

Evaluation et traitement de l'hirsutisme

S. Safi

Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital Militaire Moulay Ismail. Meknès. Maroc
safisomaya@yahoo.fr

L'hirsutisme est défini comme le développement excessif de la pilosité de type terminal dans des territoires anatomiques qui en sont normalement dépourvus chez la femme : visage, thorax, ligne blanche, régions fessière et inter-génito-crurale (zones dites androgéno-dépendantes). Il convient de le différencier de l'hypertrichose, définie comme le développement excessif de la pilosité dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme et qui ne sont pas androgéno-dépendantes. L'hirsutisme est un motif fréquent de consultation en endocrinologie et en gynécologie, puisqu'il peut toucher jusqu'à 5 à 10 % des femmes en âge de procréer. Ce symptôme ne doit jamais être négligé ou banalisé et mérite une enquête étiologique rigoureuse à la recherche de l'affection responsable.

Evaluation clinique

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

Interrogatoire

Il doit préciser l'ancienneté de l'hirsutisme, son apparition par rapport à l'installation de la puberté. Une installation péripubertaire étant en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou d'un déficit enzymatique surrénalien, alors qu'un hirsutisme récent doit alerter sur l'existence d'une pathologie tumorale. L'histoire des cycles doit être détaillée, en particulier leur régularité, la présence d'épisode de spanioménorrhée ou d'aménorrhée ou d'une infertilité. On recherche

une prise médicamenteuse (androgènes, anabolisants) pouvant être responsable de l'hirsutisme. L'enquête familiale recherche des antécédents d'hirsutisme et d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase.

Examen clinique

La sévérité de l'hirsutisme est classiquement évaluée par le score modifié de Ferriman-Gallwey, où à chacune des neuf régions androgénosensibles est assignée une cotation de 0 à 4. Un score supérieur ou égal à 8 définit arbitrairement l'hirsutisme. Cependant, ce score pose des problèmes de reproductibilité liés à la subjectivité de l'évaluation, il peut être pris en défaut chez les patientes blondes ou récemment épilées. Enfin, il est important de noter que ces critères n'ont été établis que dans une population de femmes blanches caucasiennes, les normes seront différentes selon les populations étudiées (intervention de facteurs génétiques). L'examen clinique recherche aussi les autres signes d'hyperandrogénie (acné et hyperséborrhée) ainsi que des signes de virilisation majeure associés : clitoridomégalie, alopécie des golfes temporaux, raucité de la voix, hypertrophie des masses musculaires avec parfois un morphotype masculin. Enfin, on recherche des signes en faveur d'une étiologie, en particulier en faveur d'un syndrome de Cushing. La présence d'un acanthosis nigricans, témoignant d'une résistance à l'insuline, oriente vers un SOPK.

Exploration hormonale [1]

Les prélèvements doivent être réalisés entre 8 h et 10 h du matin, en début de phase folliculaire ou

éventuellement après un traitement progestatif court en cas d'aménorrhée.

► Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention [2, 3]. En cas de surpoids ou d'hyperinsulinisme, le dosage de la testostérone totale peut être pris en défaut. En effet, ces facteurs vont entraîner une diminution de la *sex hormone binding globulin* (SHBG), ce qui se traduit par une testostérone totale non augmentée, malgré une augmentation de la production de ce stéroïde sexuel. La mesure de la SHBG plasmatique permet de calculer un index de "testostérone libre".

► Dosage de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) : le dépistage de l'HCS par déficit en 21-hydroxylase repose sur le dosage plasmatique de la 17OHP de base et après test au Synacthène® immédiat. L'augmentation de la 17-hydroxyprogestérone au-delà de 10 ng/ml après Synacthène® doit conduire à une analyse moléculaire du gène *CYP21*.

► Dosage du sulfate de déhydroépiandrostènedione (SDHEA) : il ne s'impose que si le taux de testostérone est très élevé (> 2 N), permettant d'orienter les recherches vers une tumeur de la corticosurrénale.

► Dosage de la D4-androstènedione : il s'agit d'une hormone difficile à doser. De plus, son intérêt par rapport à la mesure de la testostérone est mal évalué pour déterminer l'étiologie de l'hirsutisme.

En fonction du contexte clinique on pourra pratiquer un dosage du cortisol libre urinaire, freinage minute à la dexaméthasone pour rechercher un hypercorticisme associé. Les dosages des *luteinizing hormone* (LH), *follicle stimulating hormone* (FSH), estradiol, prolactine et thyroïdostimuline (TSH) peuvent compléter le bilan.

Diagnostic étiologique [3, 4]

Hirsutismes d'origine ovarienne

- Syndrome des ovaires polykystiques

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'hirsutisme (80 à 90 %). Les critères diagnostiques du SOPK ont fait l'objet d'une conférence de consensus internationale et reposent sur les "critères de Rotterdam" :

► Existence d'une anomalie du cycle menstruel : aménorrhée,

oligospanioménorrhée ou cycles longs ;

► Existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;

► Présence d'ovaires polykystiques à l'échographie (présence d'au moins 12 follicules mesurant 2 à 9 mm de diamètre dans chaque ovaire, et/ou volume ovarien augmenté > à 10 ml, toutefois avec les sondes d'échographie actuelles, il est proposé un seuil de 19 follicules pour parler de SOPK) [5].

La présence de deux critères sur trois suffit pour porter le diagnostic de SOPK, après élimination des autres causes. Plus récemment, le dosage d'AMH a été proposé comme un bon marqueur du SOPK, lorsqu'il est élevé, en particulier chez les femmes chez qui l'échographie n'est pas contributive. Le SOPK est par ailleurs fréquemment associé à un état d'insulinorésistance. Le dépistage du diabète de type 2 doit être systématique chez ces patientes.

- Hyperthécose ovarienne

Il s'agit d'une forme sévère de SOPK, par hyperplasie majeure du stroma et de la thèque associée à la présence d'îlots de cellules thécales lutéinisées dans le stroma. Le syndrome *hyperandrogenic insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome* (HAIR-AN) est une entité distincte du SOPK banal, se rapprochant de l'hyperthécose ovarienne. Il associe un hyperinsulinisme sévère secondaire à une insulinorésistance, un acanthosis nigricans et une hyperandrogénie importante, voire une virilisation.

- Tumeurs virilisantes de l'ovaire

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire sont rares (0,2 %), elles se révèlent par un hirsutisme avec des signes de virilisation majeure. Une concentration de testostérone supérieure à 2 fois la normale fait suspecter le diagnostic de tumeur ovarienne, à compléter par l'imagerie (échographie ou imagerie par résonance magnétique [IRM] pelvienne).

Hirsutismes d'origine surrénalienne

- Hyperplasie congénitale surrénalienne par déficit en 21-hydroxylase (HCS)

L'HCS dans sa forme non classique est une maladie autosomique récessive fréquente, avec des variations importantes de la prévalence selon l'origine ethnique

des patientes. Elle peut se manifester en période prépubertaire, par une pubarche précoce, ou en période péri- ou postpubertaire par un hirsutisme et/ou des troubles des règles, il s'agit alors de forme dite "tardive" ou non classique. Le diagnostic est suspecté sur le dosage de la 17OHP avant et après Synacthène®, puis est confirmé par l'analyse génétique du gène CYP21.

- Tumeurs virilisantes de la corticosurrénale

Les tumeurs virilisantes surrénaliennes se révèlent par un hirsutisme et un syndrome de virilisation d'apparition récente et de progression rapide. Ces tumeurs peuvent être responsables d'un hypercorticisme associé. La concentration plasmatique de testostérone est souvent supérieure à 2 N avec élévation de la SDHEA. Le diagnostic est facilement confirmé par un scanner des surrénales. Un syndrome de Cushing ACTH dépendant peut également entraîner un hirsutisme. Le tableau d'hypercorticisme est alors souvent au premier plan.

- Hirsutisme d'origine médicamenteuse

Il s'agit essentiellement des androgènes et des stéroïdes dits "anabolisants".

- Hirsutisme idiopathique

Il représente 4 à 6 % des étiologies. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Au plan clinique, l'hirsutisme est isolé et ancien. On retrouve fréquemment des antécédents familiaux et une origine méditerranéenne. Il n'existe pas d'hyperandrogénie biologique.

Traitement [6]

Le traitement de l'hirsutisme repose sur l'utilisation de plusieurs types de médicaments visant, soit à bloquer la production des androgènes ovariens, soit à bloquer leurs actions périphériques, associés à des traitements locaux. Sans oublier le traitement étiologique.

La croissance du poil est un phénomène cyclique lent, nécessitant d'évaluer l'efficacité des traitements sur plusieurs mois.

Contraception oestroprogestative (OP)

Les OP contiennent de l'éthinyl estradiol (EE) qui exerce un double blocage hypothalamique et hypophysaire des

gonadotrophines et un progestatif qui assure également un effet antigonadotrope. Les taux de SHBG sont augmentés, ce qui réduit la fraction libre des androgènes circulants.

Les OP ont montré une réduction de l'hirsutisme lors des études cliniques. La contraception OP est donc utilisée comme traitement de 1^{ère} intention de l'hirsutisme.

Les progestatifs dits de 3^{ème} génération comme le norgestimate, le désogestrel et le gestrodène ont une activité androgénique faible comparé aux progestatifs de 2^{ème} génération lévonorgestrel et norgestrel. Ils seraient théoriquement préférés en cas d'hirsutisme, néanmoins les études cliniques n'ont jamais montré leur supériorité, de plus ils induiraient un sur-risque thromboembolique.

Acétate de cyprotérone (CPA)

Le CPA est un progestatif. Il possède une activité anti-gonadotrope, il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Il est largement utilisé au Maroc. La dose utilisée en pratique courante est de 50 mg par jour durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à des estrogènes.

Récemment il a été noté une augmentation de risque de méningiomes sous acétate de cyprotérone (risque x 7 pour un traitement de 50 mg pendant plus de 6 mois et risque X 20 pour un traitement de plus de 5 ans). L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en Octobre 2018 a établi des recommandations d'utilisation de ce produit : pas d'indications en cas d'acné, de séborrhée et d'hirsutisme modéré, éviction des forts dosages et des durées prolongées de traitement, réévaluation annuelle, IRM en début traitement, à 5 ans, puis tous les 2 ans. En cas de méningiome, arrêt immédiat de traitement.

D'autres traitements, hors AMM, peuvent parfois être utilisés en cas d'intolérance ou de contre-indication des traitements précédents.

La spironolactone

Elle est utilisée comme antihypertenseur du fait de ses propriétés antialdostérone. Cette molécule possède aussi des effets antiandrogéniques et est beaucoup utilisée dans cette indication aux Etats-Unis. La dose initiale habituellement utilisée est de 100 mg par jour. À ces doses, les effets secondaires ne sont pas rares. Ce

traitement, sous couvert d'une contraception, est donc efficace et peut être intéressant notamment chez les patientes hypertendues.

Antiandrogènes non stéroïdiens

Le flutamide et le finastéride, inhibiteurs de l'activité 5 α -réductase de type 2, sont rarement utilisés dans cette indication, particulièrement le flutamide en raison de son hépatotoxicité.

Traitements locaux [7]

A côté des mesures cosmétiques (rasage, dépilation à la cire, dépilation chimique, arrachage au fil, pince, décoloration), la malade peut bénéficier de méthodes permanentes :

- L'électrolyse

Consiste à insérer une aiguille dans le follicule pileux puis d'y déclencher une décharge électrique qui détruit le bulbe germinatif. Ce traitement est efficace mais fastidieux, douloureux, coûteux. Il est donc réservé habituellement au traitement de l'hirsutisme du visage.

- La photothermolysse

Il s'agit de : laser alexandrite, neodymium, lasers ruby ou d'autres sources type IPL (intense pulsed light) où l'énergie suit le poil pigmenté et détruit les cellules papillaires du derme. L'utilisation de ce type de laser est contre indiquée sur les peaux noires du fait du risque de brûlures cutanées, et semble surtout efficace en cas de peau claire et de poils foncés.

Conclusion

L'hirsutisme est une pathologie fréquente avec un retentissement psychologique. Le bilan étiologique est indispensable, afin de ne pas méconnaître une pathologie tumorale. La prise en charge s'est améliorée avec l'utilisation conjointe de traitements médicamenteux et locaux.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Bachelot A. Hirsutisme : diagnostic et conduite pratique. EMC - Traité de Médecine Akos. 2017;12(3):1-7.
2. M Pugeat M et al. Recommandations pour l'exploration des hyperandrogénies. Annales d'endocrinologie. 2010;71(1): e3-e8.
3. Martin KA et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metabol. 2018;103:1233-57.
4. Bologna JL et al. Hypertrichose et hirsutisme. Dermatologie: l'essentiel. 2018 ; chapitre 57, 524-34.
5. Catteau-Jonard S et al. Imagerie des troubles de l'ovulation. Échographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, 2017, Chapitre 7, 185-202. Elsevier Masson.
6. Bachelot A et al. Les traitements anti-androgènes. Annales d'endocrinologie. 2010;71:e20-e26.
7. Catoni I, Manciet JR. Épilation lasers et lampes. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique. 2017;12(1):1-10.