978. Elle est beaucoup utilisée dans cette indication aux États-Unis, alors qu'en France, elle est beaucoup moins prescrite d'autant plus que ce traitement n'a pas d'AMM dans cette indication. Ses effets anti-androgéniques sont multiples : inhibition de la production ovarienne et surrénalienne des androgènes, blocage des récepteurs aux androgènes, élévation de la SHBG, élévation de la clairance de la testostérone et inhibition de l'activité 5 $\alpha$ -réductase.

### **b- Prise en charge**

La spironolactone est prescrite à la dose de 150 mg/j (de 100 à 300 mg/j) en continu et son effet est notable dès le troisième mois d'utilisation. Avec ce traitement, il est nécessaire de surveiller l'ionogramme sanguin (risque d'hyperkaliémie) et la fonction rénale [78]. De plus, il est préférable d'associer un progestatif ou un estroprogestatif car la spironolactone est à l'origine de troubles du cycle et n'a pas d'effet contraceptif.

Ce traitement, sous couvert d'une contraception, est donc efficace et peut être intéressant notamment chez les patientes hypertendues. Il pourra être proposé en deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre indication de la contraception OP ou du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère.

## **2-1-3- Le flutamide**

### **a- Mode d'action**

Le flutamide [75] est un anti-androgène non stéroïdien dont le mécanisme d'action est multiple : blocage du récepteur aux androgènes, interférence avec la captation cellulaire de la testostérone et de la DHT, activation du métabolisme des androgènes en métabolites inactifs. Contrairement à la spironolactone, le flutamide bloque les récepteurs aux androgènes sans interagir avec les récepteurs aux estrogènes, aux glucocorticoïdes et à la progestérone.

### **b- Prise en charge**

Le flutamide est largement utilisé pour ses propriétés anti-androgéniques dans le traitement du cancer de la prostate, mais n'a pas non plus l'AMM en France pour le traitement de l'hyperandrogénie chez la femme. Son utilisation est également limitée en raison de son hépatotoxicité.

## **2-2- AntiAndrogènes par inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase**

### **2-2-1- Finastéride**

#### **a- Mode d'emploi**

Le finastéride est un inhibiteur de l'activité 5 $\alpha$ -réductase de type 2 qui empêche donc la conversion périphérique de la testostérone en DHT [75].

#### **b- Prise en charge**

Le finastéride est utilisé depuis 1992 dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il est commercialisé en France sous le nom de Chibroproscar\* ou de Propécia\* et n'est pas, d'après l'AMM, indiqué chez la femme. Il a l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires mais est très tératogène (risque de féminisation d'un fœtus masculin), d'où la nécessité d'une contraception efficace associée, et semble moins actif que les anti-androgènes [78]. Il n'est donc quasiment jamais prescrit chez la femme avec hyperandrogénie.

## **II- TRAITEMENT DE L'ACNE**

Conjointement avec les dermatologues, un traitement spécifique de l'acné peut être associé, à type de topiques locaux devant une acné modérément inflammatoire (peroxyde de benzoyle, . . .), d'antibiothérapie générale (cyclines) ou d'isotrétinoïne (Roaccutane\*) en cas d'acné plus sévère.

L'utilisation de cette dernière impose la co-prescription d'une contraception efficace en raison du risque tératogène majeur de cette molécule.

### **III- TRAITEMENT ESTHETIQUE**

Il est dans tous les cas nécessaire d'accompagner les traitements anti-androgènes de mesures cosmétiques à type de décoloration ou d'épilation. En effet, les anti-androgènes ne permettent qu'une repousse plus lente et moins dense des poils mais pas la chute des poils existants. L'épilation au laser, réalisée par des médecins spécialisés, permet l'élimination définitive du follicule pileux mais son prix en limite encore l'utilisation. Une prise en charge peut parfois être possible dans des cas d'hirsutisme très invalidants, résistant aux traitements classiques. Le rasage doit absolument être évité.

#### **1- Epilation électrique**

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 fastidieux, douloureux, coûteux. Il est donc réservé habituellement au traitement de l'hirsutisme du visage.

Depuis 1995, se développe le traitement par photothermolyse (laser alexandrite, neodymium : yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG), et lasers ruby ou d'autres sources type IPL) où l'énergie suit le poil pigmenté et détruit les cellules papillaires du derme. L'utilisation de ce type de laser est contre indiquée sur les peaux noires du fait du risque de brûlures cutanées, et 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.

## **2- Eflornithine**

L'eflornithine (Vaniqa®) est disponible depuis 2001 et plus récemment en Europe et en France. 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. La posologie est d'une application faciale deux fois par jour. L'effet sur réduction de la croissance du poil semble maximal en huit à 24 semaines. Deux études randomisées, multicentriques, en double insu contre placebo, chez 596 femmes ont montré une amélioration significative de l'hirsutisme chez 58% des femmes dans le groupe traité contre 34% dans le groupe placebo [79]. Ce traitement n'enlève pas les poils existants mais ralentit et prévient la repousse. L'effet est observable après deux mois d'utilisation mais est réversible à l'arrêt du traitement, au bout de deux mois en général. Les effets secondaires sont modérés (irritation, érythème. . .) et rares (10% des cas). Il peut être utilisé comme traitement d'appoint entre les séances d'épilation électrique ou de laser [80,81]. Néanmoins, son intérêt, à la vue de son coût et de son efficacité réversible à l'arrêt, reste discuté.

## **IV- TRAITEMENTS ETIOLOGIQUES SPECIFIQUES**

Le premier traitement est, bien sûr, celui de la cause. La prise en charge de la tumeur, qu'elle soit surrénalienne ou ovarienne passe le plus souvent par la chirurgie d'exérèse. Par contre, un hirsutisme résiduel peut persister après la cure chirurgicale de la tumeur et nécessiter un traitement médical et esthétique complémentaire.

### **1- tumeurs surrenaliennes**

Leur traitement est à la fois chirurgical et médical. Le traitement chirurgical est indiqué chaque fois que la tumeur est bien limitée, même s'il existe des métastases. Un traitement médical par le mitotane (OP'DDD) sera instauré dans tous les cas, cette molécule ayant une action inhibitrice de la biosynthèse surrenalienne et un effet antimitotique spécifique sur le tissu surrenalien.

### **2- Tumeurs ovariennes**

L'ablation chirurgicale par coelioscopie ou par la paratomie ne se discute pratiquement jamais. Le type de chirurgie dépend de l'âge de la patiente, de l'agressivité de la tumeur (fonction de sa taille et de son étendue d'après la classification de FIGO). Chez la femme ménopausée, la chirurgie avec ovariectomie bilatérale est souvent préférée alors que la chirurgie est plutôt unilatérale chez la femme en période d'activité génitale avec désir de procréation [82]. Cependant, en cas de tumeurs volumineuses étendues, la chirurgie radicale bilatérale ne se discute pas chez la femme jeune.

Un traitement complémentaire antiandrogénique par l'acétate de cyprotérone permet d'accélérer la disparition de l'hirsutisme résiduel

### **3- Déficit en 21hydroxylase**

Le traitement de l'hirsutisme d'un bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive consiste en la prescription d'anti-androgènes détaillés ci-dessus (CPA selon le schéma habituel [83]).

Le recours systématique à la corticothérapie au long cours est à ce jour très controversé [84]. Il est admis qu'elle n'est nécessaire qu'en cas d'hyperplasie

surrénale constatée au scanner et/ou de désir de grossesse. Dans ce cas, de l'hydrocortisone est prescrite [85] ou de petites doses de dexaméthasone en prise vespérale (0,25 mg/j le plus souvent). En effet, ce traitement est responsable au long cours d'ostéoporose et de troubles métaboliques [86].

S'il existe un souhait de grossesse, le freinage par la dexaméthasone est utile afin de réduire les éventuelles conséquences de l'hyperandrogénie surrénalienne sur la maturation folliculaire et pour éviter l'effet progestatif qu'exerce sur la glaire l'élévation chronique de la 17-OHP et de la progestérone d'origine surrénalienne.

#### **4- Ovaires polykystiques**

##### **4-1- Prise en charge de l'hyperandrogénie liée au SOPMK**

###### **4-1-1-Traitements antiandrogéniques, cosmétiques et dermatologiques (détailler précédemment)**

➤ Le choix de l'hormonothérapie dépendra de l'intensité des symptômes d'hyperandrogénie :

- Le traitement de première intention d'une hyperandrogénie minime à modérée est l'administration de contraceptifs estroprogestatifs

- Lorsqu'il s'agit d'une hyperandrogénie plus sévère, il convient d'utiliser spécifiquement des traitements antiandrogènes. L'acétate de cyprotérone est le principal traitement antiandrogène utilisé en France en cas d'hirsutisme avéré [87], la spironolactone (surtout utilisée aux Etats-Unis pour son action antiandrogène), le flutamide et le finastéride n'ont pas l'AMM en France en tant que traitement antiandrogène chez la femme.

➤ Les méthodes d'épilation électrique ou au laser sont à recommander, car elles permettent d'éliminer définitivement le follicule

pilosébacé. L'éflornithine est le premier topique ralentissant la croissance du poil. Son utilisation se limite au visage et s'envisage surtout en association avec une méthode épilatoire [88].

➤ Les traitements anti acnéiques classiques sont également une arme thérapeutiques utile en utilisant soit un traitement local, soit une antibiothérapie générale, ou le recours à l'isotrétinoïde dans les formes les plus sévères

#### **4-1-2- Prise en charge de l'anovulation liée au SOPMK**

On ne peut plus maintenant envisager l'induction de l'ovulation sans évoquer la réduction associée de l'insulinoresistance, notamment en raison des pathologies obstétricales qu'elle peut engendrer (fausses couches spontanées, diabète gestationnel, pathologies vasculoplacentaires...). La seule prévention efficace repose donc sur l'amaigrissement préalable lorsque la patiente est en surpoids.

Lorsqu'on cherche à induire l'ovulation chez une patiente ayant un SOPMK, il faut utiliser une dose de FSH qui soit suffisante pour être au-dessus du seuil de réponse et vaincre les effets anti-FSH locaux, mais qui ne doit pas être trop élevée afin d'éviter l'hyperstimulation ovarienne ou les grossesses multiples.

Le bilan d'infertilité du couple est un préalable indispensable pour éliminer une autre étiologie d'infertilité associée (masculine ou tubaire) qui modifierait la prise en charge du couple en imposant d'emblée le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) : inséminations intra-utérines (IIU) ou fécondation in vitro (FIV), avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

La prise en charge de l'anovulation chez une patiente atteinte d'un SOPMK suit une stratégie bien codifiée depuis la conférence de consensus de Thessaloniki publiée en 2008 [89].

#### **a- Le citrate de clomifène**

Le citrate de clomifène (CC) est l'inducteur d'ovulation à utiliser en première intention. Le CC (Clomid\*; Pergotime\*) est un modulateur spécifique du récepteur à l'estradiol de la première génération (SERM) et fait donc partie de la même classe thérapeutique que le tamoxifène et le raloxifène. Il inhibe la fixation des estrogènes à leur récepteur hypothalamohypophysaire et perturbe le rétrocontrôle négatif exercé par ce dernier sur la sécrétion de gonadotrophines, rétablissant artificiellement la fenêtre intercyclique de FSH ce qui a pour effet de stimuler l'ovulation [90,91].

Mais il peut aussi entraîner un effet antiestrogénique néfaste sur l'endomètre et la glaire. Il s'administre en brève séquence de 5 jours initiée entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> jour du cycle. La posologie est augmentée par paliers progressifs de 50 mg/j, en commençant prudemment sur le premier cycle à 1 comprimé de 50 mg par jour, afin de déterminer le seuil de sensibilité propre à chaque patiente.

Un monitoring échographique de l'ovulation indiquant le nombre et la taille des follicules dominants ainsi que l'épaisseur endométriale est fortement recommandée, au moins lors du premier cycle de traitement afin d'éviter le risque de survenue de grossesse multiple (7 à 13%) [92,93]. Le taux cumulatif de grossesses à 6 mois sous citrate de clomifène approche celui des femmes normales [94].

La résistance au citrate de clomifène demeure un concept flou et mal expliqué. Elle peut être définie par l'absence de réponse à la posologie de 150 mg par jour pendant 5 jours. La résistance au traitement n'est pas liée à un défaut de réponse hypothalamohypophysaire, mais reflète, au contraire, une résistance ovarienne à la FSH endogène et probablement une anomalie plus importante de la folliculogénèse.

En cas d'échec du citrate de clomifène, deux situations sont envisageables [89] :

- soit le recours aux gonadotrophines injectables;
- soit le « drilling » ovarien

### **b- Les gonadotrophines**

Le recours aux gonadotrophines (superovulation) devrait être envisagé en deuxième intention à titre de traitement de l'infertilité chez les femmes qui n'ovulent pas et qui sont atteintes du syndrome des ovaires polykystiques en choisissant un protocole adapté type « step up low dose » (démarrage à dose faible, 50 ou 75 unités, et augmentation très progressive si nécessaire par paliers successifs de 25 ou 37,5 unités).

Ces protocoles d'induction simple de l'ovulation peuvent éventuellement être secondairement couplés à des inséminations intra-utérines.

### **c- « drilling » ovarien**

Le but du « drilling » ovarien est d'obtenir la récupération d'ovulations spontanées ou au moins une meilleure sensibilité aux traitements inducteurs. Cette technique chirurgicale consiste en la réalisation de 5 à 10 perforations par

ovaire à l'aide d'une sonde bipolaire de 40 W [95]. Elle peut être réalisée par coelioscopie, voire par fertioscopie.

Les avantages et inconvénients de chacune de ces deux stratégies (gonadotrophines/ « drilling » ovarien) sont énumérés dans le tableau VI

**Tableau VI :** Avantages et inconvénients comparés des inductions d'ovulation par gonadotrophines et du drilling ovarien après échec du citrate de clomifène dans le SOPMK [89]

	<b>Gonadotrophines Protocole « step up low dose »</b>	<b>Drilling ovarien</b>
Avantages	-Efficacité -Pas de chirurgie	- Pas de risque d'hyperstimulation - Faible risque de grossesse multiple - Bilan anatomique pelvien per opératoire
Inconvénients	- Risque d'hyperstimulation ovarienne - Risque de grossesse multiple - Monitoring rapproché et rigoureux	- Efficacité modérée (< 50 %) -Nécessité d'adjoindre un traitement inducteur en cas d'échec -Opérateur entraîné -Risque « chirurgical » et anesthésique

#### **d- Les inhibiteurs de l'aromatase**

Les inhibiteurs de l'aromatase (ex. : létrozole – Femara) se sont aussi révélés efficaces chez les femmes ayant une résistance aux gonadotrophines. Toute fois, ces médicaments n'ont pas encore été approuvés par Santé Canada pour cette indication [91].

### **e- La FIV**

Le recours à la FIV peut être envisagé en troisième intention après échec de l'une ou l'autre de ces méthodes (absence de grossesse après 6 cycles ou difficultés majeures lors des protocoles d'induction d'ovulation). En revanche, le SOPMK reste un des facteurs de risque les plus importants de syndrome d'hyperstimulation ovarienne [96]. Cette donnée capitale impose une prudence particulière lors du choix et du monitoring des protocoles de stimulation ovarienne en vue de FIV chez ces patientes [97].

### **4-2- Prise en charge du risque métabolique associé au SOPMK**

La prise en charge de l'insulinorésistance associée au SOPMK permet de limiter l'effet amplificateur de l'hyperinsulinisme sur la sécrétion des androgènes ovariens, et donc en théorie d'améliorer les signes d'hyper androgénie et l'anovulation/ dysovulation.

#### **4-2-1- Règles hygiéno-diététiques**

L'éducation des patientes est primordiale pour éviter l'apparition d'un syndrome métabolique et de ses risques à moyen et long terme. Il faut sensibiliser les patientes le plus tôt possible aux complications métaboliques du SOPMK en les encourageant à respecter des règles hygiéno-diététiques [98]. Cela suppose une prise en charge globale avec mise en place d'un régime alimentaire équilibré couplé à une activité physique régulière et éviction d'autres facteurs de risque comme le tabagisme.

#### **4-2-2- Agents insulinosensibilisants**

Il s'agit essentiellement de la metformine , bien que ce produit n'ait pas l'AMM chez les sujets non diabétiques en France. Cet antidiabétique de la famille des biguanides a l'avantage, de par son action insulinosensibilisante, de ne jamais provoquer d'hypoglycémies. Son bénéfice en termes d'augmentation de réponse aux traitements et de diminution du risque de fausse couche spontanée reste controversé [99, 100].

Ainsi, l'analyse de la littérature indique que la prescription de metformine ne se justifie chez les patientes ayant un SOPMK que dans deux situations [89, 101] :

- en cas de diabète de type 2 avéré ;
- en cas de perturbations du bilan glucidique (hors diabète) si et seulement si l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### **5- Hyperthécose**

Le traitement repose également sur la freination ovarienne par un traitement antigonadotrope. L'acétate de cyprotérone s'avère plus efficace que les estroprogestatifs, souvent insuffisants.

En cas de désir de grossesse, une induction de l'ovulation peut être obtenue par du citrate de clomifène. En cas d'échec, une résection cunéiforme des ovaires qui permet de réduire la masse ovarienne androgénosécrétante, peut permettre de rétablir parfois transitoirement une ovulation.

#### **6- Hirsutisme idiopathique**

L'acétate de cyprotérone est le traitement de choix, notamment du fait de son action périphérique. Il donne, associé au traitement esthétique, des résultats spectaculaires dans cette indication [102].

**Tableau VII : principales causes d'hyperandrogénie chez la femme, leurs symptômes majeurs et leur prise en charge [82]**

<b>Pathologies</b>	<b>Symptômes</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Traitement</b>
SOPK	-Trouble du cycle -Hyperandrogénie clinique	Critères de Rotterdam (tableau II), après élimination des diagnostics différentiels	-Règles hygiéno-diététiques, -Estroprogestatifs, -Anti-androgènes
Déficit en 21-hydroxylase formes classiques et non classiques	-Trouble du cycle -Hyperandrogénie clinique	17-OHP > 5 ng/mL en base ou > 10 ng/mL après test au synacthène*	<u>Forme classique :</u> -traitement spécifique <u>Forme non classique :</u> -anti-androgènes -Mesures cosmétiques -Hydrocortisone ou dexaméthasone si désir de grossesse
Tumeurs ovariennes	Virilisation rapide et récente	-Testostérone >1,5 ng/mL -Masse ovarienne à l'IRM pelvienne -Si imagerie négative, discuter un cathétérisme des veines ovariennes	-Chirurgie et prise en charge spécialisée -Parfois traitements anti-androgéniques complémentaires
Tumeurs surrénaliennes	Virilisation rapide et récente	-Testostérone > 1,5 ng/mL -SDHEA élevé -Masse au scanner ou à l'IRM surrénalienne -Si imagerie négative, discuter un cathétérisme des veines surrénaliennes	-Chirurgie et prise en charge spécialisée -Parfois traitements anti-androgénique complémentaire

Syndrome du Cushing	-Hyperandrogénie clinique -Hypercorticisme : érythrose faciale, répartition facio-tronculaire des graisses, vergetures pourpres de l'abdomen, cheveux fins. . .	-Cortisol libre urinaire et créatinurie des 24 h pour le diagnostic positif Ou test à la dexaméthasone -Ou cortisol salivaire nocturne	Traitement étiologique
Iatrogène	Hyperandrogénie clinique	Prise médicamenteuse	Arrêt de médicament causal si possible
Idiopathique	-Hyperandrogénie clinique -Cycles réguliers	-Dosages androgènes normaux -Pas d'ovaires polymicrokystiques à l'échographie	-Anti-androgènes -Mesures cosmétiques



*Chapitre V :*  
*ASPECTS PARTICULIERS DES*  
*HYPERANDROGENIES*



## **I- HYPERANDROGENIE CHEZ LA JEUNE FILLE EN PERIODE PERIPUBERTAIRE**

Toutes les étiologies sont possibles à cet âge, mais certaines lui sont spécifiques [103].

### **1- Hyperandrogénie physiologique de la puberté**

À l'adolescence, des signes cliniques modérés d'hyperandrogénie (acné dans 21% des cas, hyperséborrhée ou excès de pilosité) sont volontiers associés à des troubles menstruels. De plus, 50% des cycles sont anovulatoires les 2 années après les premières règles. Le plus souvent, ces troubles sont transitoires et sont l'expression clinique d'un défaut de maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, les premières années qui suivent la ménarche. Ces anomalies péripubertaires régressent, avec normalisation des taux plasmatiques des androgènes, notamment après une période d'ovulations régulières, normalisation de la pulsativité de LH, et diminution progressive du volume ovarien. Cependant, ces anomalies cliniques peuvent persister, s'aggraver et révéler l'existence d'une pathologie sous-jacente, la plus fréquente à l'adolescence étant l'hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle, qui concerne 3% des adolescentes et qui est l'étiologie la plus fréquente des hyperandrogénies à cet âge, car retrouvée dans plus de 50% des cas. Il est encore bien difficile de savoir discerner à cette période de la vie le physiologique du pathologique, bien que les anomalies soient plus modérées et que la situation soit le plus souvent réversible durant la puberté normale.

## **2- Hyperandrogénie surrénalienne fonctionnelle ou adrénarche exagérée**

Ce concept est défendu par certains, qui invoquent soit une dysrégulation du cytochrome P450C17 surrénalien, soit une augmentation globale de la stéroïdogénèse surrénalienne. Souvent associée à l'HOF (20 à 55% des cas), elle semble beaucoup plus rarement seule en cause dans l'hyperandrogénie des adolescentes (moins de 5% des cas). Les critères retenus pour le diagnostic diffèrent selon les auteurs (réponse excessive après Synacthène\* des stéroïdes de la voie  $\Delta 4$  ou  $\Delta 5$ ) expliquant probablement la variabilité de la fréquence de l'atteinte dans la littérature.

## **II- HYPERANDROGENIE ET GROSSESSE**

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

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

## **1- Modifications physiologiques du statut androgénique pendant la grossesse**

### **1-1- Androgènes du plasma maternel**

#### **1-1-1-Testostérone**

Dès 15 jours après le pic de LH (luteinizing hormone), la testostérone totale va s'élever significativement puis rester stable. Les taux de testostérone circulante au cours d'une grossesse physiologique varient selon les études entre 100 et 150 ng/dl [104,105]. Ceci est expliqué par l'augmentation concomitante de la sex hormone binding globulin (SHBG) sous l'influence des estrogènes. Son taux se normalise rapidement en post-partum.

Le taux de testostérone libre reste normal jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée (SA), puis s'élève rapidement au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre [106]. Son élévation est secondaire à l'augmentation de sa production dont l'origine n'est pas clairement établie. Certains évoquent l'hypothèse d'une réactivation du corps jaune en fin de grossesse.

L'élévation de la testostérone libre suit la cinétique du cortisol, ce qui soulève l'hypothèse d'une origine surrénalienne. La clairance de la testostérone et sa conversion en dihydrotestostérone sont réduites significativement chez la femme enceinte, participant à cette hausse du taux de testostérone libre.

#### **1-1-2-Autres androgènes**

➤ En fin de grossesse, les taux d'androstènedione s'élèvent jusqu'au pic au moment de l'accouchement, équivalent à 2 à 2,5 fois la norme en dehors de la grossesse [104].

➤ Parallèlement, le taux de SDHEA circulante s'abaisse au long de la grossesse jusqu'au tiers des taux de femme non enceinte. La production de

SDHEA est pourtant multipliée par 2 à terme, mais sa clairance est nettement majorée dès le 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, jusqu'à 8 fois la normale. Son élimination se fait par la voie hépatique, par transformation en 16 $\alpha$ -hydroxy-SDHEA mais aussi par conversion en estrogènes par le placenta.

➤ De plus, le 3 $\alpha$ -17 $\beta$ -androstènediol glucuronide (3 $\alpha$ -diol-G), produit de dégradation de la DHT au niveau du follicule pileux, bon reflet de la disponibilité des androgènes au niveau des organes cibles, est élevé dans le plasma de la femme enceinte. Cela pourrait résulter d'une activité accrue de la 5 $\alpha$ -réductase pendant la grossesse.

### **1-2- Androgènes du plasma fœtal**

Le taux de testostérone plasmatique est nettement supérieur chez le fœtus masculin que chez le fœtus féminin. Cependant, les taux de DHT sont identiques pour les deux sexes.

### **2- Mécanismes protecteurs contre la virilisation maternelle et fœtale**

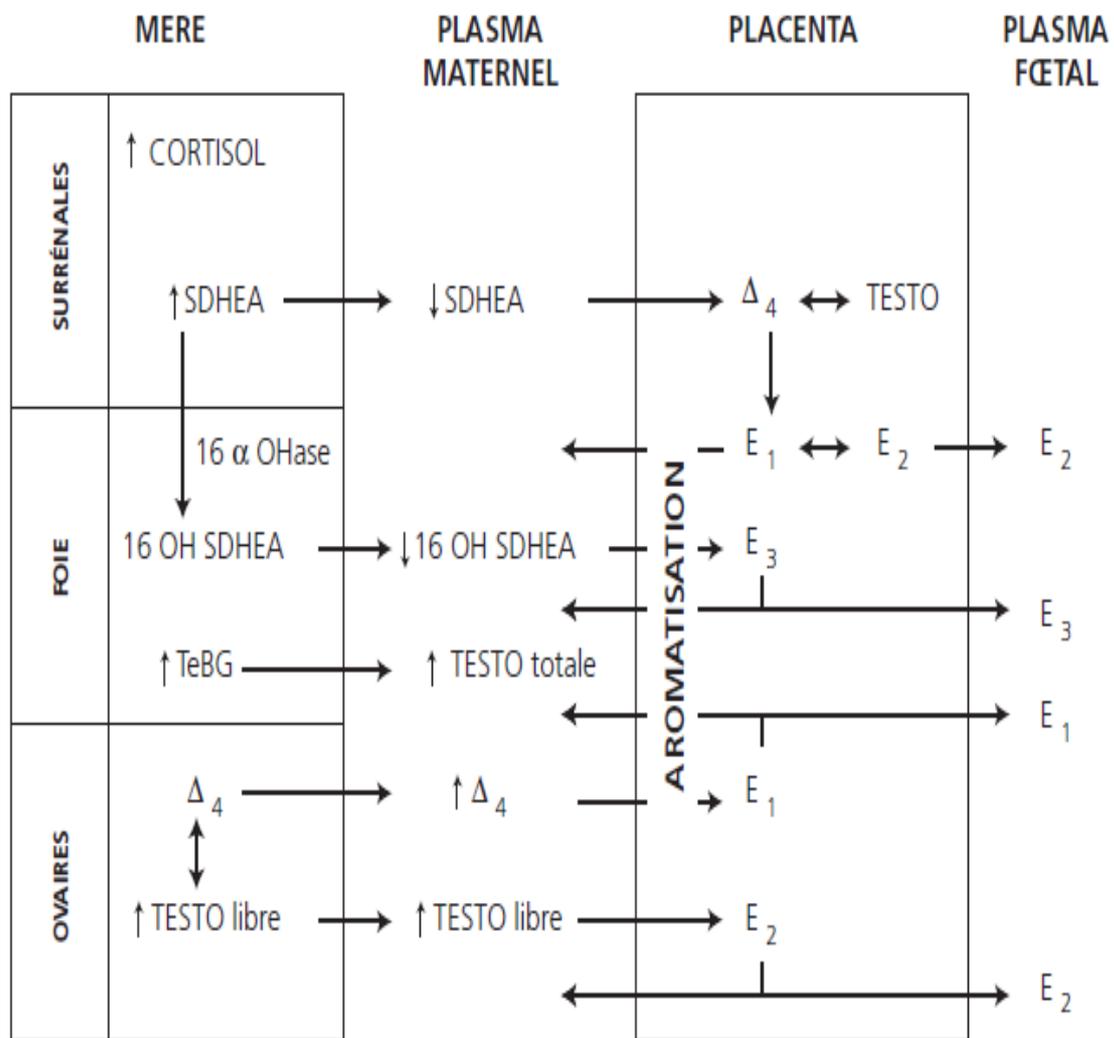
L'excès d'androgènes conduit à des manifestations cliniques plus discrètes au cours de la grossesse. Une des raisons est :

➤ l'augmentation de la synthèse hépatique de la SHBG, qui entraîne une augmentation de la capacité de liaison à la testostérone. Une grande partie de cette testostérone est rendue indisponible à l'action sur les tissus cibles.

➤ De plus, pendant la grossesse, la production de progestérone est décuplée (250 mg/j à terme). L'affinité de la progestérone pour le récepteur aux androgènes est faible, mais sa forte concentration pendant la grossesse peut expliquer une entrée en compétition avec les androgènes et, par conséquent, une diminution de la liaison des androgènes à leur propre récepteur. La progestérone

possède également une affinité, quoique faible, pour la 5 $\alpha$ -réductase. Son taux élevé pourrait entraîner une diminution de la conversion de la testostérone en DHT par inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase [105].

➤ Par ailleurs, le placenta, par son aromatasase P450 et par ses sulfatases, dont la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD) et la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD), est capable de synthétiser et de métaboliser les androgènes (figure 11). Le SDHEA, produit par les surrénales en partie fœtales et en partie maternelles, est transformé en DHEA puis converti par la 3 $\beta$ -HSD et la 17 $\beta$ -HSD en androstènedione et en testostérone successivement. L'androstènedione est convertie en estrone par l'aromatase placentaire puis en estradiol par la 17 $\beta$ -HSD. Cette aromatisation offre une protection bidirectionnelle contre la virilisation maternelle et fœtale. Des cas de virilisation de fœtus féminins par déficit en aromatasase placentaire ont été rapportés, confirmant le rôle physiologique protecteur du placenta [107,108].



**Figure 11 :** Les androgènes pendant la grossesse (E1 : estrone ; E2 : estradiol ; E3 : estriol ; Δ4 : androstènedione) [108]

Cependant, l'aromatisation placentaire est insuffisante pour offrir une protection parfaite contre les androgènes. D'autres facteurs sont en jeu, expliquant que des femmes enceintes avec des taux de DHT très élevés aient accouché de filles non virilisées, alors que la DHT n'est pas aromatisable en

estrogènes. L'élévation plasmatique de la progestérone pourrait être l'un de ces systèmes protecteurs physiologiques qui peuvent toutefois être dépassés.

### **3- Diagnostic de l'hyperandrogénie pendant la grossesse**

#### **3-1- Risque de virilisation du fœtus féminin**

Tout d'abord, la virilisation du fœtus féminin correspond le plus souvent à une étiologie fœtale comme l'hyperplasie congénitale des surrénales. Les autres étiologies sont plus rares.

En cas d'hyperandrogénie maternelle, ce risque dépend de la période d'exposition fœtale à l'hyperandrogénie maternelle, car la différenciation sexuelle s'effectue entre la 7<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Plus la virilisation maternelle apparaît précocement, plus les risques de virilisation de fœtus féminins sont importants. En effet, l'exposition précoce d'un fœtus féminin à un excès d'androgènes peut entraîner une clitoridomégalie et une fusion des bourrelets labiaux scrotaux susceptibles de nécessiter une chirurgie à la naissance.

Une atteinte maternelle modérée au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> trimestre n'a pas nécessairement de conséquence fœtale, mais une atteinte maternelle très sévère à cette période peut causer des malformations de la sphère génitale telles que l'hypertrophie clitoridienne.

#### **3-2- Tableau clinique chez la femme enceinte**

La virilisation maternelle apparaît le plus souvent de façon rapidement progressive. Peuvent alors se manifester une acné, des golfes temporaux, un hirsutisme, une clitoridomégalie et une raucité de la voix.

A l'interrogatoire, il est primordial de rechercher le début d'apparition de ces symptômes du 1<sup>er</sup> au 3<sup>ème</sup> trimestre, mais il peut aussi s'agir de l'aggravation d'un hirsutisme maternel préexistant à la grossesse, ce qui suggère la possibilité de kystes lutéiniques. Il est nécessaire de connaître le sexe fœtal, d'évaluer la rapidité de progression, la prise de progestatifs, d'androgènes ou d'autres traitements.

L'examen clinique s'attache, outre l'évaluation du degré d'hirsutisme (score de Ferriman-Gallwey) et des signes de virilisation, à la mesure de la tension artérielle, au calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), à la palpation abdominale à la recherche d'une masse, examen rendu difficile par la présence d'un utérus gravide.

### **3-3- Dosages maternels hormonaux et prélèvements au cordon ombilical**

Les dosages hormonaux se focalisent, pour le versant maternel, sur les taux de testostérone, d'androstènedione, de DHEA, de SDHEA, de DHT, de SHBG et de cortisol.

Ces dosages plasmatiques maternels ont, cependant, un intérêt discutable étant donné l'élévation des androgènes pendant la grossesse. De plus, en cas de virilisation maternelle d'origine exogène, les taux d'androgènes circulants peuvent rester bas avec des stéroïdes de synthèse non dosés.

Si des taux d'androgènes circulants élevés sont essentiels pour induire une virilisation fœtale, cette virilisation n'est pas systématique, même face à des taux très élevés d'androgènes circulants dans le plasma maternel et le cordon ombilical fœtal.

En théorie, les taux de testostérone, d'androstènedione et le caryotype prélevés au cordon peuvent fournir des renseignements pronostiques pour le risque de virilisation fœtale, sous condition d'un prélèvement de sang au cordon effectué très précocement au cours de la grossesse, avant la période à risque pour le fœtus. Cependant, actuellement, cette procédure ne peut être mise en place en toute sécurité et de façon fiable avant la période de différenciation génitale fœtale.

### **3-4- Examens d'imagerie**

L'examen de choix est l'échographie, qui permet de repérer et mesurer une masse surrénalienne ou ovarienne. Elle distingue un contenu solide ou kystique, détermine le caractère uni- ou bilatéral et, le cas échéant, repère une ambiguïté sexuelle fœtale.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominopelvienne recherche une masse ovarienne ou surrénalienne passée inaperçue en échographie, et participe à un éventuel bilan d'extension.

### **3-5- Étiologies des hyperandrogénies pendant la grossesse**

Les pathologies les plus fréquentes sont bénignes : les lutéomes, les kystes lutéiniques et le syndrome des ovaires polymicrokystiques (Tableau VIII). Une évaluation étiologique précise est nécessaire pour éviter l'ovariectomie délétère.

**Tableau VIII : tumeurs ovariennes virilisantes et grossesse [110]**

	<b>Lutéomes</b>	<b>Kystes lutéiniques</b>	<b>Tumeur à cellule de Sertoli-Leydig</b>	<b>Krukenberg</b>
Incidence	?	?	Très rare	Très rare
Localisation	Bilatérale (45-50%)	Bilatérale (96%)	Unilatérale (95%)	Bilatérale (>80%)
Risque de virilisation maternelle	35%	30%	69-87%	80-100%
Risque de virilisation fœtale	Elevé si mère virilisée	0%	Elevé si mère virilisée	80-100%
Malignité	0%	0%	45%	100%

### **3-5-1- Lutéomes**

Le lutéome de la grossesse est une lésion bénigne, décrite pour la première fois en 1963 par Sternberg [109,110]. Plus de 200 cas sont décrits dans la littérature, mais son incidence est sous-évaluée du fait de l'existence de lutéomes subcliniques asymptomatiques découverts fortuitement.

Macroscopiquement, le lutéome est une masse solide jaune-brun avec des plages rouge-noir hémorragiques, de taille moyenne de 6 à 10 cm [111] (figures 12,13). Sur le plan histologique, de grosses cellules acidophiles lutéinisées sont développées aux dépens de la thèque et de la granulosa [109,112].

Les lutéomes peuvent être nombreux et 30 à 50 % d'entre eux sont bilatéraux. Plusieurs auteurs suggèrent l'influence stimulante de l'hCG (human chorionic gonadotropin) sur l'induction ou la sécrétion des lutéomes, mais ce lien est incertain [109,110].

Un tiers des femmes développant un lutéome se virilisent pendant la grossesse. En cas de virilisation maternelle, les fœtus féminins se virilisent dans 60 à 70 % des cas [112]. Plusieurs paramètres entrent en compte pour évaluer ce risque, tels que la durée d'exposition aux androgènes et la période d'exposition pendant la grossesse. Pour quelques cas, les androgènes au sang de cordon ont été dosés pour les enfants de femmes virilisées, mais les données sont limitées [113]. En se basant sur ces données limitées, il apparaît que le risque de virilisation des fœtus féminins est corrélé au taux d'androgène plasmatique fœtal et non maternel.

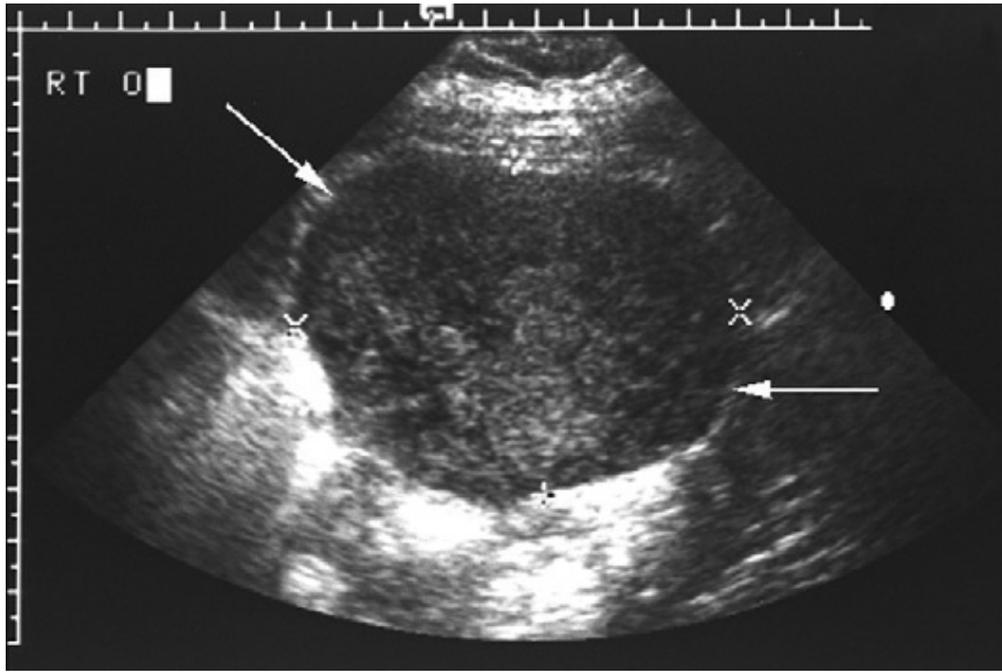
L'hyperandrogénémie maternelle est une cause nécessaire mais non suffisante pour induire une virilisation fœtale.

Dépassant parfois 20 cm de diamètre, le lutéome peut comprimer les organes adjacents, comme les uretères, se compliquant d'uropathie obstructive [108].

Les lutéomes sont diagnostiqués dans 90 % des cas par échographie et IRM [111].



**Figure 12 :** Lutéome de grossesse [111]



**Figure 13** : Image échographique du lutéome de grossesse [111]

Ces tumeurs régressent spontanément dans les semaines suivant l'accouchement ; cependant, elles peuvent réapparaître au cours d'une grossesse ultérieure [110,112]. Le début de la lactation peut être retardé jusqu'à 1 semaine, par effet inhibiteur des androgènes sur la glande mammaire [114].

Selon l'intensité de la virilisation maternelle, certains symptômes peuvent perdurer, tels que la clitoridomégalie et la raucité de la voix.

La chirurgie n'est indiquée d'emblée que lors d'un tableau d'abdomen aigu par torsion d'annexe, rupture de l'ovaire ou hémorragie intra-abdominale [115].

La chirurgie d'exérèse du lutéome doit être préférée si possible au 2<sup>ème</sup> trimestre pour éviter les risques de fausse couche du 1er trimestre et de l'accouchement prématuré du 3<sup>ème</sup> trimestre [106]. Elle doit s'attacher à protéger le fœtus, mais également préserver la fertilité maternelle ultérieure.

En cas de découverte de lutéome asymptomatique au 3<sup>ème</sup> trimestre, la chirurgie n'est pas indiquée, mais une surveillance s'impose.

### **3-5-2- Kystes lutéiniques de la grossesse**

Les kystes lutéiniques de la grossesse (KLG) surviennent plus souvent lors d'une exposition à des taux très élevés d'hCG, lors de pathologie trophoblastique type grossesse molaire, de grossesse gémellaire, ou de choriocarcinome. L'incidence est plus élevée en cas de maladie trophoblastique (10 à 20 % des cas) [113].

Les mères présentant une hyperandrogènie préexistante à la grossesse, lors d'un SOPMK par exemple, semblent plus à risque de former des KLG, mais dans 60% des cas aucune condition particulière n'est retrouvée.

Les KLG peuvent survenir à tout moment de la grossesse, mais 70 % apparaissent au 3<sup>ème</sup> trimestre.

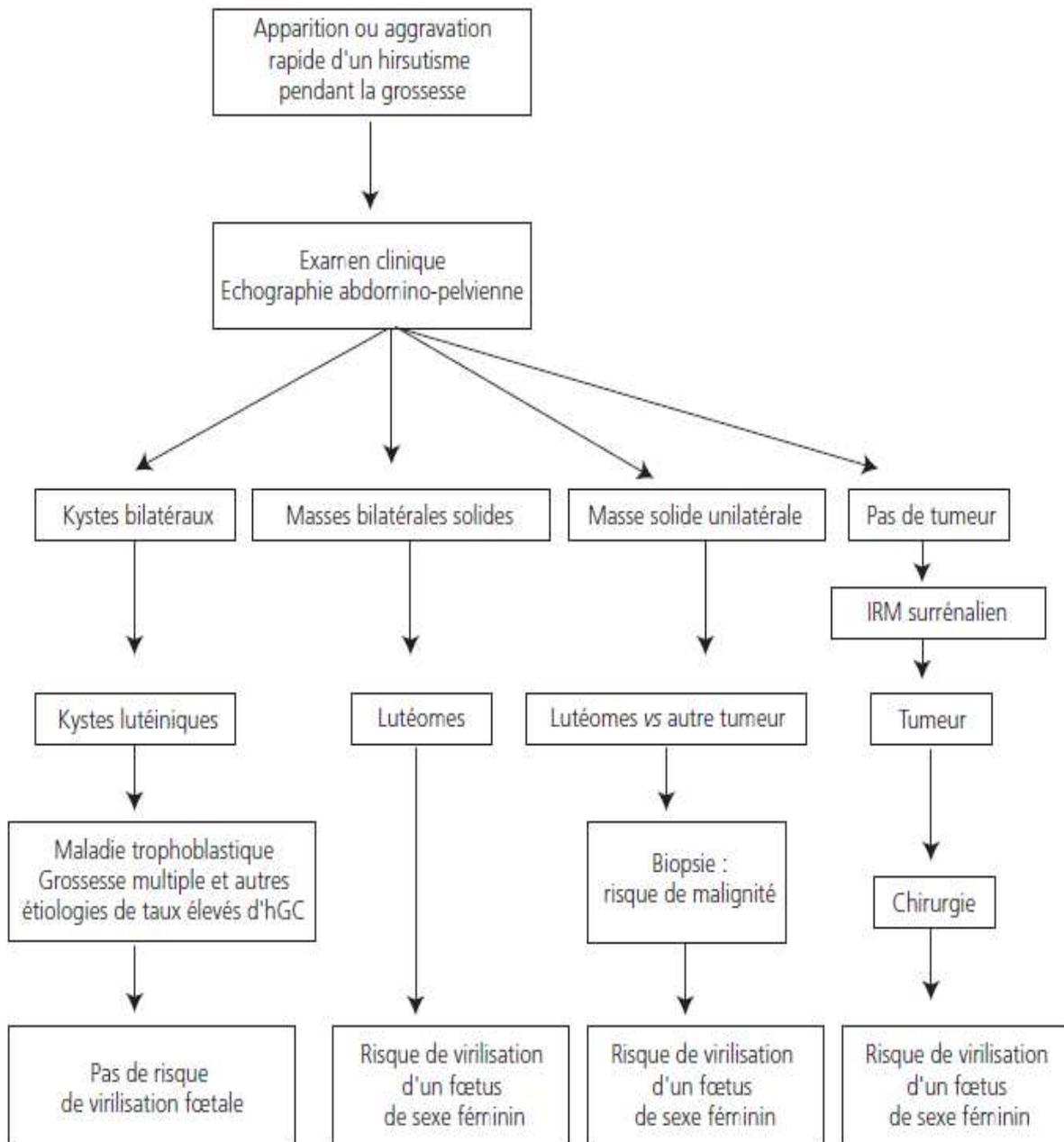
Macroscopiquement, les ovaires sont augmentés de volume, le cortex est hyalinisé, comprenant de nombreux kystes folliculaires. Sur le plan histologique, une lutéinisation majeure et une hypertrophie des cellules de la thèque interne sont retrouvées.

Les KLG sont le plus souvent asymptomatiques. Cependant, l'aspect clinique mime parfois le syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec une augmentation de perméabilité vasculaire responsable d'œdèmes, d'ascite (plus rare), voire d'anasarque fœtal [106].

Malgré une virilisation maternelle dans 30 % des cas, des taux de testostérone au cordon fœtal normaux ou élevés, aucun cas de virilisation de fœtus féminin n'est rapporté [106,113].

Par ailleurs, ces kystes peuvent être responsables de torsion d'annexes ou de compression. Plus souvent, ils sont diagnostiqués de façon fortuite au cours d'une laparotomie réalisée pour une autre raison.

Ces kystes régressent après l'accouchement, parfois après plusieurs mois. Les taux d'androgènes peuvent rester élevés pendant plusieurs semaines en post-partum mais finissent par se normaliser. Aucune chirurgie n'est à priori indiquée.



**Figure 14 :** Arbre décisionnel des risques de virilisation du fœtus de sexe féminin pendant la grossesse [113]

### **3-5-3-Causes tumorales ovariennes**

#### **a - Arrhénoblastomes (tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig)**

Elles représentent 1 % des tumeurs ovariennes solides et sont à 95 % unilatérales. Elles apparaissent très rarement pendant la grossesse.

Moins de 10 % des cas rapportés l'étaient pendant la grossesse. La majorité est bénigne, mais elles sont plus souvent malignes chez les femmes enceintes (12 à 22 % contre 20 à 40 %) [113,116].

Sur le plan histologique, les arrhénoblastomes sont composés de rete testis et de tubes séminipares. Trois types sont décrits : les tumeurs très indifférenciées de type sarcome, les tumeurs très différenciées de type adénome testiculaire, et les tumeurs intermédiaires. 70% à 87 % des arrhénoblastomes pendant la grossesse sont associés à une virilisation maternelle et des cas de virilisation de fœtus féminins ont été rapportés. Le risque de virilisation fœtale augmente en fonction de la virilisation de la mère [113]. La mortalité maternelle et périnatale reste élevée [116].

#### **b - Tumeurs de Krükenberg**

Ce sont des tumeurs métastatiques d'un carcinome gastro-intestinal. L'hypersécrétion d'androgènes est le plus souvent observée uniquement pendant la grossesse et disparaît en post-partum alors que la tumeur reste en place. L'hCG-dépendance de la tumeur a été démontrée, ainsi que sa capacité à produire des androgènes. La progestérone placentaire et ovarienne est métabolisée de façon excessive en androgènes par la voie  $\Delta^4$ -stéroïdes par un stroma hypertrophié. La virilisation maternelle et fœtale se produit dans 80 à 100 % des cas [113].

### **3-5-4- Tumeurs surrénaliennes**

Quelques cas de virilisation de fœtus féminins ont été décrits, secondaires à des tumeurs surrénaliennes androgénosécrétantes dont trois adénomes et un corticosurréalome.

Cependant, il s'agit d'une pathologie extrêmement rare pendant la grossesse. L'hyperandrogénie peut également accompagner un syndrome de Cushing. Certaines formes apparaissent pendant la grossesse et disparaissent spontanément après la naissance, mais peuvent récidiver sur une grossesse ultérieure [117]. Elles peuvent être causées par une sécrétion irrégulière de CRH (corticotropin releasing hormone) du placenta ou par la présence d'adénome corticosurrénalien possédant des récepteurs ayant une affinité aberrante pour l'hCG et la vasopressine.

### **3-5-5-Causes non tumorales**

#### **a- Syndrome des ovaires polymicrokystiques**

Le SOPMK est la cause la plus fréquente d'hyperandrogénie au 1er trimestre. L'hCG placentaire, en agissant sur les récepteurs de la LH à la surface des cellules stéroïdogènes de la thèque interne, pourrait aggraver l'hyperandrogénie d'origine ovarienne, qui préexiste le plus souvent à la grossesse.

Un cas de virilisation maternelle et fœtale a été rapporté par Bilowus en 1986 [118]. Peu de cas de virilisation maternelle apparue pendant la grossesse sans tumeur associée sont décrits malgré la prévalence du SOPMK, très probablement grâce à l'efficacité de l'aromatase placentaire qui transforme les androgènes en estrogènes [119].

## **b- Hyperandrogénie iatrogène**

Le risque est maximal en cas d'exposition entre la 7<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, puisqu'il s'agit de la période de différenciation des organes génitaux externes.

Les classes thérapeutiques responsables d'hyperandrogénie sont représentées par :

- Les progestatifs de synthèse dérivés de la nortéstosterone,
- les stéroïdes anabolisants,
- les analogues de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope),
- les anticonvulsivants comme le valproate de sodium, la metopirone.

L'administration exogène d'androgènes pendant la grossesse est un des cas où les fœtus féminins peuvent être virilisés alors que la mère ne l'est pas.

Parfois, la dose peut suffire pour être iatrogène pour le fœtus, mais ne l'est pas pour viriliser la mère. A noter qu'aucun cas de virilisation de fœtus féminin n'a été rapporté chez des femmes poursuivant leur contraception par estroprogestatifs de troisième génération pendant la grossesse [105].

Par ailleurs, les anticonvulsivants classiques, traversant la barrière foetoplacentaire, entraînent un risque de malformations congénitales majeures, telles que les malformations faciopalatines, cardiaques, urogénitales, digestives, les anomalies de fermeture du tube neural, ainsi qu'un risque de malformations mineures et syndromes dysmorphiques [120].

### **c- Déficit en aromatasase placentaire**

Le déficit en aromatasase placentaire a une origine génétique par transmission autosomique récessive d'une mutation du gène *CYP19* placentaire [107].

D'autres enzymes restent fonctionnelles au sein du placenta, entraînant une conversion de la SDHEA en testostérone et androstènedione. L'aromatation finale des androgènes en estrogènes est manquante.

Les androgènes s'accumulent et se traduisent cliniquement par une virilisation maternelle en deuxième moitié de la grossesse. Les fœtus féminins sont à risque de virilisation sévère voire de pseudohermaphrodisme féminin, alors que les fœtus masculins ont des organes génitaux normaux [107,108]. Le diagnostic est vérifié par une analyse du placenta avec une évaluation de l'activité aromatasase.

## **III- HYPERANDROGENIE ET MENOPAUSE**

### **1- Hyperandrogénie idiopathique ou fonctionnelle**

Il n'est pas rare d'observer certains signes cliniques d'activité androgénique à la ménopause: acné, dermatite séborrhéique, alopécie androgénique et hirsutisme. En effet, bien que les sécrétions androgéniques d'origine surrénalienne s'affaiblissent progressivement avec l'âge (la ménopause n'intervenant pas dans cette diminution), la sécrétion ovarienne d'androgènes persiste pendant les quelques années qui suivent l'arrêt des sécrétions d'œstradiol et de progestérone [221, 122], par «entretien» de l'activité sécrétoire des cellules du hile, sous l'effet de l'élévation chronique de la LH. De plus, les effets antiandrogènes naturels de l'œstradiol (augmentation

de la SHBG) et de la progestérone (inhibition de la 5 $\alpha$  -réductase) ne s'opèrent plus.

Parfois, les cellules théco-interstitielles du stroma ou du hile sont hyperplasiques, avec des signes d'activité stéroïdogénique importante, durant les premières années de la ménopause. L'élévation plasmatique de LH à la ménopause ne semble pas la seule responsable. L'insuline joue sans doute un rôle, car ces hyperplasies stromales postménopausiques s'observent chez des femmes obèses et/ou diabétiques non insulino-dépendantes, souffrant d'un hyperinsulinisme chronique [232]. Cet hyperinsulinisme intervient par ailleurs en diminuant le taux de SHBG. Ce contexte métabolique doit être pris en compte, car il participe de façon non négligeable au risque cardiovasculaire et au risque de cancer de l'endomètre, importants à cet âge.

## **2- Autres causes d'hyperandrogénies modérées à la ménopause**

Chez ces femmes, l'hypothyroïdie susceptible d'aggraver une alopecie androgénique doit être recherchée, de même que la carence martiale. À l'interrogatoire, la prise de traitement virilisant doit être recherchée comme les norstéroïdes ou les androgènes injectables.

Dans tous ces cas, l'hyperandrogénie reste modérée et d'apparition lente. La réalisation d'un bilan exhaustif n'est pas souhaitable, mais les dosages de T et de SDHEA plasmatiques semblent tout de même raisonnables, par sécurité. En revanche, l'apparition rapide de symptômes importants d'hyperandrogénie associés à des métrorragies, doit évoquer en premier lieu l'existence d'un processus tumoral ou un syndrome de Cushing. Les taux de T et de SDHEA doivent être rapportés aux normes de l'âge.



## *CONCLUSION*



L'hyperandrogénie féminine est une cause fréquente de consultation en endocrinologie, gynécologie, dermatologie ou médecine générale.

Son diagnostic est simple, basé sur la clinique d'un hirsutisme, d'une acné ou d'une virilisation et sur des dosages d'androgènes plasmatiques élevés. L'hirsutisme, se manifeste par un développement excessif de la pilosité faciale et corporelle, de topographie masculine et parallèlement une action stimulante sur la glande sébacée et une action inverse sur le cuir chevelu, favorisant la chute des cheveux.

Le dosage de la testostéronémie plasmatique totale par méthode radio-immunologique (RIA) ou spectrométrie de masse est l'examen de première intention pour le diagnostic positif et l'orientation étiologique. Les causes de l'hyperandrogénie sont principalement surrénaliennes et ovariennes. Le SOPMK reste la cause la plus fréquente, suivi par les déficits enzymatiques surrénaliens, mais ne doit être qu'un diagnostic d'élimination. Les hyperandrogénies d'origine tumorales, bien que rares, doivent toujours être recherchées : la rapidité d'installation des signes et leur intensité sont des signes d'alarme.

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

Le caractère pathologique d'une hyperandrogénie est difficile à établir dans la période péripubertaire lorsqu'elle est modérée du fait de l'existence d'une androgénisation physiologique à cet âge. L'étiologie la plus fréquente d'hyperandrogénie modérée est le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) qui débute typiquement à l'adolescence.

L'hyperandrogénie pendant la grossesse est très rare mais l'enjeu est de réaliser un diagnostic maternel et d'évaluer le risque de virilisation d'un fœtus de sexe féminin.

Certaines hyperandrogénies peuvent apparaître ou se manifester à la ménopause.

Le problème particulier de l'infertilité lié à l'hyperandrogénie est le syndrome des ovaires micropolykystiques (étiologie largement dominante), une information claire, objective et précise doit être fournie à la patiente au sujet de sa fécondité ultérieure et de son risque métabolique et cardiovasculaire. Le juste milieu entre des prédictions inutilement angoissantes et un silence coupable est affaire de bon sens...



# *RESUMES*



## Résumé

**Titre** : Hyperandrogénie chez la femme  
**Auteur** : Meryem BOUNAGA  
**Directeur de thèse** : Pr. Saida TELLAL  
**Mots clés** : Hyperandrogénie – Hirsutisme – ovaires polykistiques.

---

L'hyperandrogénie féminine est un motif fréquent de consultation chez le gynécologue. Cette situation est souvent observée chez les femmes avant 50 ans et quelquefois plus tard.

Quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent de faire le tri entre ce qui n'est qu'une variante de la normale, ce qui relève d'un dérèglement fonctionnel ovarien et /ou surrénalien et enfin ce qui résulte d'une affection organique préoccupante telle une tumeur androgénosécrétante.

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

Toute hyperandrogénie clinique demande un bilan minimal de débrouillage qui peut se limiter en première intention aux trois dosages radio-immunologiques de la testostérone, du sulfate de déhydroépiandrostérone et de la 17-hydroxy-progestérone plasmatiques. Ce bilan minimal permet de dépister immédiatement une cause d'hyperandrogénie franche. Les causes graves ayant été écartées, l'essentiel du problème consiste à déterminer les cas où l'on peut retenir le syndrome des ovaires polymicrokystiques comme un diagnostic vraisemblable. La mise en évidence d'anomalies morphologiques ovariennes par l'échographie peut pallier les insuffisances du diagnostic biologique (augmentation de volume et hyperéchogénicité du stroma). Les autres étiologies d'hyperandrogénies modérées sont l'hyperprolactinémie, l'hirsutisme idiopathique, les causes iatrogènes.

Enfin, l'hyperandrogénie pose de problèmes plus particuliers chez l'adolescente, la femme enceinte et la femme ménopausée.

## Summary

**Title** : Androgen excess in women  
**Author** : Meryem BOUNAGA  
**Raporter** : Pr. Saida TELLAL  
**Key-words** : Hyperandrogenism – Hirsutism – Polycystic ovary.

---

Androgen excess in women is a common reason for consulting a gynecologist. This is often seen in women before age 50 and sometimes later.

Some simple clinical and biological elements allow to distinguish between what is a normal variant, which is a part of a functional ovarian dysfunction and / or surrenalien and finally resulting in a troubling organic disease such an androgen-secreting tumor.

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

Any clinical hyperandrogenism demand a minimum balance assesement which can be limited in first intention to three radioimmunological assays of testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and 17-hydroxy-progesterone plasma. This minimal assessment makes it possible to detect a frank cause of hyperandrogenism immediately. Serious causes have been ruled out; the main problem is to determine where we can remember ovary syndrome polymicrocystic as a probable diagnosis. The identification of ovarian morphological anomalies by echography can mitigate the insufficiencies of the biological diagnosis (increased volume and echogenicity of the stroma). Other etiologies of moderate hyperandrogenism are hyperprolactinemia, idiopathic hirsutism, iatrogenic causes.

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

## ملخص

العنوان: هايبر أندروجينيسم عند المرأة

الكاتبة: مريم بوناكة

الأستاذ الموجه: سعيدة طلال

الكلمات الأساسية: هايبر أندروجينيسم – الشعرانية – متلازمة تكيس المبيض.

وفرة هرمون الأندروجين (الهرمون الذكري) عند النساء من الأسباب الشائعة لاستشارة طبيب أمراض النساء، وغالبا ما يظهر الهايبر أندروجينيسم عند المرأة قبل سن 50 وأحيانا في وقت متأخر.

فحوص سريرية وبيولوجية بسيطة سيكتنان من التمييز بين الهايبر أندروجينيسم الذي هو مجرد اختلاف لما هو طبيعي، الذي يصدر عن اختلاف وظيفي للمبيض و/أو للغدة الكظرية وأخيرا ما ينتج عن مرض عضوي كالورم المفرز للأندروجين.

طريقة ظهور الشعرانية مهمة: ظهور في فترة البلوغ، بتطور بطيء يحول نحو سبب وظيفي، بينما الشعرانية المتأخرة والمتفجرة يمكن أن تحول إلى مصدر ورمي.

كل هايبر أندروجينيسم مشاهدة في الفحص السريري تستدعي تحاليل بيولوجية للبلازما، تتمثل في قياس نسبة التستوسترون، كبرينات ديهيدروايبي أندروستيرون و17 هيدروكسي بروجسترون. هذا الفحص الأولي سيمكن من الكشف عن السبب المباشر لوفرة الأندروجين. بعد استبعاد الأسباب الخطيرة لهذه الوفرة، المشكلة الرئيسية تكمن في تحديد تشخيص محتمل لمتلازمة تكيس المبيض. التشخيص البيولوجي باستعمال الموجات فوق الصوتية لتحديد التشوهات المورفولوجية للمبيض سيدعم التشخيص البيولوجي (زيادة حجم والهايبر إيكوجينيستي ستروما). المسببات الأخرى للهايبر أندروجينيسم المعتدل هم الهايبر برولكتينيميا، الشعرانية مجهولة السبب و أسباب ناتجة عن بعض الأدوية.

أخيرا، وفرة هرمون الأندروجين يثير مشاكل تحديدا عند الفتيات المراهقات، النساء الحوامل والنساء بعد انقطاع الطمث.



*BIBLIOGRAPHIE*



[1] Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 2745-9.

[2] Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community : a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163 : 165-9.

[3] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism : a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18 : 146-70.

[4] Parker CR. Normal regulation of adrenal androgen production. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott, 1997 : 23-35.

[5] Erickson GF. Ovarian androgen biosynthesis : endocrine regulation. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott, 1997 : 3-12.

[6] Zachow RJ, Magoffin DA. Ovarian androgen biosynthesis : paracrine / autocrine regulation. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press Lippincott, 1997 : 13-22.

[7] Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10 : 75-81.

[8] Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155 : 1288-1292.

[9] Burger, HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 (supp 4) : S3-5.

[10] Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 : 1173-1178.

[11] Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15 : 213-227.

[12] Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39 : 340.

[13]. Klee, GG, Heser DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. *Mayo Clin Proceed* 2000; 75; S19-25.

[14] Vermeulen A. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male* 2004; 7 : 280-289.

[15] Rosner W, Hyrb DJ, Kahn MS, Nakhla AM, Romas NA. Androgen and estrogen signalling at the cell membrane via G-protein and cycli adenosine monophosphate. *Steroids* 1999; 64 : 100-106.

[16] Plymate S. Regulation of serum sex hormone binding globulin levels in PCOS. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press-Lippincott, 1997 : 497-505.

[17] Rittmaster RS. Peripheralactions of androgens. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia : Raven Press-Lippincott, 1997 : 63-71.

[18] Chabbert-Buffet N, Droumaguet C, Salenave S, Bry H, Young J . Hirsutisme et hyperandrogénie : stratégie diagnostique et principes du traitement. *Med Clin Endocrinol Diab* 2011; 50 : 53-60.

[19] Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370 : 685-97.

[20] Strauss JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 1999; 13 : 800-5.

[21] Robin G, Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Decanter C, Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2012. p. 149-60.

[22] Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Decanter C. Polycystic ovary syndrome : a model of follicular excess. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38 : 405-8.

[23] Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 8-13.

[24] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19 : 41-7.

[25] Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) : revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26 : 3123-9.

[26] Catteau-Jonard S, Ambassa N, Proust-Richard C, Dewailly D. Causes rares et tumorales d'hyperandrogénie. In : Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2012. p. 161-8.

[27] Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9 : 543- 69.

[28] Caron P, Cogne M, Rumeau JL, Hoff J. Androgenic granulosa cell tumor of the ovary: in vivo hormonal studies. *J Endocrinol Invest* 1993; 16 : 545-8.

[29] Haute Autorité de santé. Syndrome de Turner, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis: HAS; 2008.

[30] Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 : 779-88.

[31] Bachelot A. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2012. p. 139-48.

[32] Azziz R, Boots LR, Parker CR, Bradley E, Zacur HA. 11 beta-hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1991; 55 : 733-41.

[33] Moran C, Potter HD, Reyna R, Boots LR, Azziz R. Prevalence of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficient nonclassic adrenal hyperplasia in hyperandrogenic women with adrenal androgen excess. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 : 596-600.

[34] Robin G, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D, de Lille C. Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine. *Med Reprod Gynecol Endocrinol* 2012; 14 : 226-35.

[35] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365 : 2125-36.

[36] New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 4205-14.

[37] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 453-62.

[38] Kutten F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med*

[39] Déchaud H, Raverot V, Plotton I, Pugeat M. Stratégie d'exploration des hyperandrogénies. In : Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2012. p. 129-38.

[40] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis : HAS; 2008. 1985; 313 : 24-231.

[41] Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie chez l'adolescente. *EMC Gynecol* 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(13\)59741-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(13)59741-6) ([802-A-36]).

[42] Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Coc-krell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145 : 799-808.

[43] Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience : relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 2-6.

[44] Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349 : 191-5.

[45] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578-88.

[46] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 2-7.

[47] Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49 : 1381-95.

[48] Robin G, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D, de Lille C. Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine. *Med Reprod Gynecol Endocrinol* 2012; 14 : 226-35.

[49] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 2-7.

[50] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis : HAS; 2008.

[51] Barbier V. Les immunodosages de la théorie à la pratique. ACOMEN, 1989.

[52] Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril* 1998; 69 : 286–92.

[53] Moal V, Matthieu E, Reynier P, Malthièry Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007; 386 : 12–9.

[54] Rinaldi S, Dechaud H, Biessy C, Morin-Raverot V, Toniolo P, Zeleniuch- Jacquotte A, et al. Reliability and validity of commercially available,

direct radioimmunoassays for measurement of blood androgens and estrogens in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 757–65

[55] Abraham GE. Radioimmunoassay of steroids in biological fluids. *Clin Biochem* 1974; 7 : 193–201.

[56] Dechaud H, Lejeune H, Garoscio-Cholet M, Mallein R, Pugeat M. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex-steroid-binding protein in plasma. *Clin Chem* 1989; 35 : 1609–14. 2001; 10 : 757–65.

[57] Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20 : 177–91.

[58] Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, Falk RT, et al. Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 : 1004–8.

[59] Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Blincko S, Ramsay CS, Xie H, Doss RC, et al. State-of-the-art of serum testosterone measurement by isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54 : 1290–7.

[60] Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Pattison EG, Owen WE, Bunker AM, et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin Chem* 2006; 52 : 120–8.

[61] Borrey D, Moerman, Cockx A, Engelrelst V, Langlois MR. Columnswitching LC-MS/MS analysis for quantitative determination of testosterone in human serum. *Clin Chim Acta* 2007; 382 : 134–7.

[62] Moal V, Matthieu E, Reynier P, Malthièry Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007; 386 : 12–9.

[63] Starcevic B, DiStefano E, Wang C, Catlin DH. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for human serum testosterone and trideuterated testosterone. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 792 : 197–204.

[64] Vicente FB, Smith FA, Sierra R, Wang S. Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 : 70–5.

[65] Wang C, Shiraishi S, Leung A, Baravarian S, Hull L, Goh V, et al. Validation of a testosterone and dihydrotestosterone liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay: interference and comparison with established methods. *Steroids* 2008; 73 : 1345–52.

[66] Kalhorn TF, Page ST, Howald WN, Mostaghel EA, Nelson PS. Analysis of testosterone and dihydrotestosterone from biological fluids as the oxime derivatives using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21 : 3200–6.

[67] Licea-Perez H, Wang S, Szapacs ME, Yang E. Development of a highly sensitive and selective UPLC/MS/MS method for the simultaneous determination of testosterone and 5[alpha] dihydrotestosterone in human serum to support testosterone replacement therapy for hypogonadism. *Steroids* 2008; 73 : 601–10.

[68] Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331 : 968–73.

[69] d'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, Groussin L, Dugue MA, Bertagna X, et al. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors:

clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 : 641–7.

[70] Pascale MM, Pugeat, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutrieux-Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41 : 571–6.

[71] Nader N, Raverot V, et al. Formes circulantes des hormones stéroïdes : protéines porteuses. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris : Médecines-Science Flammarion; 2007. p. 50–6.

[72] Paris F, Rabeolina F, Balaguer P, Bacquet A, Sultan C. Antiandrogenic activity of norgestimate in a human androgen-dependent stable-transfected cell line. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 : 193-7.

[73] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7 : CD004425.

[74] Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : CD001125.

[75] Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 : 800–5.

[76] Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD000194.

[77] Epstein FH. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346 : 456–7.

[78] Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323 : 1375-81.

[79] Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 : 197–201.

[80] Smith SR, Piacquadio DJ, Beger B, Littler C. Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: a randomized trial. *Dermatol Surg* 2006; 32 : 1237–43.

[81] Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehiclecontrolled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 : 54–9.

[82] Novak ER, Long JH Arrhenoblastoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92 : 1082-1093.

[83] Spritzer P., Billaud L., Thalabard J.C. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70 : 642-646.

[84] Azziz R., Dewailly D. Diagnosis, screening, and treatment of Nonclassic 21-hydroxylase deficiency Androgen excess disorders in women Philadelphia: Raven Press-Lippincott (1997). p. 181-92.

[85] Young J., Tardy V., de la Perriere A.B., Bachelot A., Morel Y. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 14-18.

[86] Young J, Tardy V, de la Perrière AB, Bachelot A, Morel Y. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71 : 14-8.

[87] Moghetti P. Ovarian suppression and treatment of hirsutism. In : Azziz R , Nestler J , Dewailly D , editors. Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders. Totowa : Humana Press; 2006.

[88] Shapiro J, Lui H. Vaniqa : eflornithine 13.9% cream. Skin Therapy Lett 2001; 6 (7) : 1 – 3, 5.

[89] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group . Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008; 23 (3) : 462 – 77.

[90] Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007; 36 (5) : 423-46.

[91] Vause TDR, Cheung AP. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32 (5) : 503-11.

[92] Norman RJ. Editorial: Metformin comparison with other therapies in ovulation induction in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10) : 4797-800.

[93] Lopez E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome : randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. Reprod Biomed Online 2004; 9(4) : 382-90.

[94] Messinis IE. Ovulation induction : a mini review. Hum Reprod 2005; 20 (10) : 2688 – 97.

[95] Fernandez H , Alby JD , Gervaise A , de Tayrac R , Frydman R. Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary

syndrome : a new minimally invasive surgery . *Fertil Steril* 2001; 75 (3) : 607–11.

[96] Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome : a systematic review . *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (7) : 611 – 6.

[97] Karrouz W, Decanter C, Dewailly D. Syndrome des ovaires polykystiques : particularités en assistance médicale à la procréation. *Medecine clinique, endocrinologie & diabète* 2010; (47) 34 – 9.

[98] Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome . *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13 (6) : 251 – 7.

[99] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21 (6) : 1387– 99.

[100] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356 (6) : 551 – 66.

[101] Duranteau L , Lefevre P , Jeandidier N , Simon T , Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome ? *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71 (1) : 25–7.

[102] Latronico AC, Anasti J, Arnould I. Testicular and ovarian resistance to luteinizing-hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing-hormone receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334 : 507-512.

[103] Cortet-Rudelli C, Dewailly D. Hyperandrogénie de l'adolescente. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie*, 802- A-36, 1996 : 1-3.

[104] Kerlan V, Nahoul K, Le Martelot MT, Bercovici JP. Longitudinal study of maternal plasma bioavailable testosterone and androstanediol glucuronide levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40 : 263–7.

[105] Thorin-Savoure A, Kuhn JM. Hyperandrogenism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002; 63 : 443–51.

[106] Kanova N, Bicikova M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res* 2011; 60 (2) : 243–52.

[107] Lin L, Ercan O, Raza J, Burren CP, Creighton SM, Auchus RJ, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 : 982–90.

[108] Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 : 1287–92.

[109] Sternberg WH, Barclay DL. Luteoma of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95 : 165–84.

[110] Wang YC, Su HY, Liu JY, Chang FW, Chen CH. Maternal and female fetal virilization caused by pregnancy luteomas. *Fertil Steril* 2005; 84 : 509.

[111] Kao HW, Wu CJ, Chung KT, Wang SR, Chen CY. MR imaging of pregnancy luteoma : a case report and correlation with the clinical features. *Korean J Radiol* 2005; 6 : 44–6.

[112] Spitzer RF, Wherrett D, Chitayat D, Colgan T, Dodge JE, Salle JL, et al. Maternal luteoma of pregnancy presenting with virilization of the female infant. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29 : 835–40.

[113] McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1992; 57 : 257–74.

[114] Dahl SK, Thomas MA, Williams DB, Robins JC. Maternal virilization due to luteoma associated with delayed lactation. *Fertil Steril* 2008; 90 : 2006–9.

[115] Tan ML, Lam SL, Nadarajah S. Pregnancy luteoma presenting as ovarian torsion with rupture and intraabdominal bleeding. *Singapore Med J* 2008; 49 : e78–81.

[116] Galle PC, McCool JA, Elsner CW. Arrhenoblastoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978; 51 : 359–64.

[117] Wy LA, Carlson HE, Kane P, Li X, Lei ZM, Rao CV. Pregnancy-associated Cushing's syndrome secondary to a luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor-positive adrenal carcinoma. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16 : 413–7.

[118] Bilowus M, Abbassi V, Gibbons MD. Female pseudohermaphroditism in a neonate born to a mother with polycystic ovarian disease. *J Urol* 1986; 136 : 1098–100.

[119] Ben-Chetrit A, Greenblatt EM. Recurrent maternal virilization during pregnancy associated with polycystic ovarian syndrome : a case report and review of the literature. *Hum Reprod* 1995; 10 : 3057–60.

[120] Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2950–6.

[121] Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *FertilSteril* 1994; 62 : 20-27.

[122] Luijmer AV, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary : the effects of pituitary down regulation and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80 : 2163- 2167.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 04

سنة : 2014

هايبير أندروجينيسه

محد المرأة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : مريم بوناكة

المزداة في : 07 ماي 1988 بني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : هيبير اندروجينيسيم – الشعرانية – متلازمة تكيس المبيض.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة : عائشة خرباش

أستاذة في طب النساء والتوليد

مشرفة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة : سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة : نادية مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي