



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١+ | +٠١٤١١٤+ Λ +٠٠٠٠٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 262/17

PROFIL MÉTABOLIQUE DES PATIENTES AYANT UNE HYPERANDROGÉNIE (A propos de 92 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/12/2017

PAR

Mme. LAASSARA Wissal

Née le 28 Mars 1992 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hirsutisme - Syndrome métabolique - Risque cardio-vasculaire

JURY

Mme. AJDI FARIDA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
Mme. EL FAKIR SAMIRA.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Epidémiologie clinique	
M. BERRAHO MOHAMED.....	
Professeur agrégé d'Epidémiologie clinique	
Mme. EL OUAHABI HANAN	
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

PLAN

INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
A. Objectif de l'étude	9
B. Matériel et méthodes	9
RESULTATS	10
I- Description des patientes:	11
A. Les données à l'interrogatoire:	11
B. Les données à l'examen clinique :.....	19
C- examens paracliniques :.....	23
1. Biologie :	23
2. Examens morphologiques.....	25
D - Les étiologies de l'hirsutisme	26
E- Prise en charge	26
F. Evolution.....	28
DISCUSSION.....	29
I.Syndrome métabolique	30
1. Historique	30
2. Définitions.....	31
3. Prévalences	35
4. Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire	36
II. L'hyperandrogénie	39
1. Epidémiologie	39
2. Manifestations cliniques	39
3. Les examens paracliniques	46
3-1- Dosages hormonaux	46
3-2- Les examens d'imagerie	48

4-Etiologies	49
4.1-CAUSES OVARIENNES :.....	49
4.1.1-Syndrome des ovaires polymicrokystiques	49
4.1.1.1.Diagnostic	49
4.1.1.2.Profil métabolique des patientes avec SOPK	50
4.1.2-Tumeurs ovariennes	53
4.1.3Hyperthécose ovarienne	53
4.2. CAUSES SURRENALIENNE	54
1-Hyperplasie congénitale des surrénales	54
2-Tumeurs virilisantes surrénaliennes	56
3-Syndrome de Cushing	56
4.3. AUTRES ENDOCRINOPATHIES	57
4.4. HYPERANDROGENIE IATROGENE	57
4.5. HIRSUTISME IDIOPATHIQUE	58
5-Prise en charge thérapeutique	60
A.Thérapeutique hormonale	60
B.Thérapeutiques symptomatique	62
C- Thérapeutiques étiologique.....	67
6-Evolution	70
CONCLUSION.....	71
RESUME.....	73
ANNEXE.....	80
BIBLIOGRAPHIE	83

LISTE DES ABREVIATIONS

11OH	: 11 Hydroxylase
17, 20	:17,20 desmolase
17OH	:17 - Hydroxylase
17OHP	: 17-Hydroxyprogestérone
21OH	: 21 Hydroxylase
A	: Androstènedione
ACTH	: Adrenocorticotropic hormone
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AR	: Récepteur aux androgènes
ATP III	:Adult Treatment Panel III ATP III
CC	: Citrate de clomifène
CLU	: Cortisol libre urinaire
CPA	: Acétate de cyprotérone
CT	: Cholestérol total
D.E.S.I.R.	: Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'InsulinoRésistance
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
DHEA-S	: Déhydroépiandrostérone sulfate
DHT	: Dihydrotestostérone
ECG	: Electrocardiogramme
EGIR	: Groupe Européen pour l'Étude de l'InsulinoRésistance
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
GAJ	: Glycémie à jeun
GnRH	:Gonadotropin Releasing Hormone
HAIRAN	:Hyper Androgenism Insulino Resistance And AcanthosisNigricans
HAS	: Haute autorité de santé
HCS	: Hyperplasie congénitale des surrénales
HDLC	:Hight density lipoprotein cholesterol
HGPO	: Hyperglycémie provoquée orale

HTA	: Hypertension artérielle
IDF	: Foundation Internationale du Diabète
IDF	: International Diabetes Foundation
IGF-1	: Insulin-like growth factor1
IGFBP-1	: Insuline Growth Factor Binding Protein-1
IMC	: Indice de masse corporel
IR	: nsulinorésistance
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDLC	: Low density lipoprotein cholesterol
LH	: Hormone lutéinisante
NCEP	: the National Cholesterol Education Program
NHANES	: national health and nutrition examination survey
NIH	: National Institut of Health
OMS	: Organisation Mondiale de la santé
OP	: OEstroprogestatifs
OP'DDD	: Mitotane
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
RCV	: Risque cardio vasculaire
SCORE	: Systematic Coronary Risk Estimation)
SFG	: Score de Ferriman et Gallwey
SHBG	: Sex hormone binding globulin
SM	: Syndrome métabolique
SOPMK	: Syndrome des ovaires polymicrokystiques
T	: Testostérone
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Triglycérides
TT	: Tour de taille

INTRODUCTION

L'hyperandrogénie ou excès d'androgènes est un trouble endocrinien commun aux femmes en âge de procréer, avec une prévalence de 5-10% et qui se manifeste cliniquement par l'hirsutisme, l'acné, l'alopecie androgénique, les signes de virilisation (hypertrophie clitoridienne et musculaire, raucité de la voix) et par des troubles du cycle menstruel. L'hirsutisme, présent chez 80% des patientes avec hyperandrogénie est le critère de diagnostic clinique le plus couramment utilisé. Les signes de virilisation sont relativement rares et leur présence suggère souvent une tumeur androgénosécrétante. Une anamnèse complète et un examen clinique ciblé sont extrêmement utiles dans l'évaluation diagnostique des patientes atteintes d'hyperandrogénie[1].

Par ailleurs, l'hyper androgénie est reconnue comme étant une anomalie qui augmente le risque cardiovasculaire à travers le profil métabolique qui s'y associe et qui se définit par les paramètres suivants : intolérance au glucose ou diabète, hypertension artérielle et dyslipidémies.

L'hyperandrogénie nécessite une prise en charge thérapeutique étiologique et symptomatique des manifestations cliniques et de son retentissement psychosocial.

Dans ce travail, nous proposons de faire le point sur les différents paramètres métaboliques lors d'un état d'hyperandrogénie, de déterminer la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi que les modalités de prise en charge de ces anomalies métaboliques à moyen et à court terme.

MATERIEL

ET METHODES

A .OBJECTIF DE L'ETUDE :

Le but de ce travail est d'étudier les différents paramètres métaboliques chez une population de patientes hirsutes suivies au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques CHU Hassan II de Fès.

B. Matériel et méthodes

- Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive concernant 92 patientes hospitalisées dans le service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques CHU HASSAN II de FES .

-Durée de l'étude :

L'étude s'est étendue sur une période de sept ans allant de janvier 2009 à décembre 2015.

-Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patientes hirsutes ayant été hospitalisées au service d'endocrinologie du CHU HASSAN II de Fès ; entre janvier 2009 et décembre 2015 et chez qui la confrontation des critères cliniques et biologiques a permis de déterminer le profil métabolique de ces patientes.

-Recueil de données

Le recrutement des patientes s'est fait à partir du registre d'hospitalisation du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU HASSAN II de Fès. Pour ce fait, une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir les données des dossiers, puis intégrées dans une base de données informatique.

RESULTATS

I-Description des patientes:

A. Les données à l'interrogatoire:

a.a .Epidémiologie :

a.a.a.L'âge :

L'âge moyen de nos patientes était de 28, 2 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 56 ans et un écart type de 8,73.

Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 15 et 25 ans (45%)

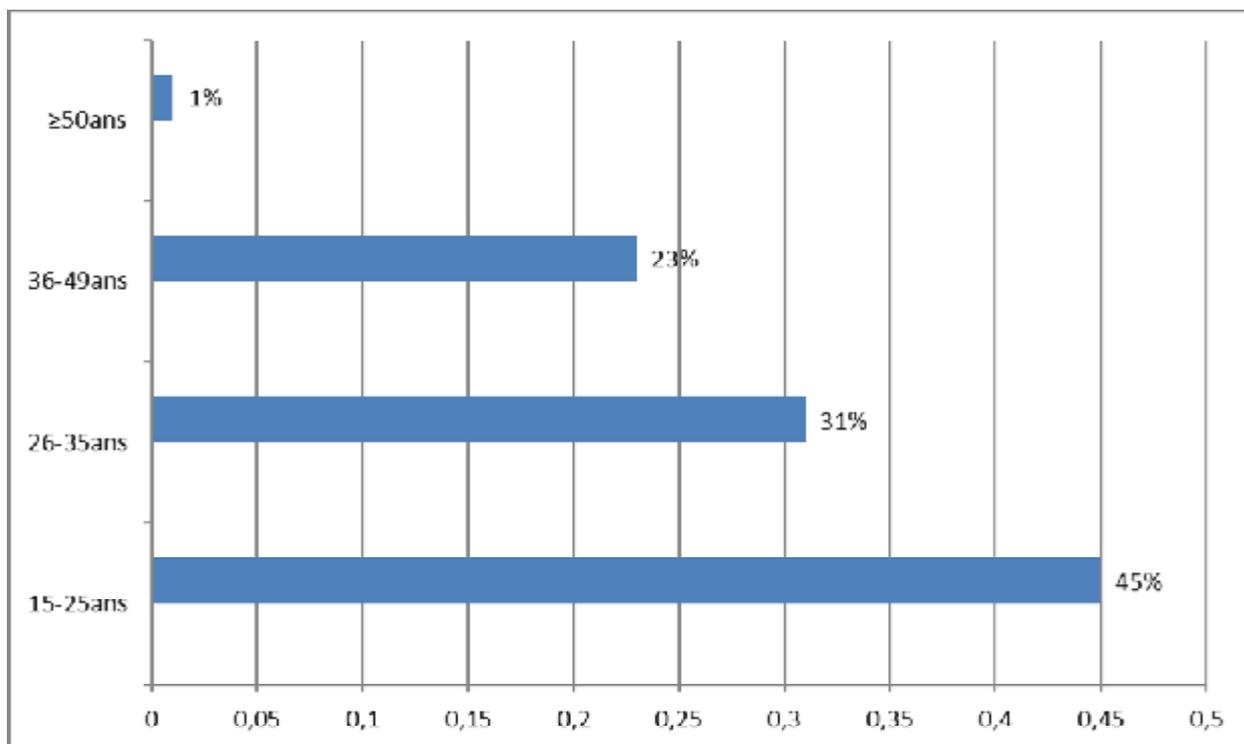


Figure 1 :Répartition des cas selon la tranche d'âge

a.a.b .situation conjugale:

Ø 69,6% des patientes étaient célibataires (n=64) ,

Ø 30,4% des cas étaient mariée (n=28)

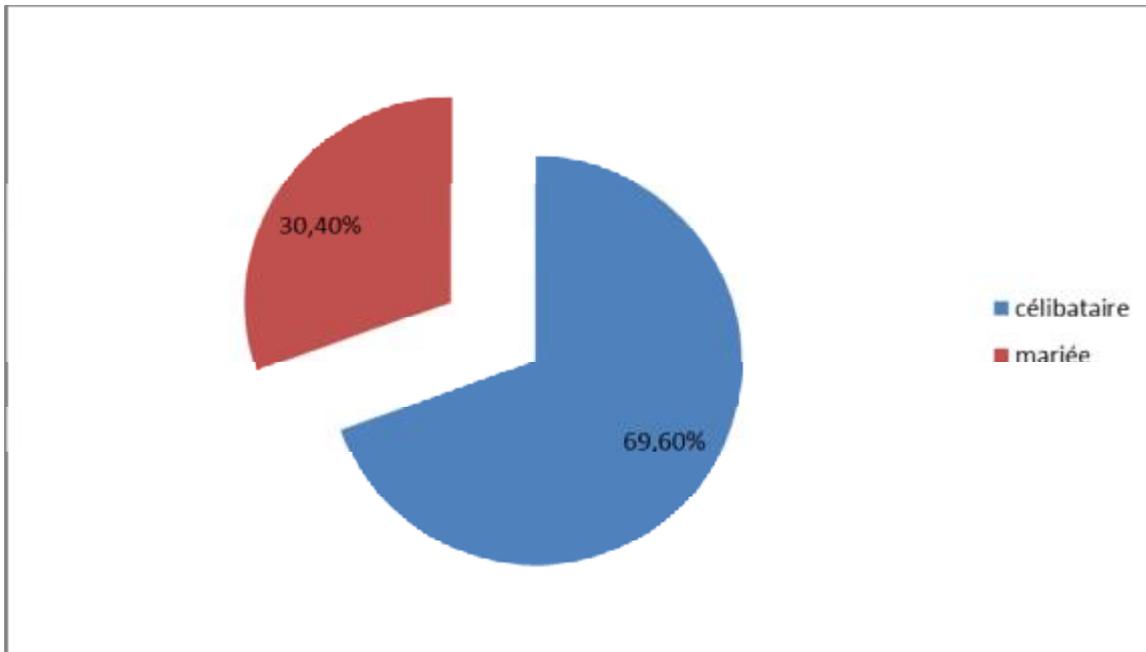


Figure2 :Répartition des cas selon la situation matrimoniale

a.a.c. la situation professionnelle

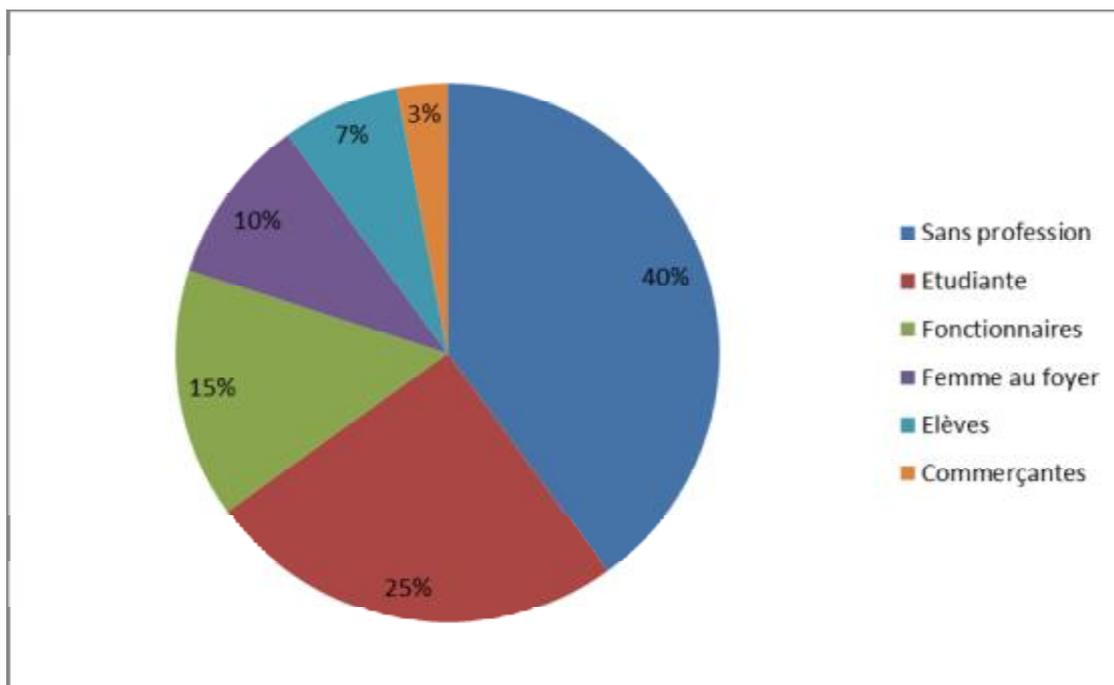


Figure 3 : Répartition des cas selon la situation professionnelle

a.a.d. le niveau socio-économique :

∅ dans notre série d'étude, 55% des cas étaient issus de moyen niveau socio-économique (n=50) ;

∅ 45% des cas étaient issus d'un bas niveau socio-économique (n=42).

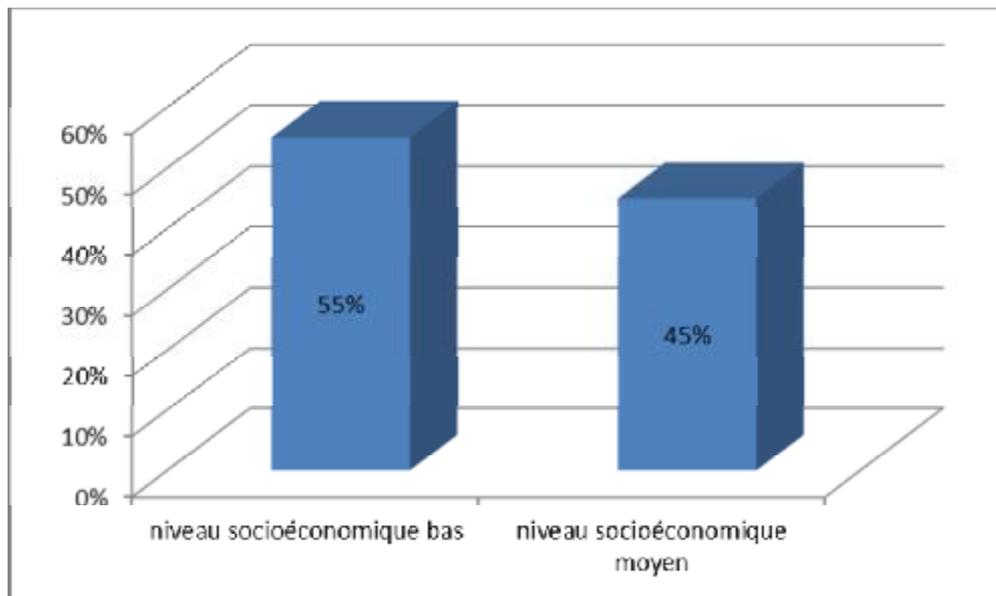


Figure4 :Répartition des cas selon le niveau socio-économique

a.a.e. Origine géographique :

La majorité de nos patientes étaient de la ville de Fès soit 73,3% ;

10% de Meknès et 16,7% provenaient d'autres villes

a.a.f. couverture sociale :

65% des cas de notre série avaient une couverture sociale (n=60), tandis que 35% n'en avaient pas (n=32).

a.b.Données cliniques :

a.b.a.Antécédants personnels :

- Ø 2 ;2% de nos patientes avaient un antécédent d’hypertension artérielle (n=2)
- Ø 2 ,2% de nos patientes avaient un antécédent d’obésité(n=2) ;
- Ø 4,3% des patientes suivies pour diabète(n=4) ;
- Ø 7,6% des patientes, avaient un problème d’infertilité (n=7);
- Ø Chez 12% des patientes, on retrouve la notion de prise médicamenteuse à base de corticoïdes et des antidépresseurs (n=11)

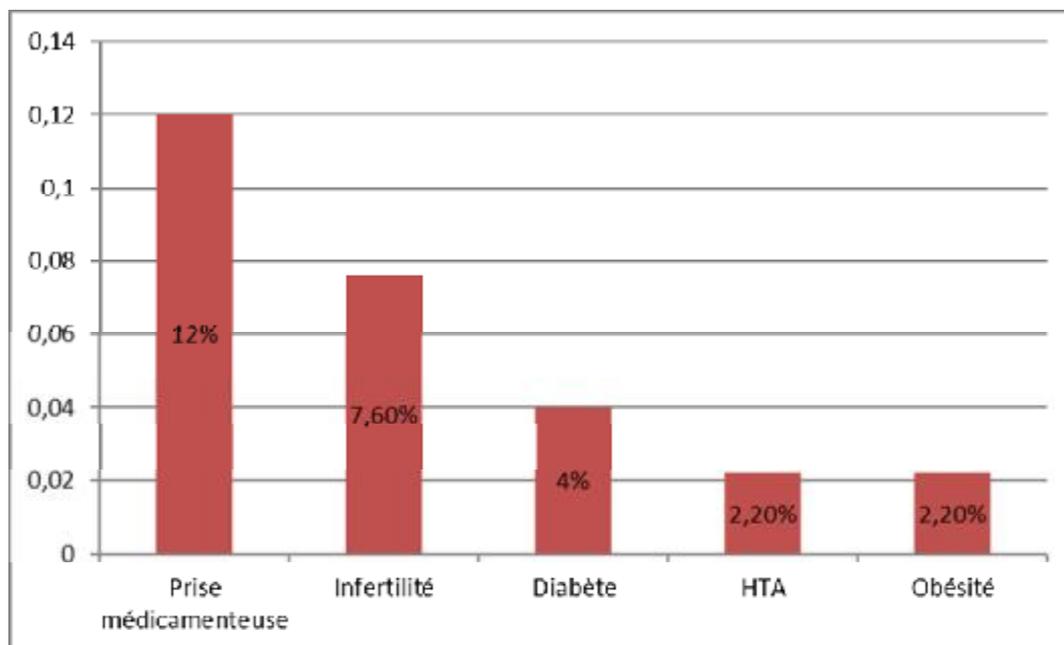


Figure 5:répartition des cas selon les antécédents personnels et les morbidités associées

a.b.b. Ménarche :

L’Age moyen de ménarche était de 13 ans en moyenne avec des intervalles allant de 9ans à de 18ans.

a.b.c.Cycle menstruel :

40% des patientes avaient un cycle régulier(n=37) ;

52% présentaient des troubles de cycle ;la spanioménorrhée a été retrouvée chez 35,9% des cas(n=33), l'oligoménorrhée chez 6,5%(n=6) ;l'aménorrhée chez 9,8% des cas(n=9) .

a.b.d.Gestité et parité :

Ø 73,9% des patientes étaient Gestité 0 Parité 0 (n=68)

Ø 18,5% des patientes avaient au moins un enfant vivant (n= 17)

a.b.e. Contraception :

4,3% des patientes rapportaient la notion de prise de contraception orale type oestroprogestative (n=4)

a.b.f. Antécédents familiaux :

Ø 41,3% des patientes avaient des antécédents familiaux de diabète (n=38);

Ø 20,7% des patientes avaient des antécédents familiaux d'hirsutisme(n=19)

Ø 7,6% des patientes, avaient des antécédents familiaux de mortalité périnatale (n=7)

Ø Une patiente, soit 1,1% des cas avait un antécédent d'infertilité dans la famille

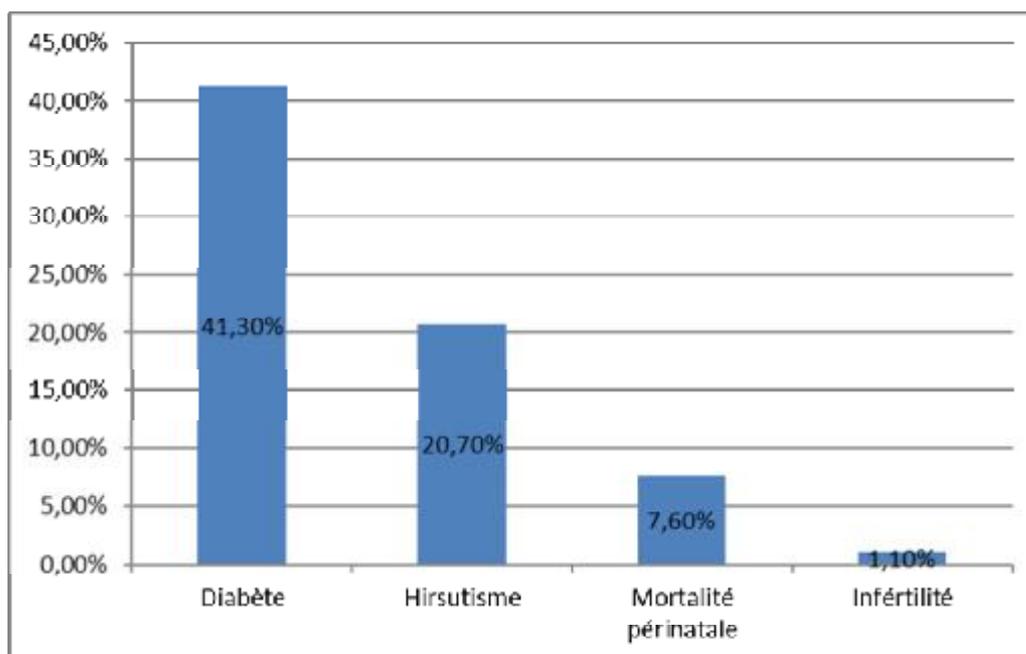


Figure 6 : Répartition des cas selon les antécédents familiaux

a.b.g.l'histoire de l'hirsutisme :

ü la période d'apparition :

L'hirsutisme est apparu :

- Ø chez 2% des cas avant la puberté soit n=2 ;
- Ø chez 41% des cas en péripubertaire soit n=38 ;
- Ø chez 57% des cas après la puberté soit n=52 ;

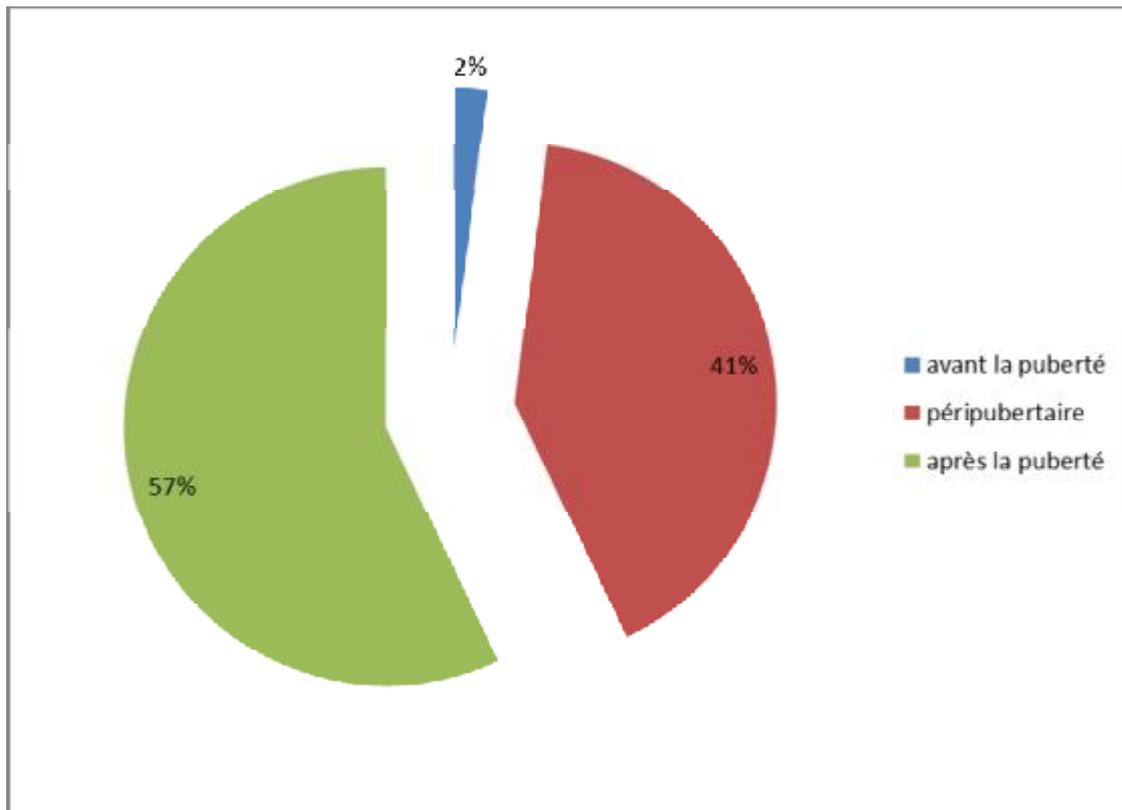


Figure 7 : Répartition des cas selon la période d'apparition

ü Le mode d'installation :

On a noté un début Progressif chez 65,2%(n=60), alors que chez 5,4% des patientes (n=5) le début était brutal.

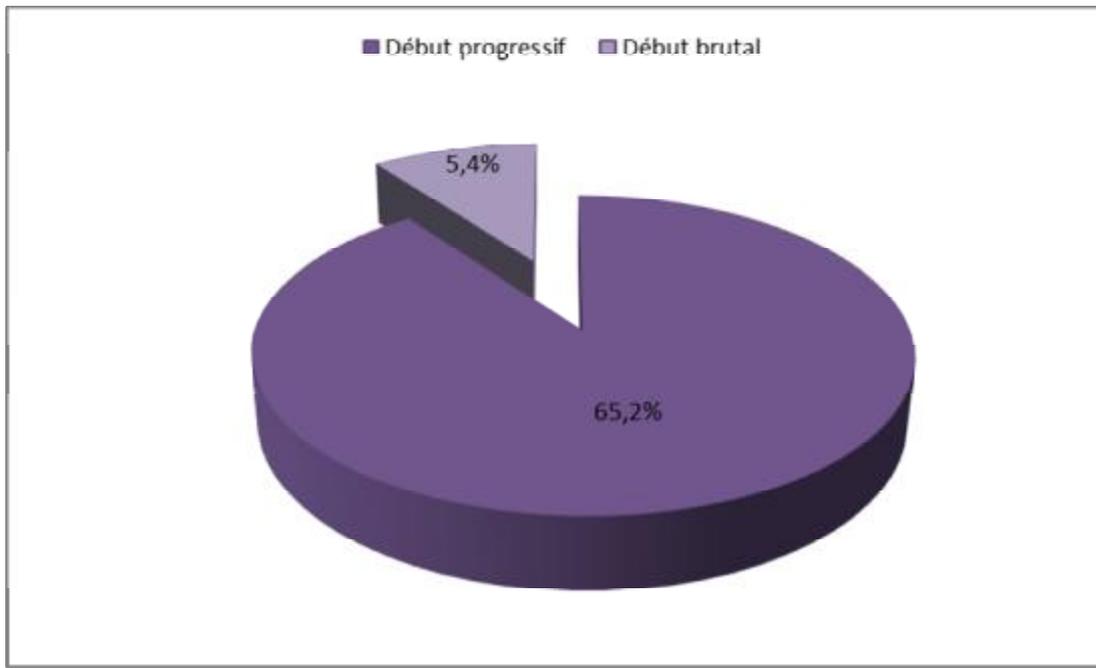


Figure 8 :Répartition des cas selon le mode d'installation

ü L'évolutivité :

Par rapport à la fréquence d'épilation :

- Ø 9,8% des patientes s'épilent 2 fois par semaine (n=9) ;
- Ø 29,34% des patientes s'épilent 1 fois par semaine (n=27);
- Ø 12% des patientes s'épilent 1 fois par quinzaine (n=11) ;
- Ø 2,2% des patientes s'épilent une fois par mois (n=2) ;
- Ø 43% des patientes restantes n'ont pas précisé la fréquence d'épilation ;

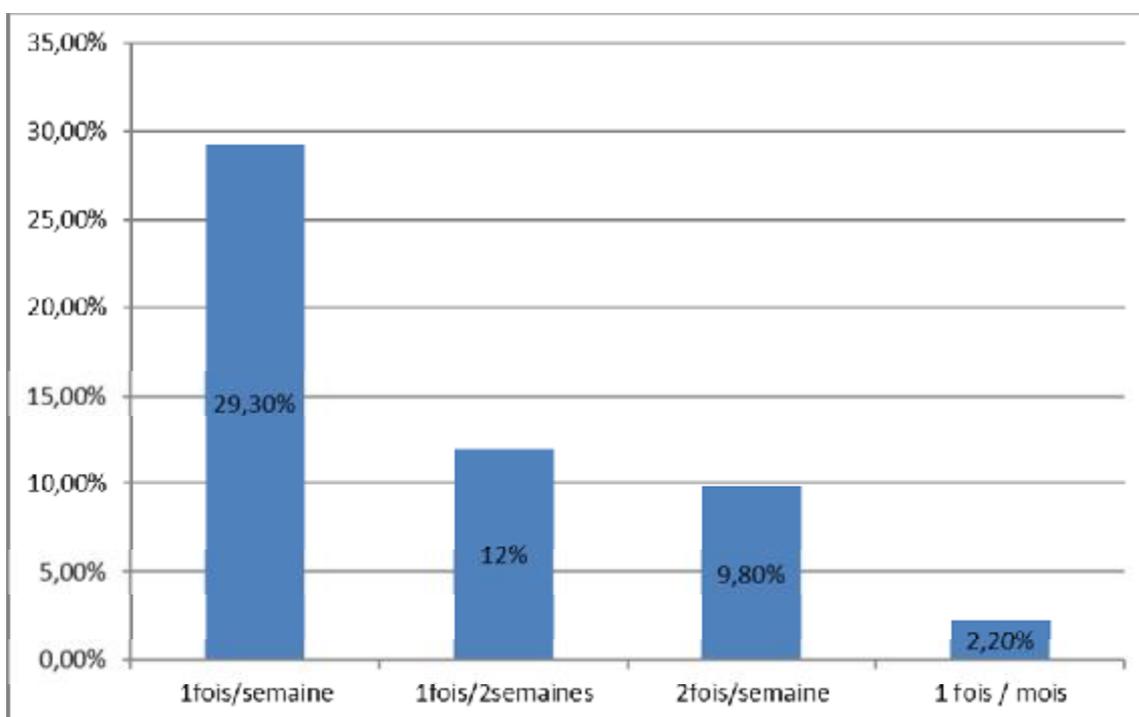


Figure 9 : répartition des cas selon la fréquence d'épilation

B. Les données à l'examen clinique :

1/hypertension artérielle :

Parmi les 92 patientes, HTA a été retrouvée chez 8,7% des patientes (n=8)

2/tour de taille :

- Ø Un tour de taille normal soit ≤ 80 cm selon les recommandations était retrouvé chez 27,17% des cas (n=25)
- Ø 55,43% présentaient un tour de taille élevé soit > 80 cm (n=51)

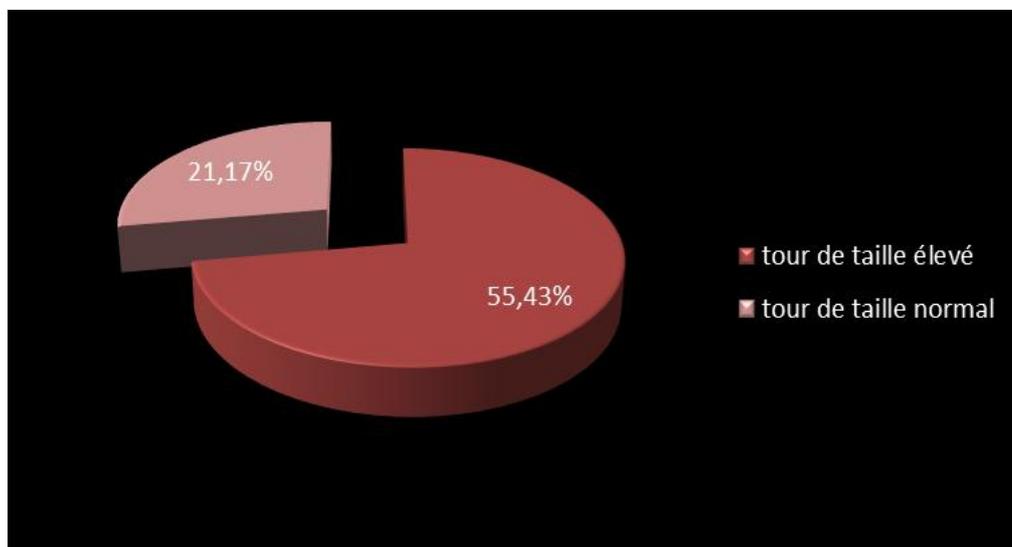


Figure 10 : répartition des cas selon leur tour de taille

3/Indice de masse corporelle :

Ø 32,6% des patientes (n=30) avec un IMC compris entre 18 et 24 kg/m²

Ø 32,6 % des patientes (n=30) étaient en surpoids 25 Kg/m² ≤ IMC < 30 Kg/m²

Ø 32,6% des patientes (n=30) avaient une obésité IMC ≥ 30 Kg/m²

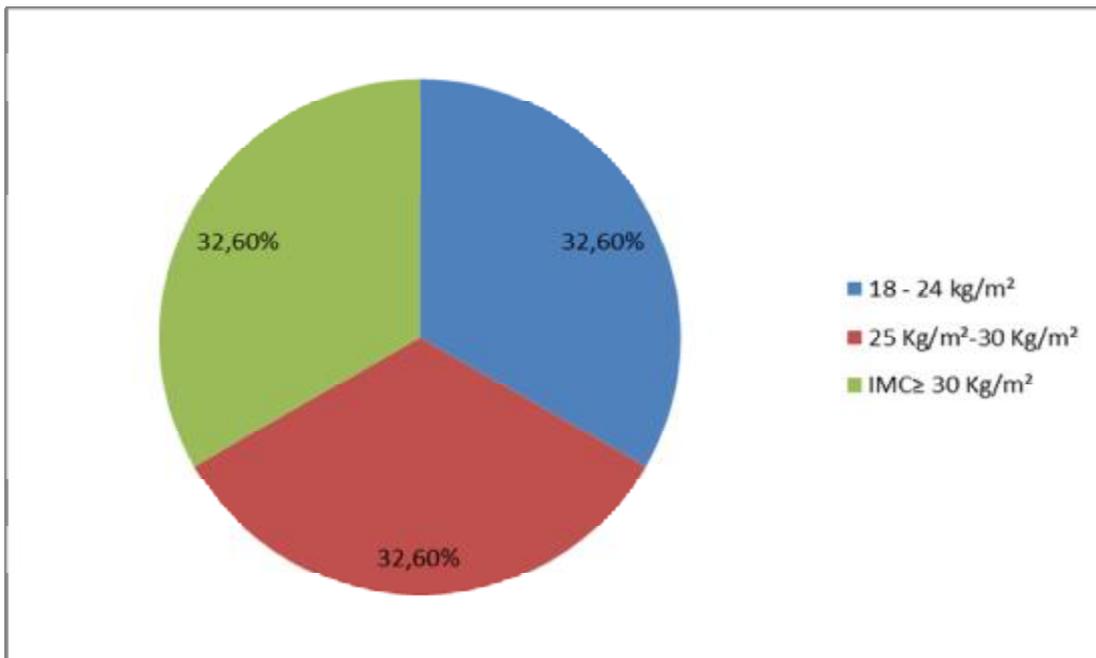


Figure 11: répartition des cas selon leur IMC

4/Prise de poids :

23,9% des patientes de notre série présentaient une prise de poids (n=22)

5/L'hirsutisme :

- Nous avons classé les patientes selon le score de l'hirsutisme de Ferriman et Gallwey :

Ø 58,7% des cas présentaient un hirsutisme léger soit n=54 ;

Ø 30,4% des cas présentaient un hirsutisme modéré soit n=28 ;

Ø 7,6% des cas présentaient un hirsutisme sévère soit n=7 ;

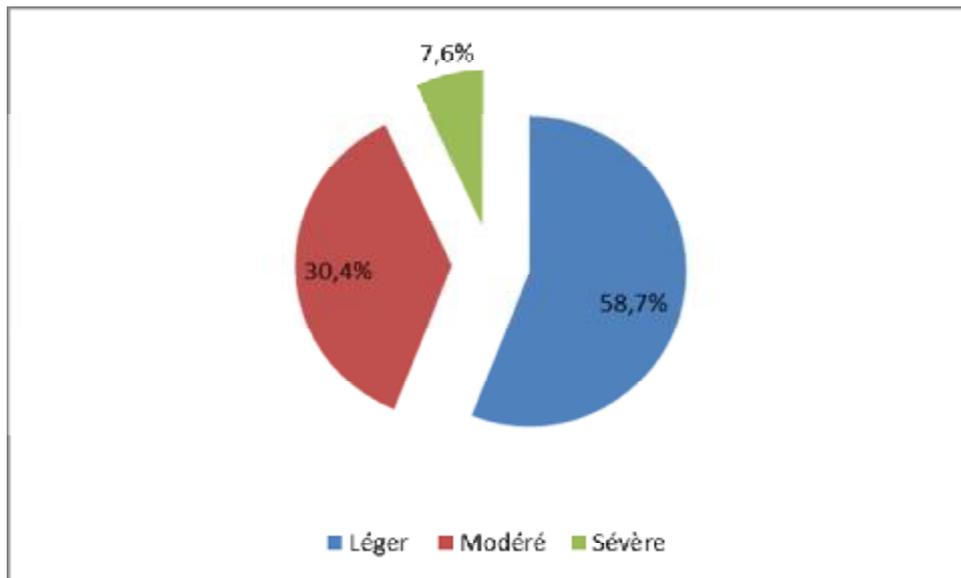


Figure12 : Répartition des cas selon le score de Ferriman et Gallwey

6/Signes mineurs d'hyperandrogénie :

- L'acné était présent chez 30,4% des patientes (n=28) et absent chez 67,4% restantes tandis que l'hyper séborrhée était notée chez 19,6% (n=18) ;

7/Signes majeurs d'hyperandrogénie :

- L'alopecie du vertex était présente chez 18,5% des patientes (n=17), 6,5% présentaient une alopecie atteignant les golfes frontaux (n=6).
- Aucune de nos patientes ne présentaient des signes de virilisation comme une hypertrophie clitoridienne, une raucité de la voix, ou une hypertrophie musculaire.

8/ Signes d'hypercorticisme et d'hyperinsulinisme :

Ø 10,9% des cas présentaient des signes d'hypercorticisme soit n=10

Ø 14,1% des cas. présentaient des signes d'hyperinsulinisme soit n=13 ;

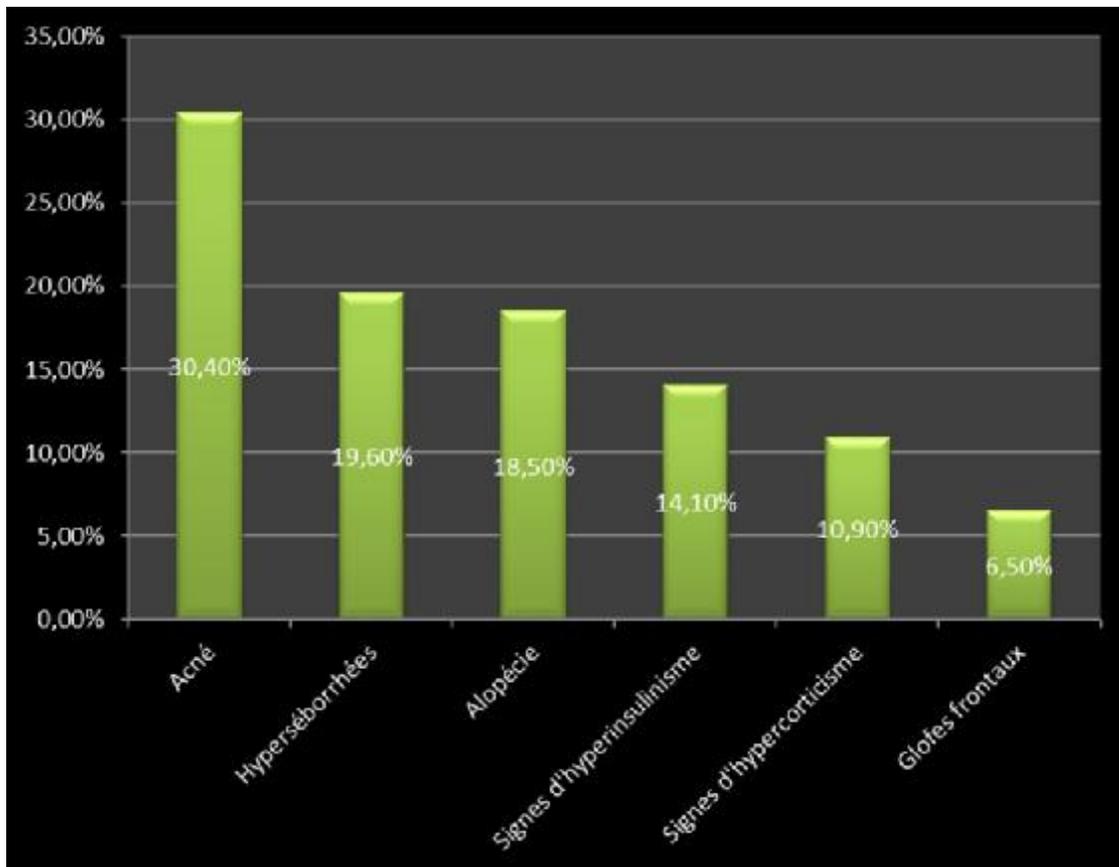


Figure 13 : Répartition des cas selon les manifestations cliniques

C- examens paracliniques :

1. Biologie :

a. bilan métabolique :

- En effectuant une GAJ chez les 92 patientes :

Le diabète était diagnostiqué dans 9,8% des cas (n=9),

78% des patientes avaient un taux de GAJ normal ,

- En effectuant une HGPO à 75g de glucose :

Ø Un diabète était retenu chez 3,3% des cas (n=3) ;

Ø une intolérance aux hydrates de carbone chez 5,4% des cas (n=5) ;

Ø Un hyperinsulinisme chez 4,3% des cas (n=4) ;

- Le bilan lipidique :

Ø 13% des patientes avaient un taux de CT élevé(n=12)

Ø 5,4% avec un taux de LDLc élevé (n=5)

Ø 37% avaient un taux bas HDLc(n=34),

- le syndrome métabolique ,selon les critères du NCEPATPIII,[8]

Dans notre étude, 14% des cas avaient un syndrome métabolique (n=13) ;

Il était absent chez 87% des cas (n=80) ;

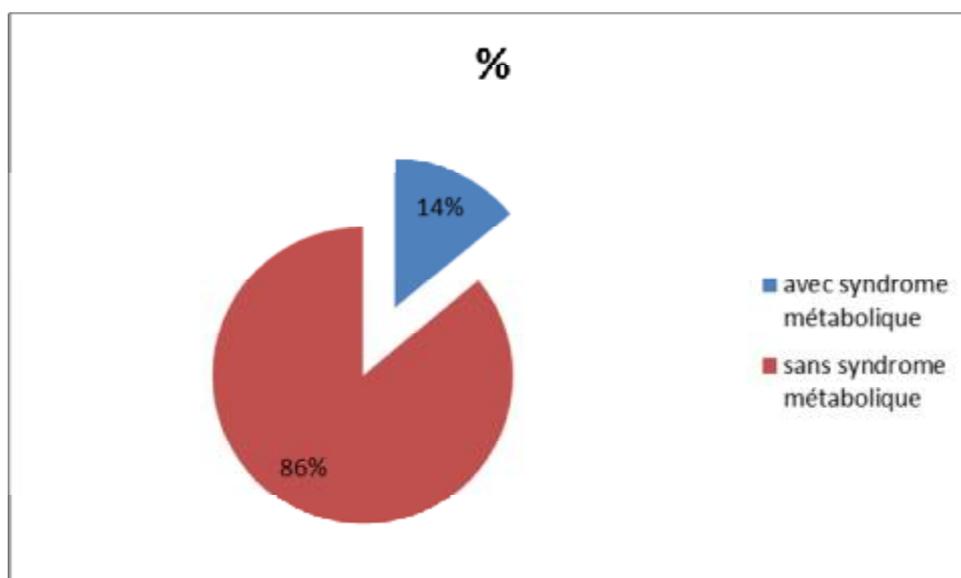


Figure 14 :Répartition des cas selon la présence du syndrome métabolique

b.Bilan hormonal :

Tableau1 : Paramètres du bilan biologique

BILAN DE BASE	Testostérone totale	Normale:< 0,6 ng/ml chez 50% Augmentée:> 0,6 ng/ml chez 50%
	D4 androstendione	Augementée: > 3,1ng/mlchez 22,8%
	Oestradiol	Normale chez 37% Augmentée chez 17,4%
	Hormone folliculo-stimulante	normale chez 50% basse chez 6,5%
	Hormone luthéinisante	normale chez 34,8% basse chez 10,9% élevée chez 17,4%
	Prolactine	Supérieur à 29,93 ng/ml chez 8,7%
	Déhydroépiandrostérone sulfate	Supérieur à 500ug/dl chez 6,5%
	Cycle du cortisol	Rompue chez 16,3%
	Cortisol libre urinaire	Augmenté chez 8,7%
	BILAN APRES STIMULATION	17 OHP après stimulation au synactène
Freinage minute du cortisol à la dexaméthasone		Absence de freinage chez 6,5%

2/Examens morphologiques :

a – Echographie pelvienne :

Chez 37% des cas de notre étude (n=34), elle a objectivé des images évoquant des ovaires polymicrokystiques.

b– Imagerie par résonance magnétique pelvienne :

8 patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne :

ü chez 5,4% des patientes (n= 5), le résultat était en faveur des ovaires polymicrokystiques

ü sans aucune anomalie visible pour 3 patientes .

c – Tomodensitométrie abdominale :

11 de nos patientes avaient bénéficié d'une TDM abdominale :

ü 5 étaient en faveur d'un adénome surrénalien,

ü 2 étaient suspects de corticosurrénales malins,

ü 4 TDM sans particularité.

d – Imagerie par résonance magnétique hypothalamo-hypophysaire :

Réalisée dans le cadre d'une symptomatologie évoquant une origine centrale

5 patientes avaient bénéficié d'une IRM hypothalamo-hypophysaire :

ü 2 en faveur d'un microadénome à prolactine

ü une en faveur d'un arachnoïdocèle,

ü 2 sans particularité

D – Les étiologies de l’hirsutisme:

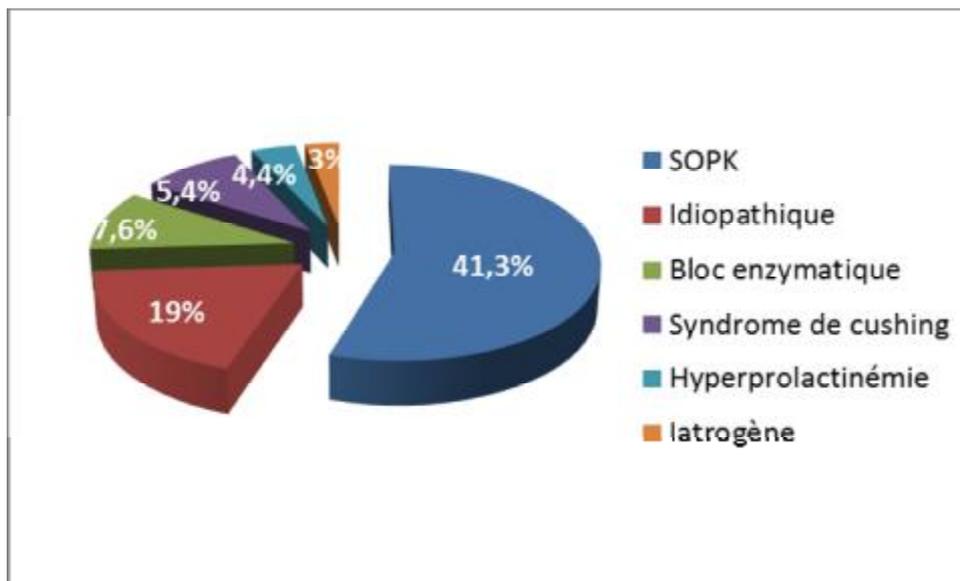


Figure 16 : Les étiologies retenues dans notre série après exploration

E- Prise en charge :

1. Traitement étiologique :

ü Concernant le SOPMK :

- 50% des patientes mises sous métformine (n=19);
- 31% des patientes mises sous acétate de cyprotérone (ACP) 50mg/j associé à l’Oestradiol gel 1app/j de J1 à J21 du cycle ;
- 13% des patientes mises sous Ethinylestradiol-ACP (Diane® 35mg/j) ;
- 18% des patientes mises sous oestroprogestatifs.

ü Toutes les patientes ayant un bloc enzymatique ont été mises sous hydrocortisone.

ü Concernant les 5 patientes qui présentaient un syndrome de Cushing :

- Une chirurgie surrénalienne a été pratiquée chez 3 patientes ;
- 2 patientes ont été adressées au service de neurochirurgie pour la prise en charge de maladie de Cushing.

ü Les 2 patientes présentant un microadénome à prolactine ont été mises sous agonistes dopaminergiques.

ü L'hirsutisme idiopathique :

- 14% des patientes étaient mises sous métformine ;
- 57% sous acétate de cyprotérone (ACP) 50mg/j associé à l'OEstradiol gel 1app/j de J1 à J21 du cycle

2.Traitement symptomatique :

ü Neuf patientes étaient adressées pour bénéficier de séances de laser après avoir reçu un traitement adapté à l'étiologie de l'hirsutisme.

ü Les mesures hygiéno-diététiques étaient de règle chez la majorité des patientes de notre étude ;

F. Evolution :

1. Evolution à 6 mois :

- L'évolution était favorable chez 70,7% des patientes de notre étude (n=65) suivie sous traitement et qui était marquée par une régression de l'hirsutisme et régularisation du cycle menstruel.
- Des effets secondaires liés au traitement par métformine, à type de troubles digestifs(diarrhée) ont été rapportés par 2 patientes notés, induisant l'arrêt du traitement, en le signalant à la pharmacovigilance .
- A noter que le reste des patientes étaient soit perdues de vue soit ré adressées à leurs médecins traitants.

2. Evolution à 1 an :

- Parmi les patientes suivies durant la période de 6 mois, 45 ont été perdues de vue.
- L'évolution a été favorable chez 21,7% des patientes, (n=20) .
- L'hirsutisme évalué selon le score de Ferriman Gallwey coté entre 17 et 25 initialement chez 7 patientes, a été coté une année après à 16.
- Chez les 13 patientes restantes, le score coté initialement entre une valeur de 8 à 16, est coté une année après à 8 chez 12 patientes et à une valeur < à 8 chez une patiente.

DISCUSSION

I - Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique constitue une entité qui regroupe chez le même individu plusieurs anomalies métaboliques, cliniques, et biologiques qui prédisposent chacune au risque cardio-vasculaire.[2]

Dans notre série,14% des patientes qui présentent ce syndrome, définition adoptée et revue de la littérature.

1 .Historique :

L'histoire du syndrome métabolique débute il' y a environ 80 ans[3,4]. Des publications suédoises des années 20 décrivent le «le syndrome hypertension-hyperglycémie-hyper uricémie » .

Puis émergèrent dans les années 30 et 40 la notion d'insulinorésistance et le rôle de la répartition de la masse adipeuse ,androïde ou gynoïde .

En 1947,Vague décrivit l'interconnexion entre l'obésité androïde et le développement du diabète, de l'hypertension de la goutte et de l'athérosclérose.

Les années 80 sous l'égide de Reaven [5], on a vu apparaître la notion du « syndrome X » avec la prise en compte parallèle d'anomalies biologiques : l'hyperinsulinisme, l'hyperglycémie, l'intolérance au glucose, le taux élevé du VLDL, taux faible du HDL- cholestérol, hypertension.

Un an plus tard : Kaplan a dénommé la combinaison d'une obésité tronculaire, d'une diminution de la tolérance au glucose ,d'une hypertriglycéridémie et d'une hypertension « Deadly Quartet »

Une physiopathologie simple reliant les différents paramètres n'a pas pu encore être proposée et toutes les hypothèses sont permises entre des facteurs de risques évoluant indépendamment les un les autres et des facteurs liés entre eux par un mécanisme commun.

2-Définitions :

Plusieurs définitions ont été proposées entre 1998 et 2005 :

Ø L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé la première définition en 1998 [6], elle imposait l'insulinorésistance comme critère indispensable au diagnostic, l'insulinorésistance était difficile à mesurer directement en la pratique clinique courante, une évaluation indirecte était alors acceptée : glycémie à jeun trop élevée, intolérance au glucose, constatée 2 heures après charge glucosée, diabète de type 2. L'insulinorésistance devait être associée à deux autres des critères suivants : obésité définie par Indice de masse corporelle (IMC) $>0,9$ chez l'homme et $>0,8$ chez la femme, pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg, taux de triglycérides $\geq 1,5$ g/l et/ou HDL $< 0,35$ g/l chez l'homme et $0,39$ g/l chez la femme, micro albuminurie.

Ø En 1999, Le groupe européen d'étude de l'insulinorésistance (EGIR) a préféré l'appellation du syndrome d'insulinorésistance à celle du syndrome métabolique [7], l'insulinorésistance a, dans ce cas, été définie par l'élévation du taux plasmatique d'insuline associée à deux facteurs suivants : obésité abdominale évaluée par la mesure du périmètre abdominale, hypertension, augmentation des triglycérides et : ou diminution du taux HDL-cholestérol, hyperglycémie à jeun ou intolérance au glucose, diabète exclu

Ø En 2001 [8], la définition proposée par NCEP-ATP III américaine se voulut plus pragmatique, est définie par la présence de trois des cinq facteurs suivants :

-obésité abdominale: estimée par un tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88

cm chez la femme .

-une triglycéridémie ≥ 1.50 g/l .

- Diminution de HDLc à < 0.4 g/l chez l'homme et < 0.5 g/l chez la femme
- PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg
- GAJ ≥ 1.10 g/l

Cette définition a été révisée en 2005 : avec diminution du seuil de GAJ ≥ 1 g/l

Ø En 2002, EGIR a publié une nouvelle proposition pour sa définition [9]:

Présence d'une hyperinsulinémie à jeun et au moins deux des anomalies suivantes :

- obésité centrale avec tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme
- une hyperglycémie à jeun > 1.10 g/l
- une HTA $> 140/90$ mmHg ou un traitement antihypertenseur.
- une dyslipidémie: avec une TG > 1.80 g/l et/ou HDLc < 0.4 g/l, ou traitement hypolipémiant .

Ø En 2005,[10] les experts de l'IDF (international diabetes foundation) ont repris la définition proposée par le NCEP-ATP III mais en imposant l'obésité comme un indispensable au diagnostic , en association à deux autres facteurs de risque définis par le NCEP-ATP III ;l'IDF a par ailleurs spécifié que les valeurs du périmètre abdominal devaient être adaptées à l'appartenance ethnique.

Tableau2 : Normes de tour de taille proposées pour différentes ethnies [11]

Normes	Sexe masculin	Sexe féminin
Européennes	TT > 94 cm	TT > 80 cm
Sud asiatique	TT > 90 cm	TT > 80 cm
Chinoise	TT > 90 cm	TT > 80 cm
Japonaise	TT > 85 cm	TT > 80 cm

Pour l'Afrique subsaharienne, les pays méditerranéens et le moyen orient les normes européennes sont plus adaptées [11]

Ø En 2009, l'IDF en partenariat avec l'AHA, le NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*),

la société internationale d'athérosclérose et l'association internationale pour l'étude de l'obésité ont proposé une nouvelle définition du syndrome métabolique[12] ;avec nécessité de présence de 3 des 5 critères suivants :

- Tour de taille élevé : seuils ethno-centrés, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non-européens et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour ceux d'origine européenne
- TG élevés : $TG \geq 1,7$ mmol/l
- HDLc bas : $< 0,40$ g/L: hommes $< 0,50$ g/L: femmes
- Hypertension artérielle : PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
- Glycémie à jeun : $\geq 5,6$ mmol/l

Tableau 3: Définition du syndrome métabolique selon différents auteurs [12]

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEPATPIII (2001)	AHA/NHL B I (2004)	IDF (2005)	IDF/AHA/N H LBI (2009)
Insulino Résistance	Intolérance au glucose ou glycémie postprandiale élevée ou diminution sensibilité à l'insuline ou DT2	Insulinémie plasmatique > 75ème percentile	Non Nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire	Non Nécessaire
Obésité	IMC > 30 Rapport T/H: H>0,9 F>0,85	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 102cm F≥ 88 cm	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88 cm	Tour de taille (européens): H≥ 94cm F≥ 80 cm	Tour de taille: H≥ 94 cm F≥ 80 cm
Bilan Lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H≤ 0,90mmol/l F≤ 1mmol/l	TG ≥ 2 mmol/l HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL :H< 1mmol/l F<1,3 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement hypolipémiant en cours HDL : H< 1,03 mmol/l F< 1,29 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement hypolipémiant en cours HDL : H< 1,03 mmol/l F< 1,29 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l
Glycémie	Intolérance au glucose ou glycémie postprandiale élevée ou DT2	Glycémie ≥ 6,1mmol/l	Glycémie ≥ 6,1mmol/l (inclusDT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l ou traitement hypoglycémiant	Glycémie ≥ 5,6mmol/l(inclus DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l
Pression Artérielle	PAS ≥ 140mmHg PAD ≥ 90mmHg	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg ou traitement anti-HTA	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
Autre	Microalbuminurie	–	–	–	–	–
Critères de Diagnostic	Résistance à l'insuline + 2 autres critères	Résistance à l'insuline + 2 autres critères	3 critères Sur5	3 critères	Tour de taille élevé + 2 autres Critères	3 critères sur 5

3 /Prévalences :

Les données sont variables selon les pays en fonction de la définition choisie du syndrome métabolique, de la méthodologie de l'étude, du mode de sélection ,de l'âge et du sexe de la population étudiée, de la période de la réalisation.

3.1. Dans la population générale :

En Europe : dans une compilation de 8 études européennes concernant 7 pays (France, Espagne, Italie, Suède, Pays-Bas, Danemark, Angleterre) portant sur des sujets non diabétiques, il apparaît que la prévalence du syndrome métabolique, selon la définition de l'OMS, est de 13% pour les hommes et de 4% pour les femmes âgés de moins de 40ans, respectivement 20% et 11% entre 40ans et 55 ans, et de 33% et 21% au-delà de 55ans [13].

Aux Etats-Unis : selon l'étude NHANES III, réalisée de 1988 à 1994, portant sur des sujets de 30-75 ans, la prévalence est de 27,8%. [14]

Au Maroc : aucune étude épidémiologique n'a été réalisée pour apprécier la prévalence exacte de ce syndrome.

3.2 Différences en fonction des sexes :

Selon les résultats de la comparaison faite entre les données du NHANES III et celle de la cohorte française DESIR [15,16]selon la définition du NCEP-ATP III, la prévalence du syndrome métabolique était plus élevée aux Etats-Unis ;chez les hommes, 24% aux Etats-Unis vs 10% en France ;chez les femmes respectivement 23% et 7%.

3 .3 Différences en fonction de l'ethnie :

Aux Etats-Unis, les résultats de l'enquête NHANES III [17] ont permis de montrer que l'origine ethnique influait sur le résultat avec une prévalence de 31,9% chez la population mexicaine ,23,8% chez la population blanche et 21,6% chez les sujets d'origine africaine

3.4. Variabilité liée aux définitions :

Les deux définitions du NCEP et de l'IDF ont été comparées dans la population générale

et les prévalences du syndrome métabolique étaient respectivement de 34.5% et 39%[18]. En France, la prévalence selon NCEP, NCEP révisée et l'IDF étaient respectivement de 9.6%, 16.5% et 21.6% [19]

4/Syndrome métabolique et risque cardio-vasculaire :

Le syndrome métabolique est associé à une augmentation du risque de maladie cardio-vasculaire, en particulier de cardiopathie ischémique,. Plusieurs études l'ont montré Selon la définition OMS du syndrome métabolique, le risque relatif de cardiopathie ischémique (antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde) était de 2,96 dans l'échantillon de population âgée de 35 à 70 ans de l'étude Botnie, soit 4 483 sujets suédois et finlandais[20]. Dans cette population, le risque de mortalité par évènement cardio-vasculaire était également significativement augmenté par la présence du syndrome.

La cohorte de l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), soit plus de 12 000 sujets uniquement de race noire ou blanche, a été suivie pendant 11 ans[21]. Après ajustement à l'âge, à l'origine ethnique, au niveau de LDL-cholestérol et à la consommation tabagique, le risque de présenter un infarctus du myocarde fatal ou non fatal, un infarctus du myocarde silencieux diagnostiqué à l'ECG ou le risque de nécessiter une revascularisation des artères coronaires était respectivement multiplié par 2 pour les femmes, et par 1,46 pour les hommes, en cas de syndrome métabolique selon la définition NCEP-ATPIII. Le risque de cardiopathie ischémique augmentait avec le nombre de composants du syndrome présents jusqu'à un risque multiplié par 5,25 pour les femmes avec plus de 4 éléments du syndrome, et 2,23 pour les hommes dans la même situation. Les

facteurs les plus impliqués étaient l'hypertension artérielle et un HDL-cholestérol bas.

Outre le risque de cardiopathie ischémique, le risque d'accident vasculaire cérébral est augmenté indépendamment des autres facteurs de risque. Au sein de la population de l'étude ARIC, le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique était multiplié par 1,96 pour les femmes et 1,42 pour les hommes [21].

L'hypertension artérielle est également 6 fois plus fréquente chez les sujets obèses avec une augmentation de 3 mm Hg de la pression systolique et de 2,3 mm Hg pour la pression diastolique par prise de 10 kg ; la prévalence de l'hypertension artérielle s'élève avec l'IMC [22]. La mesure de la pression artérielle doit être faite avec un brassard adapté au diamètre du bras afin de ne pas sous-estimer les chiffres. Les valeurs sont d'autant plus élevées que la répartition du tissu adipeux est androïde. En termes d'évènement cardiovasculaire, cet effet de la prise de poids sur la pression artérielle se traduit par une augmentation de 12 % du risque de cardiopathie ischémique et 24 % du risque d'accident vasculaire cérébral. Les liens évoqués entre obésité et hypertension artérielle sont une hyperréactivité du système sympathique, l'état d'inflammation chronique de bas grade associé à l'obésité et la possibilité d'un syndrome d'apnée du sommeil qui doit être recherché ou confirmé par un enregistrement polysomnographique[22].

Parallèlement à l'altération du profil métabolique, l'obésité est directement responsable de modifications structurales et d'une dysfonction cardiaques, y compris en l'absence de comorbidités[22].L'obésité entraîne une hypervolémie avec, à niveau d'effort égal, un travail cardiaque plus important. Le ventricule gauche s'hypertrophie et il existe fréquemment une dysfonction ventriculaire diastolique. Il existe également une cardiomyopathie de l'obèse avec l'apparition d'adipocytes dans le myocarde par métaplasie. Ces cordons de cellules provoquent l'accumulation de

tissu adipeux entre les myocytes ou provoquent leur dégénérescence. Des troubles de conduction peuvent alors apparaître.

Le risque cardio-vasculaire lié au syndrome métabolique est d'autant plus élevé qu'il existe des antécédents de ce type.

Ainsi, est-il avéré que le syndrome métabolique constitue une situation de risque cardio-vasculaire à évaluer selon les critères utilisés dans le score de Framingham qui permet d'évaluer le risque d'évènement coronarien et d'accident vasculaire cérébral à 10 et 20 ans de suivi pour les patients âgés de 30 à 75ans ne présentant pas déjà une pathologie cardio-vasculaire connue et qui prend en compte les paramètres suivants : le sexe, l'âge, le tabac, la pression artérielle systolique, le taux de cholestérol total, le taux du HDL-c , le diabète.[86]

II. L'hyperandrogénie :

1 / Epidémiologie :

L'hyperandrogénie a tendance à se manifester chez une tranche d'âge jeune ; dans notre série, l'âge moyen de nos patientes était de 28,2 ans.

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par Carmina et Al.[23] sur un échantillon de 950 patientes, l'âge moyen des patientes était de $24,3 \pm 5$ ans.

Cette moyenne d'âge est légèrement supérieure à celle rapportée par Neerja Pur[24] Sur un échantillon de 50 cas , l'âge moyen était de 22,4 ans.

Tableau4 : Ages extrêmes et moyennes d'âges de diagnostic de l'hyperandrogénie dans la littérature

Auteurs	Nombres	Moyenne d'âge (ans)
Carmina et Al [23]	950	$24,3 \pm 5$
Neerja Pur [24]	50	22.4 ± 2.48
Notre série	92	$28,2 \pm 8,73$

2/manifestations cliniques :

1-Hirsutisme :

Est défini par la présence de poils chez la femme dans des régions du corps où normalement seul l'homme en possède. C'est ainsi le cas de la lèvre supérieure, du menton , de la face antérieure du thorax, de la ligne blanche, régions fessière et intergénito-crurale Il constitue une manifestation anormale des hormones androgéniques soit en raison de leur production excessive ou d'une sensibilité cutanée anormale .

1-1 Physiopathologie :

L'expression clinique de l'hyperandrogénie est modulée par trois éléments.

1. Le taux de testostérone biodisponible dépend du taux de testostérone totale et du taux de Sex hormon binding globulin (SHBG) qui capte avec une forte affinité la testostérone libre dans le sang, la rendant ainsi inactive.

2. La dihydrotestostérone (DHT) synthétisée à partir de la testostérone grâce à la 5 α réductase.

3. L'affinité des récepteurs cutanés aux androgènes (en particulier à la testostérone et à la DHT).

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 [25]. 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 [26]

1-2- Evaluation clinique :

1.2.1 Interrogatoire :

Qui aura comme but de détailler :

✚ la date d'apparition des symptômes et leur mode d'évolution, permettant ainsi au praticien de s'orienter plutôt vers un SOPMK ou un déficit enzymatique surrénalien caractérisés par une apparition ancienne et une évolution lente ou stable des symptômes que vers une origine tumorale évoquée devant une évolution récente et rapide des symptômes .

Dans notre série, le début à la période péripubertaire était de 41% des cas, celui à la postpuberté était de 57%, contre 2% en prépuberté.

Le mode de début dans notre série était dans la majorité des cas progressif, soit 65,2% des cas et brutal dans 5,4% des cas.

✚ L'âge de ménarche : La moyenne d'âge de la ménarche était de 13 ans dans notre série.

✚ L'histoire des cycles menstruels précisement leur régularité. La spanioménorrhées est le trouble le plus souvent décrit par la littérature, comme l'hyper androgénie peut se manifester par une aménorrhée le plus souvent secondaire ou plus rarement par des métrorragies. Classiquement la survenue progressive d'une spanioménorrhée avec des cycles longs supérieurs à 45 jours et/ou des métrorragies fonctionnelles pour un âge gynécologique de plus de trois ans est suspecte d'hyperandrogénie

Dans notre étude, une spanioménorrhée était présente chez 33 patientes soit 35,9% des cas. E. Carmina et al.[23], rapportaient des troubles du cycle chez 521 patientes soit 54,8% des cas, quand à la série de Neerja Puri [24] ,les troubles du cycles étaient notés chez 11 patientes soit 22% des cas

✚ une prise éventuelle médicamenteuse (androgènes, anabolisants)

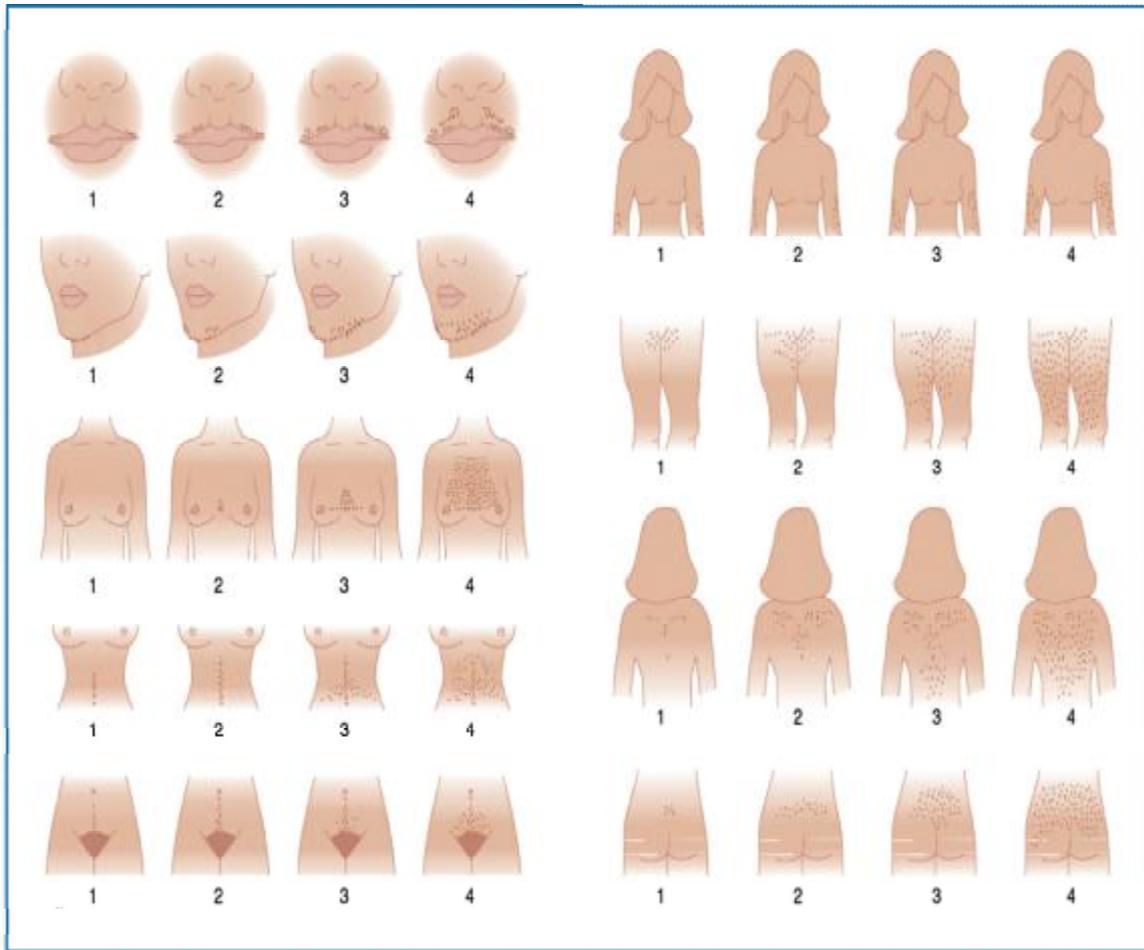
✚ Des antécédents familiaux d'hirsutisme étaient retrouvés dans notre

Série chez 20,7% des cas .Nos résultats sont similaires a ceux rapportés par Neerja Puri[24], des antécédants familiaux d'hirsutime chez 14% des patientes

1-2-2 L'examen clinique :

Sur le plan clinique, l'hirsutisme est évalué selon le score de Ferriman et Gallwey modifié, coté de 0 à 4 sur neuf zones du corps les plus androgénosensibles. Un score supérieur à 8 définit habituellement l'hirsutisme 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. Ce score permet au clinicien le suivi de l'évolution de l'hirsutisme, dans cette perspective, un bilan et suivi photographiques pourraient être intéressants ;



Classification de Ferriman et Gallwey

Dans notre étude, la répartition selon le SFG était comme suit :

- 54 patientes avaient un hirsutisme léger, SFG de 8 à 16 ;
- 28 patientes avaient un hirsutisme modéré SFG de 17 à 25 ;
- 7 patientes avaient un hirsutisme sévère SFG >25.

Tableau 5: Sévérité de l'hirsutisme selon Ferriman Gallwey dans notre série :

Sévérité de l'hirsutisme selon SFG	8 à 16	17 à 25	>25
Notre série	54	28	7

Dans la série de Neerja Puri [24], le SFG moyen était de 11,8.

2-Prise de poids :

Lors des états d'hyperandrogénie, il s'agit d'une obésité androïde définie par un IMC supérieur à 25 kg/m² (supérieur à 97^e percentile des courbes de Rolland Cachera) et par une adiposité abdominale. L'importance de cette adiposité est un élément essentiel car elle prédispose au risque métabolique et vasculaire. Le rapport taille/hanche est un marqueur clinique de la sensibilité à l'insuline : un index T/H supérieur à 0,8 est un signe d'obésité androïde.[27]

Dans notre étude l'IMC de nos patientes était répartie comme suit :

- 30 patientes avaient un IMC normal compris entre 18,5 à 24,9 kg/m², soit 32,6% des cas ;
- 31 patientes étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$), soit 33,7% des cas ;
- 30 patientes avaient une obésité ($\text{IMC} \geq 30$), soit 32,6% des cas ;

Tableau 6:Indice de masse corporelle de notre série

Indice de masse corporelle (kg/m ²)	$18,5 \leq \text{IMC} < 25$	$25 \leq \text{IMC} < 30$	$\text{IMC} \geq 30$
Notre série	54	28	7

Dans la série de E. Carmina et al. [23], l'IMC moyen était de 26,79 kg / m².

191 patientes (20,1%) étaient obèses ($\text{IMC} > 30$ kg / m²)

Dans la série de Neerja Puri [24],10 patientes étaient obèses soit 20% des cas

3-Signes mineurs de l'hyperandrogénie :

La présence de l'acné ou de la séborrhée est secondaire 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 .[28]

L'acné était présente chez 28 de nos patientes soit 30,4% des cas et chez 19 patientes soit 38% des cas de la série de Neerja Puri[24]

4-Signes majeures de l'hyperandrogénie :

§ Alopecie :

L'alopecie du vertex est considéré comme un signe d'hyperandrogénie qui peut varier de l'aspect clairsemé du vertex à l'existence d'une calvitie avec ébauche de golfes frontaux qui est un signe de virilisation majeure. Sauf que l'alopecie isolée n'est pas synonyme d'hyperandrogénie car elle peut révéler d'autres étiologies telles que les carences

ferriques, les problèmes psychologiques ou les causes auto-immunes .[28]

L'alopecie était présente chez 17 de nos patientes soit 18,5% des cas

Nos résultats se rapprochaient de ceux observés par Neerja Puri[24] l'alopecie était présente chez 8 cas soit 16%

§ 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.

Dans notre série, les golfes frontaux étaient présents dans 6,5% des cas.

Aucune de nos patientes ne présentait une raucité de la voix, ni d'hypertrophie musculaire, ni d'hypertrophie clitoridienne

5-Acanthosis nigricans :

L'acanthosis nigricans est une dermatose, facilement reconnaissable cliniquement par son aspect « peau sale, brune et épaisse » et de sa topographie élective aux plis. Les acanthosis nigricans sont le plus souvent réactionnels à une hyperinsulinémie secondaire à un état d'insulinorésistance. Ils sont ainsi le marqueur d'une hyperinsulinémie qui représente elle-même un facteur de risque cardiovasculaire. [27]

Deux de nos patientes présentaient un acanthosis nigricans soit 2,2% des cas, quand à l'étude de Neerja Puri[24], l'acanthosis nigricans était noté chez 7 patientes soit 14% de cas

Tableau7 : Comparaison de nos résultats avec ceux retrouvés dans la littérature.

Auteurs	Neejra Pur[24]	Carmina et AL[23]	Notre série
Nombre	50	950	92
Moyenne d'âge	22.4 ± 2.48	24,3 ± 5	28,2 ± 8,73
Troubles du cycles	22%	54,80%	35,90%
Obésité	20%	20,10%	32,60%
Acné	38,00%	–	30,40%
Alopécie	16%	–	18,50%
Acanthosis nigricans	14%	–	2,20%

3-Les 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[29,30]. 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 [31]

3-1- Dosages hormonaux

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.[32]

- Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention, par méthode radio-immunologique (RIA) ou spectrométrie de masse.[33]

Dans notre série l'élévation du taux de testostérone totale $>0,6\text{ng/ml}$ était observée chez 46 patientes soit 50% des cas. E. Carmina et al.[23] rapporte que la testostérone totale est l'androgène le plus souvent élevée (70,2%)

- 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 [32]
- On dose également la 17-OHP dans le cadre du dépistage du déficit en 21-hydroxylase. Dans le but d'éliminer ou d'affirmer le diagnostic de déficit en 21 Hydroxylase, le dosage de 17-OHP après stimulation par le Synacthène® (250mg) doit être utilisé.[34]

Dans notre étude la 17-OHP après test au synacthène® était > 10 ng/ml chez 7 patientes soit 7,6% des cas

- Le dosage D4 Androstèdione peut être demandé en complément à d'autres paramètres tels que le SDHEA, la testostérone totale et libre, pour le diagnostic des hyperandrogénies, des hirsutismes et des phénomènes de virilisation [35]

Dans notre série, elle était augmentée chez 21 de nos patientes, soit 22,8% des cas avec une valeur > à 3,1ng/m

- Déhydroépiandrostérone sulfate : Le dosage du DHEAS permet d'explorer la production surrénalienne d'androgènes mais sans orientation diagnostique certaine

Dans notre série elle était supérieur à 500 mg/dl chez 6 patiente soit 6,5% des cas.

Cortisol libre urinaire, freinage minute : 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:[36]

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

Dans notre série la CLU était augmentée chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

- 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).

Dans notre étude, on note une absence de freinage chez 6 patientes, soit 6,5% des cas.

- Prolactine : doit être mesurée devant tout trouble du cycle menstruel ou présence d'une galactorrhée [36]

Dans notre série, elle était > 29,93 ng/ml chez 8 patientes, soit 8,7% des cas.

3.2. Les examens d'imagerie :

En cas d'anomalies faisant suspecter une origine tumorale, une échographie pelvienne, une 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 [32].

4-Etiologies :

4.1.CAUSES OVARIENNES :

1- Syndrome des ovaires polymicrokystiques :

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est la cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation, d'infécondité et d'hyper androgénie chez la femme. 8,7% à 17,8 % des femmes en âge de procréer selon les critères Rotterdam.[37]

1-1-Diagnostic :

Le diagnostic du SOPMK est posé selon les critères de Rotterdam 2003(Tableau 8)

Tableau 8 : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, selon le consensus de Rotterdam2003 [38]

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, alopécie,
 - 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. ...

Dans la série de E. Carmina et al. [23], le SOMPCK a été diagnostiqué chez 685 patientes (72,1%). Parmi ceux-ci, 538 patientes soit 56,6% des cas étaient anovulatoires et ont été considérées comme d'être affectées par le SOMPCK classique (NIH Critères), tandis que 147 soit 15,5% des cas étaient ovulatoire et ont été considérés comme affectés par SOMPCK ovulatoire léger. Selon Neerja Puri [24], le diagnostic du SOPK été noté chez 20 patientes soit 40% des cas .

Dans notre série s'étude, nous avons retrouvé des résultats semblables à ceux de la littérature soit 41,3% des cas.

1-2-Profil métabolique des patientes avec SOPK :

Le SOPK est l'endocrinopathie la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, première cause d'hyperandrogénie. Les facteurs du risque métabolique associé sont objets de recherche et les conséquences à long terme doivent être prises en charge.

1.2.1. Syndrome métabolique :

La prévalence du syndrome métabolique dans le SOPK est de 43-47%, ce qui est deux fois plus élevé que la prévalence dans la population générale d'âge comparable, après ajustement de l'IMC.[39]

La définition du syndrome métabolique a été basé sur les critères du NCEP ATP3 :

27% avaient un syndrome métabolique selon l'étude de I. Cherif [40], 10% des patientes réunissaient les critères du syndrome métabolique selon l'étude de S.Trimeche[41].

Dans notre série,2,6 % des cas présentait un syndrome métabolique ,ce pourcentage est du à la taille de l'échantillon.

1.2.2 Hypertension artérielle :

Dans la série de I. Cherif [40], 11 % des patientes étaient hypertendues

Dans notre série, HTA était présente chez 5% des cas ;

1.2.3 Dyslipidémies :

Les dyslipidémie dans le SOPK sont similaires à celles observées dans le syndrome métabolique [42], caractérisées par un taux bas de HDL, et une hypertriglycéridémie.[43]

Dans la série de S.Trimeche[41] , Le bilan lipidique a montré une hypertriglycéridémie dans 10 % des cas et une baisse du HDLc dans 35 %, Ces résultats se rapprochent de ceux de notre étude, une perturbation du bilan lipidique était notée dans 37% des cas avec une hypertriglycéridémie dans 5% des cas et une baisse du HDL-c dans 31,6% des cas.

1.2.4 Obésité :

L'obésité est présente chez 30 à 70% des femmes atteintes du SOPK, selon les critères diagnostiques du SOPK et la race / ethnicité de la population [44,45] .Le rôle de l'obésité dans le développement du SOPK a été confirmé par une étude prospective révélant que l'obésité abdominale et la prise de poids après la puberté étaient associées au développement du SOPK[46]. Il a été démontré que l'obésité contribue à l'exacerbation des complications cliniques de SOPK, y compris la résistance à l'insuline [47], l'hirsutisme [48] ,et la prévalence de l'infertilité[49]

Dans la série de I. Cherif [40], 80% des patientes étaient en surpoids ou obèses, 81 % avaient une répartition androïdes des graisses ,et S.Trimeche [41] avait noté un IMC > 30 Kg/m²ne répartition androïde des graisses est notée dans 47,5% .

Les résultats de notre série rejoignent la littérature, 92% des cas étaient en surpoids ou obèses et 66% avaient une répartition androïdes des graisses.

1.2.5 Diabète et l'intolérance au glucose :

Selon les résultats de la littérature,trente à 40 % des femmes avec SOPK souffrent d'une altération de la tolérance au glucose, et plus de 10 % auront un diabète de type 2 à la quarantaine [50,51]Ces fréquences sont parmi les plus élevées comparées à des groupes de patientes du même âge [52]

La prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose était respectivement de 7,5 % et 10 % dans la série de S.Trimeche [41] et 27 % présentaient un trouble de la tolérance glucidique dans la série de I. Cherif[40],

Quand à notre étude, La prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose était respectivement de 10,5% et 8%

Tableau9 :Comparaison des résultats de notre série avec ceux de la littérature

Auteurs		I. Cherif [40]	S.Trimeche[41]	Notre série
Syndrome métabolique		27%	10%	2,60%
Hypertension artérielle		11%	NC	5%
Dyslipidémies	hypertriglycémie	NC	10%	5%
	hypoHDLémie	NC	35%	31,60%
Obésité	surpoids ou obésité	80%	47,50%	92%
	répartition androïdes des graisses	81%		66%
Diabète		27%	7,50%	10,50%
l'intolérance au glucose			10%	8%

1.2.6 Risques cardiovasculaires :

Une prédisposition à la macroangiopathie et à la thrombophilie a également été décrite chez les femmes porteuses du SOPK [53,54]. Une étude a montré que des femmes préménopausées porteuses de cette maladie présentent plus fréquemment des calcifications des artères coronaires[55]. En revanche, des études italiennes suggèrent que les femmes atteintes du SOPK pendant une vingtaine d'années

souffriraient de plus de dysfonction cardiopulmonaire que les témoins appariés sur l'âge et l'indice de masse corporel avec notamment une fraction d'éjection ventriculaire gauche significativement diminuée, même en l'absence de surpoids [56,57]

2- Tumeurs ovariennes :

Elles sont très rares et le plus souvent bénignes ou de faible malignité. Caractérisées sur le plan clinique par des signes d'hyperandrogénie d'apparition récente, rapidement progressifs et des signes de virilisation ainsi que des troubles du cycle type aménorrhée secondaire, un syndrome tumoral avec pesanteur pelvienne, distension abdominale, signes de compression, ascite, perte pondérale sont à rechercher. 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,ng/mL (ou 2 fois supérieure à la norme du laboratoire) doit faire évoquer ce diagnostic. L'échographie et l'IRM pelvienne mettent fréquemment en évidence une image ovarienne à composante mixte. En cas d'imagerie négative, un cathétérisme des veines ovariennes doit être discuté [58] ; Les tumeurs ovariennes virilisantes sont classées histologiquement en trois entités : les tumeurs non germinales, germinales et non endocrines.

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, elle est très sévère et peut mimer un tableau tumoral. 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 And 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 [59,60], très souvent dans un contexte d'hyperinsulinisme avec ou sans diabète de type 2 associé.

4.2. CAUSES SURRENALIENNE :

1-Hyperplasie congénitale des surrénales :

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente de l'hyperplasie congénitale des surrénales. C'est une maladie autosomique récessive secondaire à des délétions ou mutations du gène codant pour le cytochrome P450 C21 sur le bras court du chromosome 6, Il s'agit d'un bloc à révélation tardive qui associe au moins une mutation de forme modérée a une autre soit modérée ou sévère.

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 et d'un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation in utéro des organes génitaux externes [60,61].

L'hirsutisme est le signe clinique principal des formes non classiques. Il apparaît à l'adolescence, suite à l'augmentation des besoins en cortisol.

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

Dans l'étude réalisé par E. Carmina et al [23], l'hyperplasie congénital des surrénales a été diagnostiquée chez 41 patients (4,3%).

Neerja Puri [24],a rapporté un cas d'hyperplasie congénitales des surrénales soit 2% des cas.

Dans notre série 6 patientes soit 6,5% des cas étaient atteintes du deficit en 21 OH.

1.1. Profil métabolique des patientes avec hyperplasie congénitale des surrénales :

1.1.1. Diabète et l'intolérance au glucose :

Une intolérance au glucose était noté chez 16% des cas,nos résultats rejoignent ceux de [62].

1.1.2. Dyslipidémies:

Nous avons noté une baisse du HDL-c chez 50% des cas .

1.1.3. Obésité :

66% des patientes étaient en surpoids ou obèses, 33 % avaient une répartition androïdes des graisses .De pareils résultats ont été rapportés par [62].

1.1.4. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle a été retrouvé chez 16% des cas . De pareils résultats ont été notés par [62]

Tableau10 :Comparaison de nos résultats et ceux de la littérature

Auteurs		Mouna et al [62]	Notre série
Hypertension artérielle		23%	16%
Dyslipidémies	hypoHDLémie	26.9%	50,00%
Obésité	surpoids ou obésité	61.5%	66%
	répartition androïdes des graisses	61.5%	33%
Anomalies du métabolisme glucidique		19.2%	16%

2- 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 déhydroépiandrosterone (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 [63]. 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.

Dans la série de E. C armina et al. [23], deux patientes présentaient des tumeurs androgenosécrétantes.

3-Syndrome de Cushing :

Devant un hirsutisme, même modéré, et une oligospermoménorrhée, il faut toujours rechercher des signes orientant vers un syndrome de Cushing- ACTH dépendant (maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH).

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. 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 [64,65]. D'après la haute autorité de santé (2008), le dépistage peut également être proposé d'emblée par un freinage minute par la dexaméthasone ou par un dosage répété à deux ou trois reprises du cortisol salivaire nocturne (minuit) dans un laboratoire spécialisé [66].

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

Dans notre série un syndrome de cushing était diagnostiqué chez 5 patientes (5,4%).

4.3. AUTRES ENDOCRINOPATHIES :

Une hyperprolactinémie, en stimulant directement la sécrétion des androgènes surrénaliens, peut entraîner une hyperandrogénie, souvent modérée, et est à rechercher de façon systématique, en particulier en cas de trouble du cycle menstruel [28].

Dans notre série elle était retrouvée chez 4 patientes soit 4,4% des cas.

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

4.4. HYPERANDROGENIE IATROGENE:

Les classes thérapeutiques responsables d'une hyperandrogénie (Tableau)[67]

Tableau 11 : Thérapeutiques responsables d'une hyperandrogénie

Stéroïdes anabolisants androgéniques chez la femme	
Préparations parentérales	Testostérone Propionate de testostérone Énanthate de testostérone Cypionate de testostérone Décanoate de nandrolone Phanylpropionate de nandrolone Énanthate de méthanolone Testostérone dimérique 19- nortestostérone
Préparations orales	Méthyltestostérone Fluoxymestérone Oxymestérone Danazol Stanozolol Oxandrolone Éthylestrénol Noréthandrolone Mestérolone Méthénolone acétate Testostérone undécanoate Noréthistérone Acétate de noréthistérone Lynestrénol Norgestriénone Norgestrel, lévonorgestrel Diacétate d'éthinodiol Acétate d'équingestanolol Acétate de médroxyprogestérone Lévonorgestrel
Progestatifs de synthèse	
Anticonvulsivants Phénothiazines	Phénytoïnes, Phénothiazines, Valproate de Sodium
Corticoïdes et analogues de l'ACTH Métyrapone	

4.5. HIRSUTISME IDIOPATHIQUE :

Il correspond à 5 à 15 % des causes d'hyperandrogénie. Il s'agit 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. Dans cette situation, les androgènes sont sécrétés en quantité normale,

Dans la série de E. Carmina et al. [23], 62 patientes soit 7,6% des cas avaient des niveaux normaux d'androgènes, les cycles ovulatoires normaux, et les ovaires normaux. Ces patientes ont été considérées comme ayant un hirsutisme idiopathique.

Dans la série de Neerja Puri [24], 25 patientes soit 50% des cas étaient considérées comme ayant un hirsutisme idiopathique.

Dans notre série 15,2% des cas étaient atteints d'un hirsutisme idiopathique.

4.5.1. Profil métabolique des patientes avec hirsutisme idiopathique :

a. Syndrome métabolique :

Aucune de nos patientes avec hirsutisme idiopathique ne présentait le syndrome métabolique.

Nos résultats sont semblables à ceux rapportés par [68]

b. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle était absente chez toutes nos patientes avec hirsutisme idiopathique comme c'est le cas des résultats de [68].

c. Dyslipidémies :

Une perturbation du bilan lipidique avec 64 % d'hypo-HDLémie, et 21,4 % d'hypertriglycéridémie.

d. Obésité :

64% de nos patientes présentent un surpoids ou une obésité, Une répartition androïde des graisses est notée dans 50% de cas , [68]rapporte des résultats similaires.

e. Diabète et l'intolérance au glucose :

La prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose était respectivement de 14 % et 7 %.

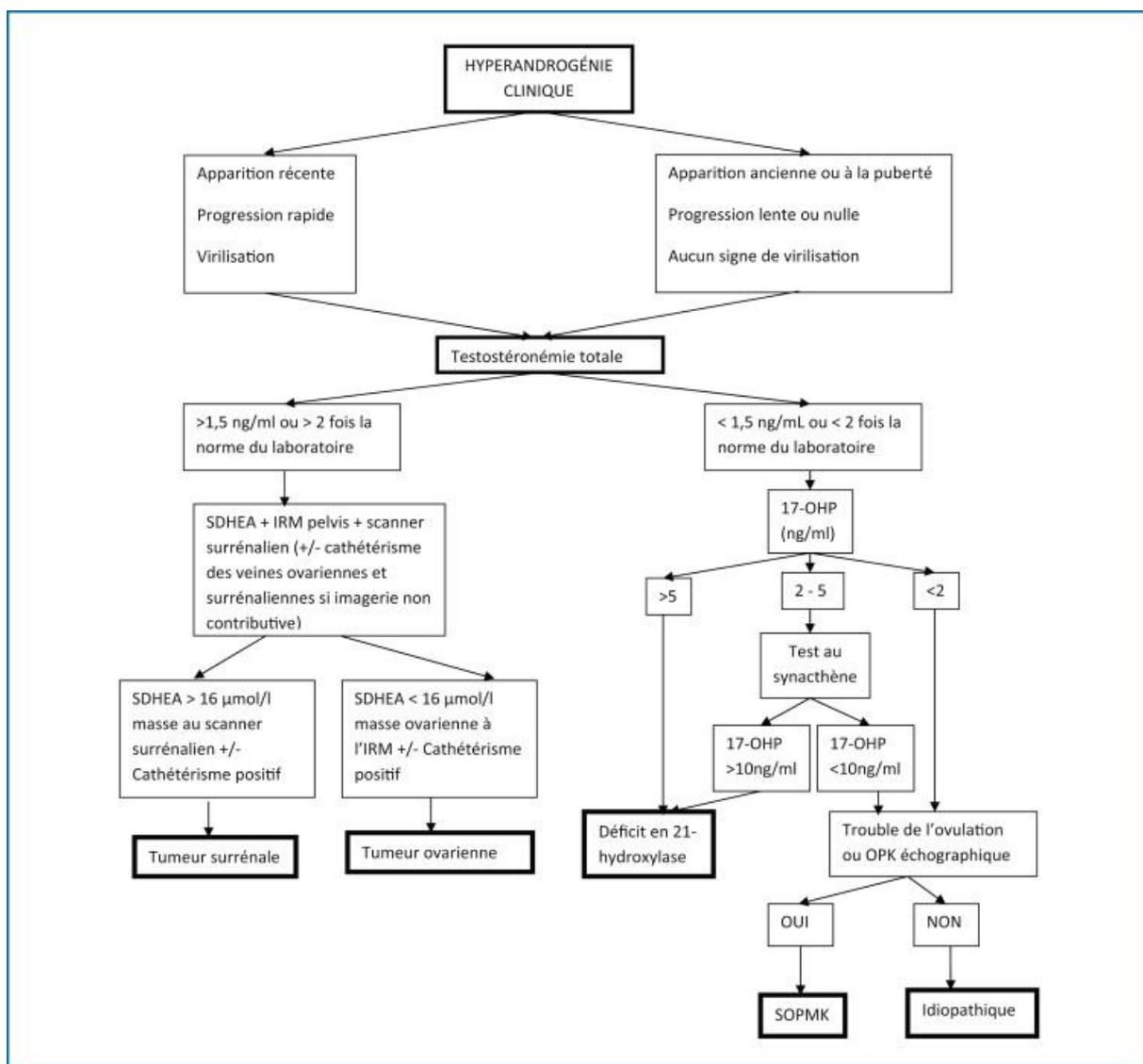


Figure 17: Orientation étiologique devant une hyperandrogénie [33]

5-Prise en charge thérapeutique :

Comprend deux volets :

A.Thérapeutique hormonale

1-Oestroprogestatifs :

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 ménopause.

2- Antiandrogènes:

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

a-Acétate de cyprotérone :

Le ACP (Androcur*), est un progestatif de synthèse au très fort pouvoir anti-gonadotrope et anti-androgène. 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 [69]. 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 β -estradiol à l'EE. Une surveillance du bilan hépatique et glucido-lipidique est nécessaire bien que les effets secondaires métaboliques soient très rares.

b- La spironolactone :

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. Avec ce traitement, il est nécessaire de surveiller l'ionogramme sanguin (risque d'hyperkaliémie) et la fonction rénale [70]. 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.

c- Le flutamide

Le flutamide [71] est un anti-androgène non stéroïdien dont le mécanisme d'action est multiple, et contrairement à la spironolactone, le flutamide bloque les récepteurs aux androgènes sans interagir avec les récepteurs aux estrogènes, aux glucocorticoïdes et à la progestérone.

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 α -réductase:**a-Finastéride**

Le finastéride est un inhibiteur de l'activité 5 α -réductase de type 2 qui empêche donc la conversion périphérique de la testostérone en DHT [71]. 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 [70]. Il n'est donc quasiment jamais prescrit chez la femme avec hyperandrogénie.

B-Thérapeutiques symptomatique :

1-Traitement esthétique :

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.

2-Traitement de L'acné :

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 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.

3-Mesures hygiéno-diététiques et changement du style de vie :

Les mesures hygiéno-diététiques ont été conseillées pour toutes nos patientes.

Ø Modification du mode de vie

Le respect des règles hygiéno-diététiques doit constituer une préoccupation permanente. La perte de poids est le premier objectif chez les sujets présentant une obésité abdominale et un syndrome métabolique.

Pour le remplir, la baisse des apports caloriques doit être combinée avec une augmentation de l'activité physique. La perte initiale, par rapport au poids de base, doit être relativement raisonnable. La perte de poids a un impact global sur la sévérité de tous les facteurs de risque métaboliques et sur le fonctionnement du muscle cardiaque[22] . Il faut, au besoin, assurer un suivi à long terme pour permettre la stabilité

La lutte contre la sédentarité constitue le second aspect des modifications des habitudes de vie L'inactivité contribue largement au développement du syndrome métabolique. L'exercice physique permet d'accélérer la perte de poids et diminue, de façon indépendante, le risque de maladie cardio-vasculaire [72] . L'exercice standard recommandé consiste à pratiquer au minimum 30 minutes quotidiennes d'activité physique d'intensité modérée[72] . La préférence va aux activités aérobies (marche rapide, vélo, natation, jogging). Des activités de la vie quotidienne par périodes de 10 à 15 minutes (travail domestique, jardinage, trajet à pied pour aller travailler) peuvent s'ajouter pour augmenter la dépense calorique. Dans le cadre du syndrome métabolique, l'AHA recommande une évaluation clinique avant de démarrer une activité physique. Chez les sujets à haut risque, un test d'effort est recommandé .[72]

Parallèlement à l'aspect quantitatif, l'apport nutritionnel doit également être appréhendé sur un plan qualitatif [73,74]. L'alimentation doit amener moins de 7 % de l'apport calorique sous forme d'acides gras saturés. Le bénéfice sur le LDL-cholestérol ne sera pas le même chez tous les individus mais c'est une mesure incontournable. Les acides gras *trans* contenus dans les huiles végétales hydrogénées doivent également être consommés en quantité limitée car ils augmentent le LDL-cholestérol et abaissent le HDL-cholestérol. Les apports en cholestérol alimentaire (œufs, viandes, certains poissons) doivent se limiter à 300 mg/jour en moyenne, 200 mg/jour pour les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires. Les lipides utiles sont les acides gras mono- ou poly-insaturés, les acides gras oméga-3 (poissons). Les apports en hydrates de carbone ne doivent pas être trop importants car il existe un risque d'exacerber l'hypertriglycéridémie et d'abaisser le HDL-cholestérol. Une place privilégiée doit être faite aux fibres (fruits, légumes, produits céréaliers).

Ø Thérapeutiques médicamenteuses

ü Dyslipidémies

1/Evaluation du risque cardio-vasculaire :

-Chez les sujets jeunes (avant 40 ans) avec plusieurs facteurs de risque, le risque cardio-vasculaire est estimé à partir d'une table spécifique permettant d'estimer le risque relatif (ou sur-risque) par rapport aux sujets sans facteurs de risque[76] . Cette table de risque relatif, de même que la notion d'âge cardio-vasculaire, ne sont pas une aide à la décision d'instaurer un traitement médicamenteux mais permettent d'informer les sujets jeunes sur le RCV et les modifications nécessaires du mode de vie.

2/ Objectifs et stratégies thérapeutiques

Par souci de clarté, les objectifs thérapeutiques ont des valeurs équivalentes aux seuils d'intervention thérapeutique. L'objectif est d'obtenir et maintenir une concentration de LDL-C en dessous du seuil d'intervention thérapeutique. La stratégie thérapeutique varie en fonction du risque cardio-vasculaire et de la concentration en LDL-C. En première intention, une modification du mode de vie est recommandée lorsque le LDL-C est supérieur à l'objectif, seule lorsque le risque est faible ou modéré, associée au traitement hypolipémiant lorsque le risque est élevé ou très élevé.

En deuxième intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois d'une intervention de première intention bien suivie par le patient, un traitement hypolipémiant sera instauré ou intensifié selon le niveau de risque.

Les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée, lorsque cela est justifié ; les statines recommandées (meilleur coût-efficacité) sont la simvastatine et l'atorvastatine. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.

Le choix de la dose de simvastatine ou d'atorvastatine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardio-vasculaire et de l'objectif visé.

En cas d'objectif non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique (augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée, substitution par une statine plus puissante).

Si l'objectif cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une association d'une statine avec l'ézétimibe est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la cholestyramine.

En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'utiliser l'ézétimibe, voire la cholestyramine.

Étant donné que les sujets âgés ont souvent des comorbidités et des capacités métaboliques altérées, il est recommandé de débiter un traitement hypolipémiant à faible dose et d'adapter ensuite la posologie avec précaution pour atteindre des concentrations cibles de LDL-C identiques à celles des sujets jeunes.[75]

Tableau 12: Objectifs et stratégies thérapeutiques des dyslipidémies [75]

	Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif du LDL-c	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	Faible SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 % Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)			

ü Hypertension artérielle

Un traitement antihypertenseur sera introduit si le respect des règles d'hygiène de vie (activité physique, perte de poids, arrêt du tabac, arrêt de l'alcool, limitation de la consommation de sodium) ne suffit pas à obtenir des chiffres inférieurs à 140/90 mm Hg. Les recommandations françaises laissent le choix entre les 5 classes thérapeutiques (diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques, IEC, ARA II, bêta-bloquants) en première intention [77]

ü Anomalies du métabolisme glucidique

En cas de syndrome métabolique, avec élévation de la glycémie à jeun ou réponse inadaptée à l'HGPO, la perte de poids et l'activité physique peuvent prévenir, ou repousser le délai d'apparition du diabète. Un diabète évoluant dans le cadre d'un syndrome métabolique conduit à un risque particulièrement élevé. L'objectif est d'obtenir une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % afin de réduire le risque de complications micro- et macro-vasculaires [78]

C-Thérapeutiques étiologique

1- Tumeurs surrénaliennes :

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 surrénalienne et un effet antimitotique spécifique sur le tissu surrénalien.

2- Tumeurs ovariennes :

L'ablation chirurgicale par coelioscopie ou par laparotomie ne se discute pratiquement jamais. Le type de chirurgie dépend de l'âge de la patiente, de la tumeur d'après la classification de FIGO [79].

Un traitement complémentaire antiandrogénique par ACP permet d'accélérer la disparition de l'hirsutisme résiduel.

3- Déficit en 21 hydroxylase :

Le traitement de l'hirsutisme d'un bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive consiste en la prescription d'anti-androgènes (ACP selon le schéma habituel [80]). Le recours systématique à la corticothérapie au long cours est à ce jour très controversé [81]. 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 [82] 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 [83]. On peut par conséquent recommander de traiter au préalable par l'hydrocortisone une patiente atteinte de bloc en 21-hydroxylase souhaitant une grossesse pour tenter d'améliorer la fertilité et éviter un sur-risque d'avortement spontané[83].

4-Syndrome des ovaires polymicrokystiques :

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 contraceptif OP.
- Lorsqu'il s'agit d'une hyperandrogénie plus sévère, il convient d'utiliser spécifiquement des traitements antiandrogènes. La CPA est le principal traitement antiandrogène utilisé en France en cas d'hirsutisme sévère [84], 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.

Ainsi qu'une prise en charge adaptée aux complications telles l'anovulation et le syndrome métabolique.

5-Hyperthécose :

Le traitement repose également sur la freination ovarienne par un traitement antigonadotrope. La ACP s'avère plus efficace que les OP, 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 :

La ACP est le traitement de choix, notamment du fait de son action périphérique. Il donne, associé au traitement esthétique, des résultats spectaculaires dans cette indication [85].

6-Evolution :

La prise en charge des patientes dans notre série a généré des réponses variables au traitement :

- 70,7% des patientes avaient présenté une réponse favorable au traitement à 6 mois ;
- On a noté des difficultés dans le suivi des patientes, parmi les 92 patientes 27 ont été perdues de vue au début du traitement, parmi les 65 qui ont suivi le traitement, 45 ont été perdues de vue après 1an, les autres patientes ont été réadressées à leurs médecins traitants. Ceci pourrait être expliqué par le recours à un traitement esthétique simple (rasage, laser, épilation...), la résolution lente de la symptomatologie en début du traitement ;
- La prise en charge reste relativement longue avec une efficacité limitée des résultats et la possibilité d'une rechute après arrêt du traitement, d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique ;
- La plupart des familles sont de bas niveau socio-économique et par conséquent dépourvues des ressources financières suffisantes pour l'ensemble des traitements, notamment médicamenteux. Certaines molécules ne sont pas toujours disponibles sur le marché.

CONCLUSION

L'hyperandrogénie féminine est une cause fréquente de consultation en endocrinologie, gynécologie, dermatologie ou médecine générale. L'interrogatoire et l'examen clinique sont fondamentaux, l'hirsutisme est le signe clinique commun le plus fréquent.

L'hyper androgénie est reconnue comme étant une anomalie qui augmente le risque cardiovasculaire à travers le profil métabolique qui s'y associe.

Ce travail a permis de confirmer la fréquence élevée des anomalies métaboliques chez les patientes avec hyperandrogénie, même à un âge jeune, d'où la nécessité du dépistage de ces désordres.

La prise en charge thérapeutique associe d'une part la prise en charge des désordres métaboliques par l'instauration de règles hygiéno-diététiques ainsi que par une thérapeutique spécifique à chaque désordre, et d'autre part un traitement anti-androgénique des traitements esthétiques, et le traitement étiologique qui reste difficile.

RESUMES

RESUME

Introduction :

L'hyperandrogénie est un motif fréquent de consultation chez la femme en période d'activité génitale. Elle est caractérisée sur le plan clinique par l'hirsutisme, des signes d'hyperandrogénie mineurs et/ou majeurs. Cette hyperandrogénie est reconnue comme étant une anomalie qui augmente le risque cardiovasculaire à travers le profil métabolique qui s'y associe.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective incluant 92 patientes ayant été hospitalisées pour une hyperandrogénie au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7 ans (2009–2015). Les données recueillies grâce à une fiche d'exploitation, saisies sur le logiciel Excel 2013, puis analysées par le logiciel SPSS version 20.0. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives en pourcentages.

Résultats :

L'âge moyen de nos patientes était de 28,2 ans avec des extrêmes allant de 15 à 56 ans et un écart type de 8,73.

deux patientes (2,2%) avaient un antécédent d'hypertension artérielle ; quatre patientes (4,3%) avaient un antécédent de diabète ; deux patientes (2,2%) avaient un antécédent d'obésité ; 12% avaient un antécédent de prise médicamenteuse ; un antécédent familial d'hirsutisme était retrouvé chez 20,7% de patientes.

L'évaluation de l'hirsutisme avec le score de Ferriman et Gallwey a objectivé un hirsutisme léger dans 58,7% des cas, modéré dans 30,4% des cas, sévère dans 7,6% des cas.

l'acanthosis nigricans était présent chez 2 patientes (2,2%) 30 patientes (32,6%) avaient un IMC normal, 31 patientes (33,7%) étaient en surpoids, 30 patientes (32,6%) avaient une obésité. le tour de taille était élevé (> 80 cm) chez 51 patientes (55,4%) .L' HTA, était retrouvée chez 8 patientes (8,7%).En effectuant une glycémie à jeun , un diabète était diagnostiqué chez 9 patientes (9,8%), après une HGPO à 75g de glucose ,le diabète était retenu chez 3 patientes(3,3%), une intolérance aux hydrates de carbone chez 5 patientes (5,4%),un hyperinsulinisme chez 4 patientes(4,3%), une hypoHDLémie chez 35 patientes (38%) et une hypertriglycéridémie chez12 patientes (13%) et un syndrome métabolique retenu chez 13 patientes(14%).

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques était retenu chez 38 patientes(41,3%), un hirsutisme idiopathique chez 14 patientes (15,2%), un bloc enzymatique en 21 OH chez 6 patientes (6,5%), un bloc enzymatique en 11b OH chez une patiente (1,1%), un hirsutisme iatrogène chez 2 patientes (2,2%), une hyperprolactinémie chez 4 patientes (4,4%), un syndrome de cushing chez 5 patientes (5,4%).

Discussion :

Nos résultats confirment la fréquence élevée des anomalies métaboliques chez les patientes avec hyperandrogénie, même à un âge jeune. Ceci implique le dépistage régulier de ces anomalies.

ABTRACT :

Introduction:

Hyperandrogenism is a common reason for consultation in women during periods of genital activity. It is clinically characterized by hirsutism, signs of hyperandrogenism, minor and / or major. This hyperandrogenism is recognized as an abnormality that increases the cardiovascular risk through the associated metabolic profile.

Material and methods :

We carried out a retrospective study involving 92 patients having been hospitalized for hyperandrogenism in the Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition of the CHU Hassan II of Fez over a period of 7 years(2009-2015). The data collected by a worksheet, entered on the Excel 2013 software, and analyzed by the SPSS software version 20 .0. Quantitative variables are expressed as mean \pm SD and qualitative variables as percentages.

Results:

The average age of our patients was 28.2 years with extremes ranging from 15 to 56 years and a standard deviation of 8.73.

Two patients (2.2%) had a history of hypertension. 4 patients (4.3%) had a history of diabetes. Two patients (2.2%) had a history of obesity. 12% had a history of drug intake. A family history of hirsutism was found in 20.7% of patients.

The evaluation of hirsutism with the score of Ferriman and Gallwey showed a slight hirsutism in 58.7% of cases, moderate in 30.4% of cases, severe in 7.6% of cases. Anacanthosis nigricans was present in 2 patients.

30 patients (32.6%) had normal BMI, 31 (33.7%) were overweight, and 30 (32.6%) were obese. Waist circumference was elevated (> 80 cm) in 51 patients

(55.4%) .High blood pressure was seen in 8 patients (8.7%) . Fasting blood glucose was measured, diabetes was diagnosed in 9 patients(9.8%), after an oral glucose tolerance test, diabetes was retained in 3 patients (3.3%), carbohydrate intolerance in 5 patients (5.4%), hyperinsulinism in 4 patients (4.3%), hypoHDLemia in 35 patients (38%) and hypertriglyceridemia in 12 patients (13%) and metabolic syndrome retained in 13 patients (14%).

Polycystic ovary syndrome was retained in 38 patients (41.3%), idiopathic hirsutism in 14 patients (15.2%), an enzymatic block in 21 OH in 6 patients (6.5%), an enzymatic block in 11.bOH in a patient (1.1%), iatrogenic hirsutism in 2 patients (2.2%), hyperprolactinemia in 4 patients (4.4%), cushing syndrome in 5 patients %).

Discussion :

Our results confirm the high frequency of metabolic abnormalities in patients with hyperandrogenism, even at a young age. That why regular screening for these abnormalities must be done.

مطى

مقدمة :

الأبطووجي نية هو سبب متكرر لانتش... والأمرأة في تولة نشا لظ نلدلى بتم يهـ انلحـ الـسـقـرـو يـملـ نـقـبـلـ
الشـجـوا نية، علامـطـنـفـيـة و / لـ لأبطووجي نية الكـبـرى و عـتـبـر هـا لـا نـجـوجـي ن مـفـيـظـو يـهـ ن خـطـر لـقـلـبـو لـو عـيـة
الـدـمـويـة ن خـلـال لـمـلـف لـأ يـضـي لـمـو تـطـبـة هـا .

المواد والطق:

أجـري نـا لـلـمـتـعـا دية شـمـلـت 92 مـو يـضـد اـنـتـقـل هـم لـلـمـتـشـد فـي مـن أـجـل لـأبطووجي نية فـي خـدـمـة أـمـرطـل لـغـنـد
الصـمـاعـو عـلـم الـمـو كـا لـي تـغـذـيـة فـي هـيـمـتـشـد فـي حـلـنـثـا نـيـم ن فـلـس عـلـى مـى 7 سـو ات (2009-2015) يـا نـا تـا لـي تـم
جـمـعـهـا عـن طـرـقـو ر قـا تـلـد تـا لـل ، دـخـلـت عـلـيـه نـا هـج لـكـيـل 2013، تـشـجـلـيـل هـم ن قـبـل سـبـس لـإ صـدـل 20 .0 و يـعـو عـن
الـمـتـغـو ر الـكـمـيـة كـمـو سـط لـا نـو ا فـلـم عـيـلـو لـي مـتـغـو ر الـكـ و عـيـة كـ فـي مـؤ يـة .

النتائج

وكان مـقـط عـمـو صـا نـا 28.2 نـة مـع فـو ات تـو لـجـي ن 15 و 56 اـمـو ا نـو ا فـصـا عـيـلـو ي 8.73 .
(2) % لـي هـم تـر يـخـم ن تـفـاع ضـظ لـم .أربـعة مـو صـى (4.3%) يـهـم تـر يـخـم ن مـو صـا الـمـو كـو لـي نـي م ن الـمـو صـى
(2.2%) يـهـم تـر يـخـم نـة ، 12% ن لـهـا بـقـمـتـق نـو لـمـخـو ات ، تـم لـعـثـر عـلـى تـر يـخـا الـي لـلـشـجـوا نية فـي
20.7% مـن الـمـو صـى .
'ظ تـهـقـيـل يـلـيـشـم جـوا نية مـغـتـفـيـج يـمـان و خـا لـيـجـوا نية فـي فـة فـي 58.7% مـن لـحـا لـا تـمـ، عـتـد لـة فـي 30.4% مـن
الـحـا لـا تـمـد يـدـة فـي 7.6% مـن لـحـا لـا تـم .

كـأ نـيـخـا نـشـنـيـن جـو كـا و مـو جـد فـي 2 مـو صـى (2.2%)

كان 30 مـو يـضـا (32.6%) يـهـم مـؤ شـر كـتـلـة لـجـلـم عـا دـي و كان 31 مـو يـضـا (33.7%) و نـم ن يـا دـة لـز ن ،
و كان 30 مـو يـضـا (32.6%) و نـم انـلـم نـة لـم فـطـة و قـد تـم رـفـع مـحـيـطـا لـخـصـر (< 80 سـم) فـي 51 مـو يـضـا (55.4%).
تـم لـعـثـر عـلـى هـتـا فـي 8 مـو صـى (8.7%) صـد يـام الـمـكـر فـي لـم ، تـم تـشـخـيـن مـو صـا الـمـكـو ي فـي 9 مـو صـى .الـمـو صـى
(9.8%) ، و بـعـد الجـلـكـز 75 و OGGT ، تـالـا دـت فـا طـ الـمـكـو ي فـي 3 مـو صـى (3.3%) ، و الـتـعـصـب لـى الـكـو هـيـر ات فـي 5
مـو صـى (5.4%) ، فـي 4 لـأبطو لـي نية (4.3%) ، نـقـصـا نـل لـم فـي 35 مـو يـضـا (38%) تـفـاع شـو لـم لـم فـي 12 مـو يـضـا
(13%) مـتـا لـا لـمـقـم نـيـل غـذـا الـي دـت فـا طـ هـا فـي 13 مـو يـضـا (14%)

الإحداثيات فإظمت ثلاثة المبيض لم تعددا لكريات في 38 مريضا (41.3%)، الشلحونية جولة في 14 مريضا (15.2%) كتلة وريمية OH 21 في 6 مريض (6.5%) كتلة وريم OH 11B في مريض واحد (11.1%)، حوازية علاجية نشأ في 12 الموضي (2.2%)، فطولا كتي لدم في 4 موضي (4.4%) ومتلازم كوشدي في 5 موضي (5.4%)

المناقشة

نتائج ناتوكون تفاع تيرة اضطرابات الأيضية في الموضلي ذيقا و نمنا لأفطروجي نية، حتى في سن مبكرة. وهذا يظوي على فحس نتظلم هذه اضطرابات

ANNEXE :1**FICHE D'EXPLOITATION**

• Identité :

Nom et prénom: IP: N° du dossier :

Age : origine géographique :

profession :

NSE : Couverture sociale : N° de téléphone :

• Antécédents :

Personnels : -Médicaux :

HTA : oui non diabète : oui non obésité : oui
non

-Gynéco-obstétriques :

ùâge de ménarches :

ùgeste et parité :

ùcycle menstruel : régulier spanioménorrhée

oligoménorrhée aménorrhée

ùcontraception : oui non ;si oui , type :

ùInfertilié : oui non

ùEnfants vivants :

ùMortalité perinatale :

ùAutres :

-Prise médicamenteuse : oui non si oui,le

type :

Familiaux :

Diabète : oui non

Hirsutisme : oui non

SOPK : oui non

Syndrome de perte de sel : oui non

Mortalité périnatale : oui non

Infertilité : oui non

• Tableau clinique :

période de survenue : pré puberté puberté
post puberté

Mode de survenue : brutal progressif

Durée d'évolution :

Examen clinique :

-Examen général

Poids : taille: TT : IMC :

TA : Caractères sexuels secondaires :

-hirsutisme :score de Ferriman et Gallwey léger

modéré sévère

-signes d'hyperandrogénie :

1) Mineurs :

Acné : oui non

Hyperséborhée : oui non

2)Majeurs :

Hypertrophie clitoridienne : oui non

Hypertrophie musculaire : oui non

Raucité de la voix : oui non

Alopécie : oui non

Golfes frontaux : oui non

-Signes d'hypercorticisme : oui non ; si oui, type :

-Signes d'hyperinsulinisme : oui non ; si oui, type :

-Autres

• Bilans biologiques :

-Bilan hormonal :

Testostérone= 17 OHP : T0= T1 (après synacthène)=

DHEAS= D 4 androsténedione=

Cycle de cortisol : CLU= freinage à la dexaméthasone :

OEstradiol= FSH= LH= Prolactine=

-Bilan métabolique :

GAJ= HGPO 75g : T0= T120=

Bilan lipidique : CT= HDLc= LDLc= TG=

• Bilans morphologiques :

- ü Echographie pelvienne :
- ü IRM pelvienne :
- ü Echographie abdominale :
- ü TDM abdominale :
- ü Autres :

- Diagnostic retenu :
- Traitements :

DCI : Dose : Durée :
 Effets secondaires : évolution :

- Suivi :

ü Dans 6 mois :
 Evolution des troubles de cycle :
 Autres signes :

Score de Ferrimane :
 Métabolique :

ü Dans 1 an :
 Evolution des troubles de cycle :
 Autres signes :

Score de Ferrimane :
 Métabolique :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Somani N, Harrison S, Bergfeld WF . The clinical evaluation of hirsutism, Dermatol Ther. 2008 Sep-Oct;21(5):376-91.
- [2] Scheen AJ, Luck FH. Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. Revue Medicine De Liège2003;58: 479-84.
- [3] Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. J Hypertens. 2006 Apr;24(4):621-6.
- [4] Leslie BR. Metabolic syndrome: historical perspectives. Am J Med Sci. 2005 Dec;330(6):264-8
- [5] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med. 1993;44:121-31
- [6] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J . Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80.
- [7] Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999 May;16(5):442-3.
- [8] Expert panel on Detection.Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adults treatment panel III)JAMA2001 ;285: 2486-97.
- [9] The European Group for the study of insulin résistance (EGIR).Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohort, and alternative définition of an insulin résistance syndrome.Diabetes Metab2002; 28: 364-76.
- [10] Zimmet P¹, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb. 2005;12(6):295-300.
- [11] Delarue J, Gwenola A. Le syndrome métabolique. Nutr Clin Metab2006; 20:114-17.

- [12] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity
Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.
- [13] Balkau B¹, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR),
Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome.
- [14] Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes :findings from the national health and nutrition examination survey II mortality study. *Atherosclerosis* 2004;173: 309-314.
- [15] E. Eschwège , Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ?
- [16] Balkau, B., Vernay, M., Mhamdi, L., Novak, M., Arondel, D., Vol, S., et al. (2003) The Incidence and Persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) Metabolic Syndrome. The French D.E.S.I.R. Study. *Diabetes & Metabolism*, 29, 526-532.

- [17] Ford ES¹, Giles WH, Dietz WH , Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):356-9
- [18] Ford ES. Prevalence of the international diabetes federation among adults in the united states. Diabetes Care2005; 28:2745-9.
- [19] Benetos A, Thomas F .All cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolicsyndrome. Am J cardiol2008; 102:188-91.
- [20] Ismoaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-9
- [21] McNeill AM¹, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G , The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):385-90.
- [22] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):898-918. Epub 2005 Dec 27.
- [23] Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, and Longo RA. Prevalence of Hyperandrogenic Syndromes J Clin Endocrinol Metab, January 2006, 91(1):2-6.
- [24] Neerja Puri , A STUDY ON THE CLINICAL AND HORMONAL PROFILE OF THE PATIENTS WITH HIRSUTISM Our Dermatol Online. 2012; 3(2): 88-91

- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] James WD. Acné. *Clinical Practice. N Engl J Med* 2005; 352:1463-72.
- [28] 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]).
- [29] Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349:191-5.
- [30] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-88.
- [31] 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.
- [32] Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine *Presse Med.* 2013 ; 42: 1487-1499
- [33] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010 ; 71 :2-7.
- [34] Young J, Tardy V, Brac de la Perrière A, Bachelot A, Morel Y. Dépistage et prise en charge du déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive chez les femmes avec hyperandrogénie. *Annales d'Endocrinologie* 71 (2010) e15-e19.
- [35] Doggui R. Profil immuno-analytique de la delta-4 androstènedione. *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(4) : 495-502.

- [36] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis: HAS; 2008.
- [37] Benjamins, J of Pediatric health Care, 2009 (23)5 :337-343W A. March, Human Reproduction 2010,25(2):544-551
- [38] 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.
- [39] Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Essah PA, Nestler JE Fertil Steril. 2006 Jul; 86 Suppl 1():S18-9.*
- [40] Dr I. Cherif *, Pr I. Kammoun , Dr A. Melki , Dr M.O. Kilani , Dr B. Saada , Dr R. Ben Said , Pr L. Ben Salem Syndrome des ovaires polykystiques :profil clinique et métabolique chez 100 patientes tunisiennes
- [41] S. Trimeche ,M. Abid Safer,M. Chadli Chaieb,M. Zaouali Ajina,R. Braham Elghezal,A. Maaroufi Beizig,K. Ach,M. Kacem Njah,L. Chaieb, Les marqueurs d'insulinorésistance et troubles métaboliques au cours du syndrome des ovaires polykystiques
- [42] The metabolic syndrome in women. *Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Oct; 3(10):696-704*
- [43] Dyslipidemia, gender, and the role of high-density lipoprotein cholesterol: implications for therapy.
- [44] The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun; 89(6):2745-9*
- [45] Polycystic ovary syndrome. *Franks STrends Endocrinol Metab. 1989 Nov-Dec; 1(2):60-3*

- [46] Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, Ruukonen A, Sovio U, McCarthy MI, Franks S, Järvelin MR Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Jun; 27(6):710-5.*
- [47] Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Dunaif A Endocrinol Metab Clin North Am. 1999 Jun; 28(2):341-59*
- [48] Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Hoeger KM Clin Obstet Gynecol. 2007 Mar; 50(1):277-94*
- [49] Body mass index and ovulatory infertility. *Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW Epidemiology. 1994 Mar; 5(2):247-50*
- [50] Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab 1999;84:(1)165-169.*
- [51] Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care 1999;22:(1)141-146*
- [52] Krosnick A. The diabetes and obesity epidemic among the Pima Indians. *N J Med 2000;97:(8)31-37.*
- [53] Orio F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab 2004;89:(8)3696-3701*
- [54] Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab 2002;87:(8)3871-3875*

- [55] Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:(6)2562-2568.
- [56] Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Ozcimen EE, Erdogan D, Uckuyu A, et al. Do women with polycystic ovary syndrome really have predisposition to atherosclerosis?. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:(2)164-167.
- [57] Orio F, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Vuolo L, et al. Cardiopulmonary impairment in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:(8)2967-2971
- [58] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-88.
- [59] Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immune histochemical studies on the diagnosis of post menopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 : 779-88.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Mouna Feki Mnif, Mahdi Kamoun, Fatma Mnif, Nadia Charfi, Basma Ben Naceur, Nozha Kallel, Nabila Rekik, Zainab Mnif,¹ Mohamed Habib Sfar,² Mohamed Tahar Sfar,³ Mongia Hachicha,⁴ and Mohamed Abid, Metabolic profile and cardiovascular risk factors in adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Nov-Dec; 16(6): 939-946.

- [63] Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Med.* 2013 ; 42: 1487-1499
- [64] Haute Autorité de santé. Syndrome de Cushing, protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis: HAS; 2008.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Ramezani Tehrani F¹, Behboudi-Gandevani S², Simbar M³, Azizi E, A population-based study of the relationship between idiopathic hirsutism and metabolic disturbances. *J Endocrinol Invest.* 2015 Feb;38(2):155-62. doi: 10.1007/s40618-014-0164-8. Epub 2014 Sep 9.
- [69] Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : CD001125
- [70] 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.

- [71] Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 :800-5.
- [72] Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH et al . Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation. 2003 Jun 24;107(24):3109-16
- [73] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)JAMA. 2001 May 16;285(19):2486-97.
- [74] Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. Revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association.J Nutr. 2001 Jan;131(1):132-46.
- [75] Haute Autorité de Santé – Février 2017. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge
- [76] European guidelines on CVD Prevention in Clinical practice (2012), European Heart journal 2012 33,1635-1701
- [77] Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle ;HAS ;Juillet 2005
- [78] American Diabetes Association .Standards of medical care in diabetes.Diabetes care 2005 38: S4-S36
- [79] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2):103-4.

- [80] 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.
- [81] 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.*
- [82] J.C. Meunier / *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 96-102.
- [83] 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.
- [84] 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.*
- [85] Latronico AC, Anasti J, Arnohldl. 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.
- [86] 2017 Framingham Heart Study

