



**HAL**  
open science

# L'hirsutisme chez la femme et sa prise en charge

Joséphine Gosselin

► **To cite this version:**

Joséphine Gosselin. L'hirsutisme chez la femme et sa prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01337518

**HAL Id: dumas-01337518**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01337518v1>**

Submitted on 27 Jun 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> mars 2016

Par GOSSELIN Joséphine

L'hirsutisme chez la femme et sa prise en charge
--

JURY

Président : CHILLON Jean-Marc, Professeur de Pharmacologie

Membres : SIX Isabelle, Maitre de conférences HDR en Pharmacologie

PAQUE Marine, Docteur en Pharmacie

## **Remerciements**

Je tiens à remercier avant tout les membres du jury, qui ont accepté de m'accompagner pour cette thèse de Pharmacie.

Monsieur Chillon Jean-Marc, président du jury, que j'ai eu comme professeur de Pharmacologie durant mes années d'études.

Madame Six Isabelle, directrice de ma thèse, qui m'a accompagné tout au long de mes recherches et qui aura su m'apporter ses conseils pour réaliser ce travail.

Madame Paque Marine, docteur en pharmacie, qui a accepté de me faire confiance en me permettant de faire partie de son équipe.

Je tiens également à remercier ma famille, qui m'a aidé dans ce long travail. Je remercie Mehdi pour son soutien depuis le début de cette thèse. Caroline, grâce à qui j'ai pu faire l'ensemble de mes études de Pharmacie, m'a apporté une aide précieuse et a contribué à la réalisation de cette thèse.

## Sommaire

Introduction	8
--------------	---

## Chapitre I Les follicules pileux et les androgènes chez la femme

I. La peau	9
II. Les poils	10
II. 1. Rôle et structure des poils	10
II. 2. Embryogenèse	12
II. 3. Classification des follicules pilo-sébacés	13
II. 4. Classification des poils corporels	14
II. 5. Cycle de croissance des poils	14
III. Les androgènes chez la femme	15
III. 1. Généralités	15
III. 2. Rôle physiologique et évolution de la sécrétion des androgènes au cours de la vie	16
III. 3. Synthèse des androgènes	18
III. 3.1. Les enzymes impliquées	20
III. 3.2. Lieu de synthèse et régulation des androgènes	21
III. 3.2.1. Au niveau des glandes surrénales	21
III. 3.2.2. Au niveau des ovaires	22
III. 3.2.3. Au niveau des tissus périphériques. Concept d'intracrinologie	23
III. 4. Les récepteurs des androgènes	25
III. 5. Les protéines de liaison des androgènes. Régulation de leur transport	26
III. 6. Mécanisme d'action des androgènes sur le système pileux	27

## Chapitre II L'hirsutisme : diagnostic et étiologies

I. Distinction entre hypertrichose, hirsutisme et virilisme	30
I. 1. L'hypertrichose	30
I. 2. L'hirsutisme	30

I. 3. Le virilisme	30
II. Démarche diagnostique de l'hirsutisme	31
II. 1. Interrogatoire	31
II. 2. Le score de Ferriman et Gallwey	32
II. 3. Explorations hormonales	33
III. Les principales étiologies de l'hirsutisme	37
III. 1. Les causes surrénaliennes	37
III. 1. 1. Tumeurs virilisantes de la surrénale	37
III. 1. 1. 1. Physiopathologie	37
III. 1. 1. 2. Etiologie	37
III. 1. 1. 3. Expression clinique	38
III. 1. 1. 4. Diagnostic	38
III. 1. 2. Hyperplasie congénitale des surrénales	39
III. 1. 2. 1. Déficit en 21-hydroxylase	39
III. 1. 2. 1. 1. Physiopathologie	39
III. 1. 2. 1. 2. Etiologie	39
III. 1. 2. 1. 3. Expression clinique	40
III. 1. 2. 1. 4. Diagnostic	40
III. 1. 2. 2. Déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase	41
III. 1. 2. 2. 1. Physiopathologie	41
III. 1. 2. 2. 2. Etiologie	41
III. 1. 2. 2. 3. Expression clinique	41
III. 1. 2. 2. 4. Diagnostic	41
III. 1. 2. 3. Déficit en 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase	42
III. 1. 2. 3. 1. Physiopathologie	42
III. 1. 2. 3. 2. Etiologie	42
III. 1. 2. 3. 3. Expression clinique	42
III. 1. 2. 3. 4. Diagnostic	42
III. 1. 2. 4. Autres déficits enzymatiques	43

III. 2. Les causes ovariennes	43
III. 2. 1. Les tumeurs virilisantes de l'ovaire	43
III. 2. 1. 1. Physiopathologie	43
III. 2. 1. 2. Expression clinique	43
III. 2. 1. 3. Diagnostic	44
III. 2. 2. Syndrome des ovaires polykystiques	44
III. 2. 2. 1. Epidémiologie	44
III. 2. 2. 2. Physiopathologie	45
III. 2. 2. 3. Synthèse de LH	45
III. 2. 2. 4. Insulinorésistance et hyperinsulinémie	45
III. 2. 2. 5. Hyperandrogénie	45
III. 2. 2. 6. Expressions cliniques	46
III. 2. 2. 6. 1. Ovaires polykystiques	46
III. 2. 2. 6. 2. Manifestations cutanées	46
III. 2. 2. 6. 3. Troubles du cycle menstruel	46
III. 2. 2. 6. 4. Symptômes métaboliques	47
III. 2. 2. 6. 5. Les complications	47
III. 2. 2. 6. 6. Diagnostic	48
III. 3. Hirsutisme idiopathique	48
III. 4. Hirsutisme iatrogène	48

## **Chapitre III les traitements de l'hirsutisme**

I. Les anti-androgènes	51
I. 1. L'acétate de cyprotérone	51
I. 1. 1. Pharmacodynamie	51
I. 1. 2. Posologie	51
I. 1. 3. Effets secondaires	52
I. 2. Les contraceptifs oraux combinés aux anti-androgènes	52
I. 2. 1. Modes d'administration	53
I. 2. 2. Schémas d'administration avec l'Androcur®	53
I. 3. La spironolactone	54

I. 3. 1. Pharmacodynamie	54
I. 3. 2. Posologie	54
I. 3. 3. Effets secondaires	54
I. 4. Le flutamide	55
I. 4. 1. Pharmacodynamie	55
I. 4. 2. Posologie	55
I. 4. 3. Effets secondaires	55
I. 5. Le finastéride	56
I. 5. 1. Pharmacodynamie	56
I. 5. 2. Posologie	56
I. 5. 3. Effets secondaires	56
I. 6. Comparaison des traitements anti-androgéniques et des contraceptifs oraux combinés	57
II. Les autres thérapies	59
II. 1. Les agents insulinosensibilisants	59
II. 2. Les analogues de la GnRH	60
II. 2. 1. Comparaison des analogues de la GnRH avec les traitements anti-androgéniques et les contraceptifs oraux	61
II. 3. Les glucocorticoïdes	63
II. 4. Le traitement topique	63
II. 4. 1. Pharmacodynamie	63
II. 4. 2. Posologie	64
II. 4. 3. Effets secondaires	64
II. 4. 4. Efficacité et tolérance	64
III. Les traitements cosmétiques de l'hirsutisme	65
III. 1. Le rasage	65
III. 1. 1. Le rasage mécanique ou électrique	65
III. 1. 2. Les crèmes dépilatoires	65
III. 2. L'épilation classique	66
III. 2. 1. Les cibles de l'épilation classique	66
III. 2. 2. L'épilation à la cire	66
III. 2. 3. L'épilation à la pince	67

III. 2. 4. L'épilateur électrique	67
III. 3. La décoloration	68
III. 4. L'épilation définitive	68
III. 4. 1. Compréhension de la physiologie du follicule pileux pour l'épilation définitive	68
III. 4. 2. Les différentes méthodes d'épilation électrique	69
III. 4. 2. 1. L'électrolyse galvanique	69
III. 4. 2. 2. La thermolyse	69
III. 4. 2. 3. La méthode mixte	70
III. 4. 3. Les lasers	70
III. 4. 3. 1. Classification de Fitzpatrick des types de peau	71
III. 4. 3. 2. Mécanisme d'action des lasers	73
III. 4. 3. 3. Les systèmes de refroidissement	74
III. 4. 3. 4. Les différents types de lasers	74
III. 4. 3. 5. Les lasers en pratique	76
III. 4. 4. La lumière intense pulsée (LIP) ou lampe flash	77
III. 4. 4. 1. Mécanisme d'action de la lampe flash	77
III. 4. 4. 2. La lampe flash en pratique	78
III. 5. Nouvelles perspectives	78
Conclusion	79
Liste des abréviations	80
Bibliographie	81
Liste des figures	90
Liste des tableaux	92



## **Introduction**

Autrefois appelées femmes à barbe, l'histoire des femmes souffrant d'hirsutisme remonte à l'Antiquité. A cette époque, elles étaient considérées comme des prophètes, leur barbe étant le symbole de la sagesse et du don de clairvoyance. Avec le développement des sciences naturelles et de l'anthropologie notamment au XIXe siècle, le regard sur ces femmes change, elles sont considérées comme des anomalies physiologiques. Ainsi au fil du temps, les femmes à la pilosité abondante passent de statut d'êtres divins à celui d'aberrations de la nature. [1]

L'hirsutisme est une maladie provoquant des poils plus fournis, plus sombres, et pouvant se présenter sur toutes les zones possibles du corps. Dans une société où l'image de la femme imberbe est omniprésente, l'hirsutisme peut en plus entraîner de graves troubles psychologiques.

Aujourd'hui, cette pathologie ne se résume pas seulement à une pilosité excessive chez la femme, il représente un réel problème d'ordre médical. Outre le handicap physique et social, cette maladie peut être le symptôme révélant des pathologies sous-jacentes bien plus graves.

Débutant fréquemment dès la puberté, l'hirsutisme est lié à des déséquilibres hormonaux trouvant leur origine le plus souvent dans les ovaires ou les glandes surrénales, la cause la plus commune de toutes étant le syndrome des ovaires polykystiques.

La prise en charge thérapeutique de la patiente souffrant d'hirsutisme comprendra un traitement pharmacologique essentiellement anti-androgénique ou topique mais également non médicamenteux, par des méthodes mécaniques comme le rasage, l'épilation laser ou la lumière intense pulsée.

Le but de cette thèse est de mieux comprendre cette pathologie, de déterminer le rôle et l'action des androgènes sur la femme, d'observer leur impact pathologique lorsqu'un déséquilibre hormonal est détecté et de trouver la stratégie thérapeutique à convenir selon la sensibilité individuelle.

# Chapitre I Les follicules pileux et les androgènes chez la femme

## I. La peau

La peau représente une surface totale de 1,6 à 2 m<sup>2</sup>, d'une épaisseur entre 1,5 et 4 mm (sans les structures sous-cutanées). Elle est constituée de trois couches principales :

- l'épiderme, épithélium pavimenteux kératinisé à plusieurs couches,
- le derme (ou chorion), tissu conjonctif riche en fibres,
- l'hypoderme, représentant le tissu adipeux sous-cutané.

L'épiderme se compose de kératinocytes sécrétant la kératine, de mélanocytes produisant la mélanine, de cellules de Langerhans (cellules dendritiques du système immunitaire) et de cellules de Merkel, responsables de la sensation du toucher. [2]

Les kératinocytes se divisent eux-mêmes en cinq couches, par ordre de différenciation :

- le stratum basale ou couche basale
- le stratum spinosum ou couche des cellules épineuses
- le stratum granulosum ou couche granuleuse
- le stratum lucidum
- le stratum corneum ou couche cornée. [2] (Figure 1)

Le derme se compose de fibroblastes, de fibres et de la substance fondamentale. Il apporte une résistance et élasticité à la peau. Il contient également les cellules mobiles du système inflammatoire et du système immunitaire de la peau. Il est formé de la couche papillaire (en contact avec l'épiderme) et de la couche réticulaire. [2]

L'hypoderme forme un tissu adipeux organisé en lobules contenant les lipocytes, le tissu conjonctif et les vaisseaux. Il contient plus de la moitié de la masse grasse totale de l'organisme. [3]

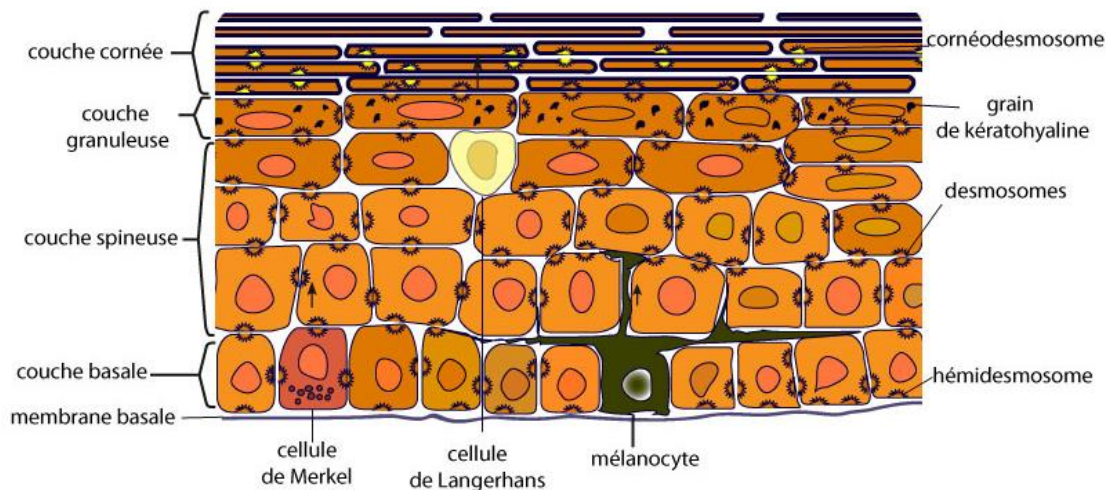


Figure 1: Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain [4]

La peau assure le rôle de protection mécanique, de barrière imperméable et de défense contre les micro-organismes, de régulation de la température corporelle et d'excrétion de sels minéraux. Il s'agit également d'un organe sensoriel ayant une fonction dans la reconnaissance de l'environnement et de la perception des dangers, de communication sexuelle, ainsi que d'expression (région de la face) et de stockage (eau, graisses par l'hypoderme, sang). La peau possède enfin une fonction métabolique dans la synthèse de la vitamine D. [2]

## II. Les poils

### II. 1. Rôle et structure des poils

Le corps humain compte cinq millions de poils (dont 100 000 cheveux). Les poils jouent un rôle dans la protection des parties génitales contre les coups et les irritations liées aux frottements. Ils détectent également les variations de température grâce à l'action du muscle arrecteur du poil. Ils permettent au corps de se refroidir absorbant la sueur pour prévenir la déshydratation. Enfin, les poils apportent une douceur à la peau, faisant intervenir la glande sébacée dans la production de sébum.

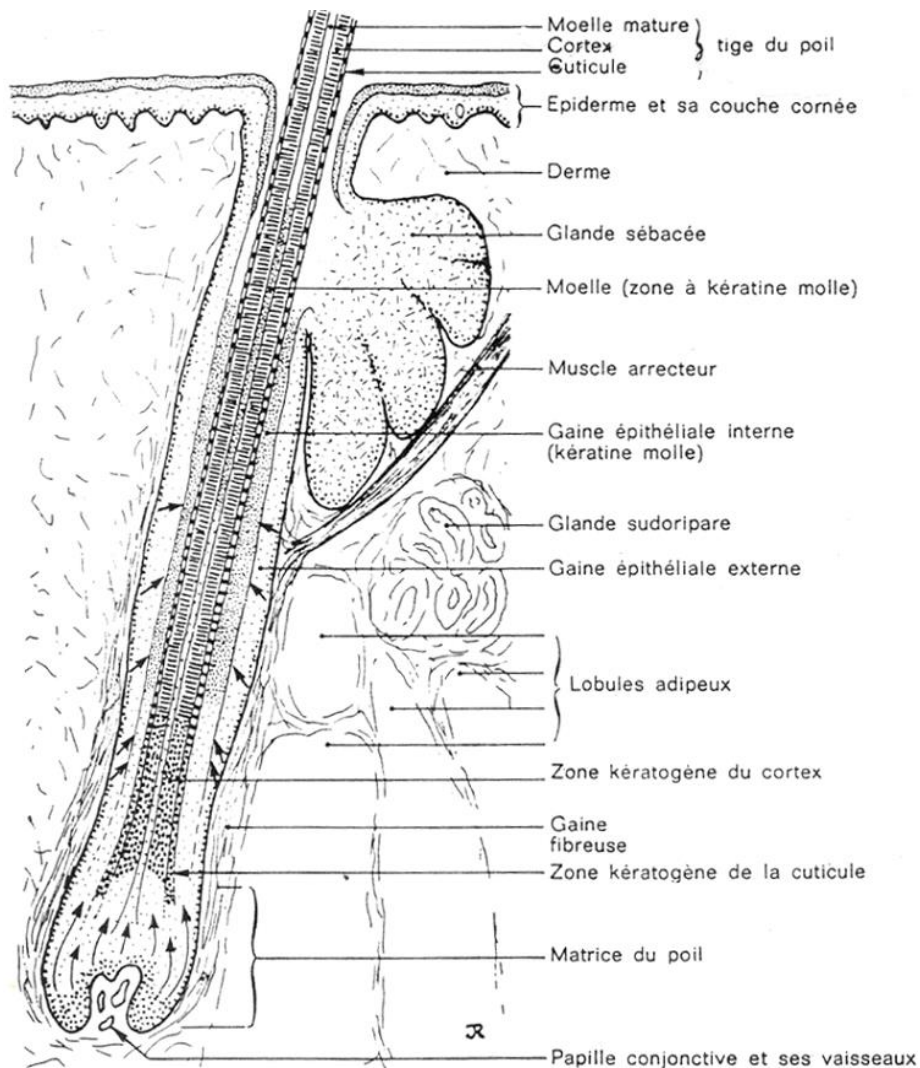


Figure 2: Structure du poil [5]

Le poil se compose d'un follicule pileux et de la tige du poil. Le follicule pileux est une invagination tubulaire de l'épiderme, il est constitué de la gaine épithéliale externe et interne. Le muscle arrecteur du poil s'y insère. Le follicule se termine par le bulbe pileux, qui renferme la papille dermique, composée de tissu conjonctif vascularisé. (Figure 2)

La tige du poil, quant à elle, est formée de la cuticule, du cortex et de la médulla. Le poil se construit grâce au processus de kératinisation ayant lieu dans la zone kératogène qui constitue la zone de transition entre les cellules épidermiques en cours de maturation et la kératine dure.

La pigmentation du poil résulte de l'activité des mélanocytes présents dans le bulbe. Dans cette région, la mélanine est distribuée aux kératinocytes qui vont conserver leur contenu en mélanine durant tout le processus de différenciation. Ainsi, la couleur finale du poil dépendra de la quantité et de la répartition de la mélanine dans la tige du poil. [6][2]

Les régions du corps dépourvues de poils concernent la peau épaisse des paumes des mains et plantes des pieds, les côtés des doigts et des orteils, les mamelons et les muqueuses (gland pénien, clitoris).

Le capital de follicules pileux existant depuis la naissance n'augmente pas durant la vie, en principe il n'existe pas de néogenèse pileuse. Les follicules contiennent également au niveau de leur partie supérieure des annexes qui sont les glandes sébacées. Elles sont réparties sur l'ensemble de l'organisme mais sont, comme les follicules pileux, absentes au niveau des paumes et des plantes. Leur production de sébum graisse la peau et le poil. [3] Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules, leur rôle n'étant pas réellement connu.

## **II. 2. Embryogenèse**

Pendant le développement fœtal, les glandes sudoripares et des annexes se forment par interaction entre l'épiderme et le derme. Le follicule pileux primordial se forme dans la couche basale de l'épiderme, induit par les molécules de signalisation dérivées des fibroblastes du mésoderme dermique.

Puis des fibroblastes dermiques forment la papille dermique sous ce germe. Celle-ci repousse le cœur du follicule pileux primordial. Les kératinocytes se divisent et se différencient pour former la tige du poil kératinisée. Les mélanocytes présents dans le germe du poil produisent la mélanine et la transfèrent dans la tige pour en donner la couleur.

Le poil primaire de l'embryon humain, le lanugo, est fin, non pigmenté et clairsemé. Il est éliminé avant la naissance et remplacé par un poil court incolore, le duvet. Sa croissance n'est pas influencée par les hormones. [2]

## II. 3. Classification des follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés sont classés selon leur taille et leur profondeur, ainsi qu'en fonction des types de pilosité qu'ils produisent.

Petits et peu profonds, les follicules lanugineux ou velus (duveteux) permettent la production de poils fins et peu pigmentés sur l'ensemble du corps sauf le cuir chevelu, les cils et les sourcils. Chez la femme, on les retrouve au niveau de la face, des seins, du bas de l'abdomen, de la face antérieure des cuisses. Ils peuvent être convertis en follicules terminaux sous l'influence d'un excès d'androgènes.

Les follicules intermédiaires ont un calibre plus large, ils pénètrent plus profondément dans le derme. Ils donnent une pilosité plus pigmentée que les poils duveteux. Ils sont situés au niveau des parties supérieures des bras et inférieures des jambes ainsi que dans les zones de transition entre le duvet et les cheveux épais comme la limite du cuir chevelu. [7]

Les follicules terminaux sont les plus grands, ils produisent une pilosité épaisse, raide et très pigmentée. Ils s'enfoncent dans le derme jusqu'à l'hypoderme et occupent toute la largeur de l'infundibulum. Ils se trouvent au niveau du cuir chevelu, des aisselles, de la zone pubienne, ainsi qu'au niveau du bas de la face et du thorax chez l'homme. La pilosité est constituée à environ 90% de poils terminaux chez l'homme et de 35% de poils terminaux chez la femme. [7][3]

Présents sur le visage et le haut du tronc, les follicules sébacés sont impliqués dans le développement de l'acné. Leur infundibulum, représentant le canal pileaire, est très profond, traversé par un petit poil très fin. Les glandes sébacées sont nombreuses et larges. L'augmentation de volume de l'infundibulum est impliquée dans le stade rétentionnel de l'acné.

## **II. 4. Classification des poils corporels**

On différencie les poils corporels humains en fonction de l'influence androgénétique.

Les poils testoiïdes n'apparaissent normalement que chez l'homme car ils sont sollicités par des taux d'androgènes puissants. Ils concernent les poils de la barbe, des oreilles, de la partie supérieure de la pilosité pubienne jusqu'à l'ombilic. Les poils ambosexuels (poils axillaires, situés au niveau de la partie inférieure de la pilosité pubienne et du visage) sont aussi androgéno-dépendants mais apparaissent avec des taux très bas dans les deux sexes à la puberté. Enfin, on distingue les poils constitutionnels (très peu sensibles aux androgènes) qui sont les sourcils, les cils, les cheveux, les poils des jambes et des avant-bras. [8]

## **II. 5. Cycle de croissance des poils**

La croissance pileuse implique un processus de régénération cyclique des follicules pileux subissant des phases de croissance et de repos.

La phase anagène est une phase de croissance caractérisée par un renouvellement cellulaire intense suivi par une maturation terminale. Elle induit la croissance épithéliale du bulbe pileux profondément dans le derme. La longueur du follicule est à son maximum, il y a production de poils. La phase dure de quelques mois (cils) à quelques années (cheveux).

S'ensuit la phase catagène, qui est une phase de transition: le follicule raccourcit, la croissance du poil s'arrête, le bulbe pileux suit une involution. Cette phase dure quelques semaines.

Puis la régression de la partie folliculaire inférieure s'accroît, il n'y a plus de production de poil. Il s'agit de la phase télogène ou de repos. Elle dure trois à quatre mois (cheveux). Environ 15 à 20% des poils du cuir chevelu sont habituellement en phase télogène (Tableau 1).

Une nouvelle phase anagène suit la phase télogène : la croissance en profondeur du follicule démarre avec la formation de la papille, de la matrice et de la tige pileaire. L'ancienne tige est complètement expulsée de sa gaine.

Les cycles des différents follicules sont asynchrones, d'où le renouvellement pileaire continu chez l'homme.

<b>Région</b>	<b>% poils anagènes</b>	<b>Durée phase anagène (mois)</b>	<b>Durée phase télogène (mois)</b>
<b>Supralabial</b>	65	3-4	1-2
<b>Menton</b>	70	10-12	1-3
<b>Axillaire</b>	30	4	3
<b>Pubis</b>	30	4-12	3
<b>Bras</b>	20	3-4	4-5
<b>Cuisse</b>	20	3-4	5-6
<b>Jambe</b>	20	3-4	5-6

Tableau 1: Proportion des poils en phase anagène et télogène selon les sites anatomiques (d'après Richards et Mehrag) [10]

La durée de cycle du poil est influencée par l'âge, la pathologie, l'état nutritionnel, et des facteurs mécaniques (friction, pression), voire thermiques. [9][3][6]

### **III. Les androgènes chez la femme**

#### **III. 1. Généralités**

Les hormones stéroïdiennes s'organisent en cinq classes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes, œstrogènes et progestérone. Elles se lient à cinq types de récepteurs nucléaires spécifiques à chaque type d'hormone pour lesquelles ils présentent une haute affinité de liaison.



Les principaux androgènes sécrétés chez la femme sont la  $\delta$ -4-androstènedione, la déhydroépiandrosterone (DHEA), ainsi que le sulfate de DHEA (DHEAS) qui est le deuxième stéroïde le plus abondant dans la circulation humaine après le cholestérol, la testostérone et son métabolite, la dihydrotestostérone (DHT). Celle-ci représente, avec la testostérone, l'hormone biologiquement active, cinq à dix fois plus puissante que la testostérone.

Les concentrations des androgènes sont très variables lors des différentes phases du cycle menstruel. Ainsi, elles s'élèvent au milieu du cycle parallèlement au pic d'œstradiol pour la  $\delta$ -4-androstènedione, elles sont plus élevées pendant la phase lutéale pour la DHEA, alors que les concentrations de DHEAS ne varient pas de manière importante. La concentration sérique de testostérone quant à elle est la plus basse pendant la phase folliculaire et augmente jusqu'à un pic au milieu du cycle.

Les concentrations sériques de certains androgènes suivent également un rythme circadien, comme la  $\delta$ -4-androstènedione et la DHEA pour laquelle la concentration est plus élevée le matin. Les concentrations de testostérone sont quant à elles maximales aux premières heures du jour. [11]

### III. 2. Rôle physiologique et évolution de la sécrétion des androgènes au cours de la vie

Le noyau stéroïdien de base des hormones stéroïdiennes est un noyau cyclopentano-perhydro-phénantrénique, constitué de 17 atomes de carbone. Le composé de base des hormones androgéniques est un noyau androstane à 19 atomes de carbone. [12]

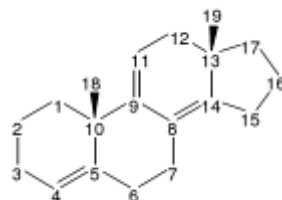


Figure 3: Noyau androstane des androgènes [13]

Les androgènes ont un impact dans l'apparition, la distribution et le maintien de la pilosité féminine, sur la libido féminine, mais également sur les troubles métaboliques, à savoir la

répartition androïde de la masse grasse et l'apparition d'une résistance à l'insuline liée à l'obésité abdominale. Les androgènes jouent aussi un rôle dans la prolifération des cellules œstrogéno-induites au niveau de la glande mammaire. Les œstrogènes stimulent la prolifération cellulaire par l'intermédiaire d'une aromatasase, alors que la dihydrotestostérone freine ou inhibe la prolifération de ces cellules par l'intermédiaire de la 5  $\alpha$ -réductase. [12] Au niveau du follicule pileux, les androgènes sont responsables de l'augmentation de leur volume, du diamètre de la tige du poil, de la durée de la phase anagène des poils terminaux et de la production de sébum. [9]

La sensibilité du follicule pileux aux androgènes varie avec l'âge.

- Avant la puberté

La fillette est porteuse de la pilosité constitutionnelle. Entre l'âge d'un et huit ans, les surrénales produisent essentiellement du cortisol et pratiquement pas d'androgènes. A partir de sept ans, une production importante d'androgènes surrénaux est observée (DHEA et surtout son dérivé sulfaté), elle triple entre huit et dix ans. C'est l'adrénarchie. Cette biosynthèse est associée à une augmentation de l'activité 17,20-lyase. [14][15]

- Lors de la puberté

Les androgènes surrénaux convertissent les follicules duveteux de certaines zones corporelles spécifiques (surtout axillaires et pubiennes) en follicules terminaux, tandis que la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque au niveau des ovaires permet leur maturation avec la mise en place d'un cycle ovulatoire. Cette synthèse provoque une hyperandrogénie qui sera généralement transitoire. [16]

- Après la puberté et tout au long de la vie génitale

Le taux de sécrétion des androgènes chez la femme augmente mais il reste peu important. Cette production permet le développement des poils ambosexuels mais est insuffisante pour faire apparaître la pilosité testostéroïde dans les zones pileuses masculines.

- Lors de la grossesse

Des états d'hyperandrogénie peuvent être retrouvés, comme la pousse des poils associée à des signes de virilisation tels que la voix plus grave, l'acné ou l'hypertrophie clitoridienne. Ils sont liés aux lutéomes et kystes lutéiniques qui régressent spontanément en post-partum,

aux arrhénoblastomes (tumeurs de Krukenberg, syndromes des ovaires polykystiques, tumeurs surrenaliennes), ou à certains progestatifs (androgènes, danazol, diéthylstilbestrol) qui peuvent entraîner la virilisation d'un fœtus de sexe féminin. [17]

- Au cours de la ménopause

Le taux d'œstrone augmente fortement, par aromatisation périphérique. La persistance d'une production androgénique est très variable d'une femme à une autre mais la sensibilité tissulaire aux androgènes augmente dans certaines régions, avec l'apparition d'une hyperpilosité qui peut prendre la forme d'un hirsutisme sans réelle hyperandrogénie. [9]

Le tibolone, comme alternative au traitement hormonal substitutif, augmenterait la sévérité de l'alopécie diffuse observée au cours de la ménopause et contribuerait au développement de l'hypertrichose du visage.

### **III. 3. Synthèse des androgènes**

Les hormones stéroïdiennes proviennent toutes du cholestérol dont la production cellulaire *de novo in situ* est infime. Il provient surtout de l'alimentation.

Les mécanismes généraux de synthèse des androgènes sont identiques dans les ovaires et les glandes surrenales, les enzymes de la stéroïdogénèse interviennent préférentiellement sur la voie  $\delta 4$  pour les ovaires et la voie  $\delta 5$  pour les surrenales. [13]

Un androgène peut provenir de plusieurs tissus sécréteurs, mais peut aussi commencer sa biogénèse dans un premier tissu et aller la terminer dans un autre.

La voie  $\delta 4$  permet la synthèse d'œstrogènes, de  $\delta$ -4-androstènedione, de testostérone et de progestérone. La voie  $\delta 5$  permet quant à elle principalement la synthèse du DHEA surtout comme dérivé sulfaté et l'androstènedione. (Figure 4)

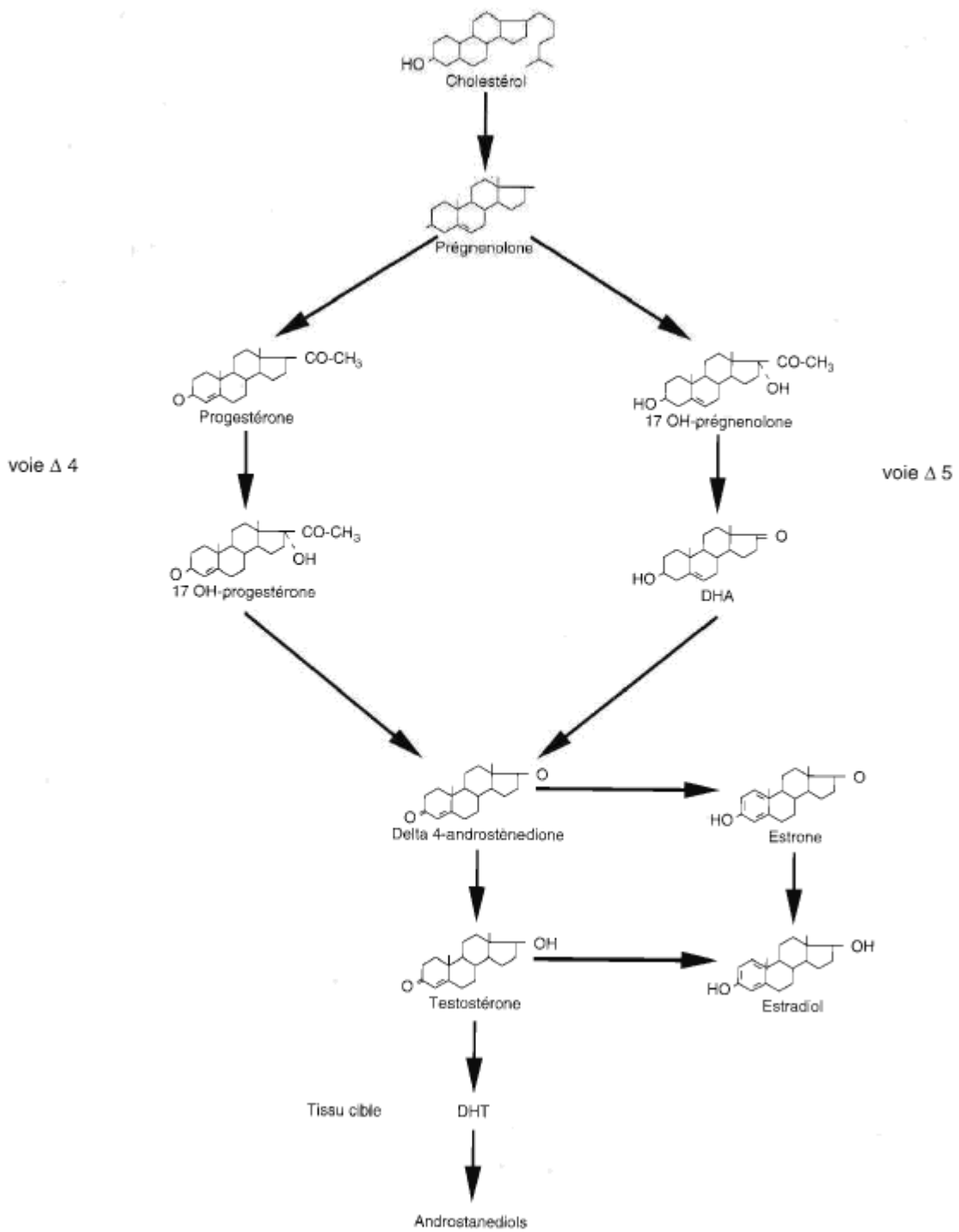


Figure 4: Les voies de synthèse des hormones stéroïdiennes chez la femme [18]

### III. 3. 1. Les enzymes impliquées

Le cytochrome P450 scc aussi appelé cholestérol-desmolase est responsable du clivage de la chaîne latérale du cholestérol en prégnénolone. Puis celle-ci est hydroxylée avant d'être clivée pour devenir la DHEA. Ces réactions sont catalysées par le cytochrome P450 C17.

La 17- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase et la 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase sont également des enzymes impliquées dans la biosynthèse des stéroïdes sexuels car leur présence est essentielle pour la transformation du DHEA en  $\delta$ -4-androstènedione puis en testostérone. [14] (Figure 5)

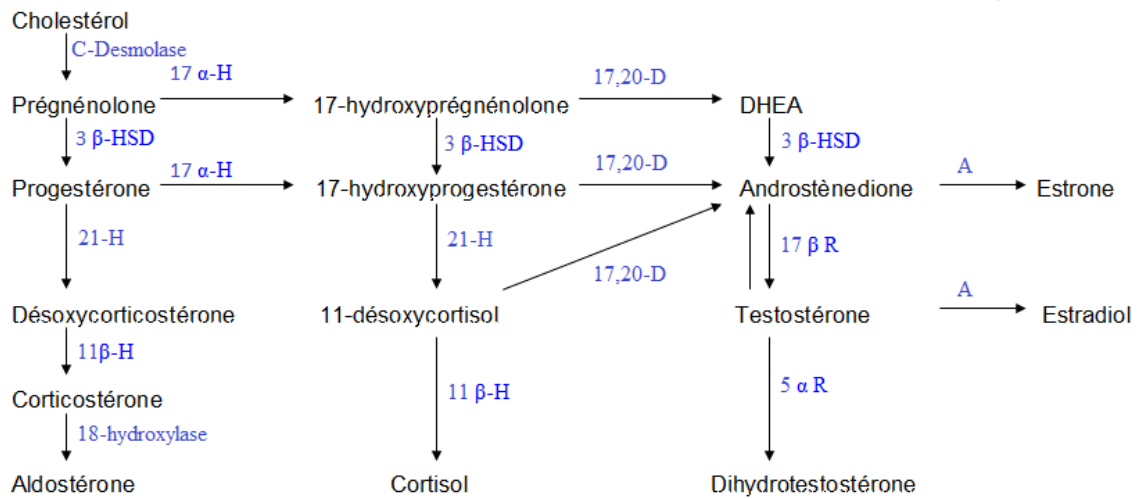
Enfin, la 5- $\alpha$ -réductase nous intéresse ici particulièrement, car elle est utilisée pour convertir la testostérone en DHT, forme active des androgènes. Cette protéine existe sous la forme de deux isoenzymes, la 5- $\alpha$ -réductase de type 1 et la 5- $\alpha$ -réductase de type 2.

La 5- $\alpha$ -réductase de type 1 apparaît dès la naissance. Elle est exprimée dans les glandes sébacées, les glandes sudorales, les follicules pilo-sébacés et les mélanocytes.

La 5- $\alpha$ -réductase de type 2, quant à elle, apparaît dès la puberté et est active durant toute la vie. On la retrouve dans les follicules pilo-sébacés et les adipocytes.

Ces deux isoenzymes sont également exprimées au niveau du foie, de la prostate, de l'épididyme, de la vésicule séminale, des testicules, des ovaires, de l'utérus, des reins, du pancréas exocrine et du cerveau. L'activité 5- $\alpha$ -réductasique est plus importante dans les zones fortement influencées par les androgènes, elle est stimulée par la testostérone et par la DHT et est inhibée par l'œstradiol.

Le gène SRD5A3 (steroid 5- $\alpha$ -reductase type 3) a été identifié comme codant l'isoenzyme 5- $\alpha$ -réductase de type 3. Elle serait surexprimée particulièrement dans l'adénocarcinome du poumon, le séminome du testicule, la tumeur du sac vitellin, le cancer papillaire de la thyroïde et le cancer de la prostate androgéno-dépendant. [19][20]



17  $\alpha$ -H: 17  $\alpha$ -hydroxylase; 21-H: 21-hydroxylase; 11  $\beta$ -H: 11  $\beta$ -hydroxylase; 5  $\alpha$ -R: 5  $\alpha$ -réductase; 17,20-D: 17,20-desmolase; 17  $\beta$  R: 17  $\beta$  réductase; A: Aromatase; 3  $\beta$ -HSD: 3  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase ; C-Desmolase: Cholestérol-Desmolase

Figure 5: Enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse : schéma simplifié [21]

### III. 3. 2. Lieu de synthèse et régulation des androgènes

#### III. 3. 2. 1. Au niveau des glandes surrénales

La zone périphérique des glandes surrénales est impliquée dans la synthèse des androgènes, plus précisément la zone réticulée. Elle est responsable de la production de 60% de  $\delta$ -4-androstènedione, de DHEA à 80% (5-10 mg/j), de DHEAS à 95% (10-15 mg/j) et de testostérone à 10%. [22][23]

Le cholestérol est essentiellement capté par les LDL (Low Density Lipoprotein). Les molécules de cholestérol-LDL (et HDL (High Density Lipoprotein)) formées sont ensuite transportées dans le cortex surrénalien et internalisées dans les cellules corticales par endocytose. Dans les mitochondries, le cholestérol est ensuite transformé en  $\delta$ -5-prégnénolone par la cholestérol-desmolase. Puis la voie delta 5 fait intervenir le cytochrome P450 C17 pour former essentiellement de la DHEA. La DHEA atteint ensuite les tissus périphériques pour être transformée en stéroïdes sexuels actifs. [24]

La sécrétion des androgènes surrénaliens dépend de la CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) sécrétée au niveau de l'hypothalamus. Sa sécrétion stimule la synthèse de l'ACTH (Adrenocorticotropic Hormone), hormone sécrétée par l'antéhypophyse, qui agit sur un récepteur membranaire spécifique pour la transformation du cholestérol en  $\delta$ -5-prégnénone. L'ACTH favorise de manière générale la sécrétion des hormones stéroïdiennes. Les androgènes surrénaliens n'exercent aucun rétrocontrôle négatif sur cette hormone. [25] (Figure 6)

### **III. 3. 2. 2. Au niveau des ovaires**

La fonction endocrine des ovaires permet la synthèse des hormones à partir du cholestérol, à savoir la sécrétion d'œstrogènes, d'hormones progestatives et d'androgènes, au niveau des cellules de la thèque interne. Les ovaires sont responsables de la production de 40% de  $\delta$ -4-androsténone, 30% de testostérone mais très peu de DHEA et de DHEAS.

En phase folliculaire, le cholestérol est transporté à l'intérieur de la mitochondrie à l'aide de la protéine stAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein), ce qui le rend accessible au cytochrome P450 C17 pour permettre notamment la synthèse de la  $\delta$ -4-androsténone qui est ensuite transférée aux cellules de la granulosa où elle sera majoritairement transformée en œstrogènes par aromatisation ainsi qu'en testostérone. Les cellules du stroma peuvent également former la testostérone et la  $\delta$ -4-androsténone. [24]

La prégnénone quant à elle est métabolisée en progestérone par l'action de la 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase.

Au niveau de l'hypothalamus, la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) stimule la libération hypophysaire de LH (Luteinizing Hormone) et de FSH (Follicle Stimulating Hormone).

La FSH induit l'action de l'aromatase avec l'œstradiol, ce qui permet la transformation des androgènes sécrétés par la thèque en œstrogènes. [23]

La LH permet le transport du cholestérol à l'intérieur de la mitochondrie à son récepteur au niveau des cellules de la thèque interne. Lorsque la sécrétion de LH augmente par rapport à la FSH, les ovaires synthétisent préférentiellement les androgènes.

Les œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en phase pré-ovulatoire, et négatif en phase folliculaire. Les androgènes, quant à eux, n'exercent pas de rétrocontrôle négatif, n'étant que les précurseurs des œstrogènes.

L'hyperandrogénie observée pendant la puberté peut être due à un excès de stimulation des cellules thécales par la LH ou à une insuffisance d'aromatase des androgènes ovariens par baisse de la sécrétion de FSH. [16][26][27]

### **III. 3. 2. 3. Au niveau des tissus périphériques. Concept d'intracrinologie**

L'intracrinologie correspond à la biosynthèse des stéroïdes actifs dans les tissus périphériques cibles (foie, tissu adipeux, muscle, peau) où ces stéroïdes exercent leur action, comme la testostérone provenant majoritairement de ces tissus. Ils ne diffusent qu'en très faible quantité dans l'espace extracellulaire et dans la circulation générale. Les tissus périphériques cibles concernés sont donc autonomes car ils peuvent adapter la synthèse et le métabolisme des stéroïdes selon leurs besoins.

Le tissu adipeux est capable de synthétiser la testostérone à partir de la  $\delta$ -4-androstènedione et des œstrogènes grâce à l'activité aromatasase qui convertit la testostérone en œstradiol. [14]

Avec une affinité supérieure et donc une efficacité biologique plus grande par rapport à la testostérone, la DHT circulante chez la femme provient exclusivement de la conversion périphérique de la  $\delta$ -4-androstènedione et de la testostérone, notamment dans les tissus cibles tels que les follicules pileux, les glandes sébacées et la peau. [28]



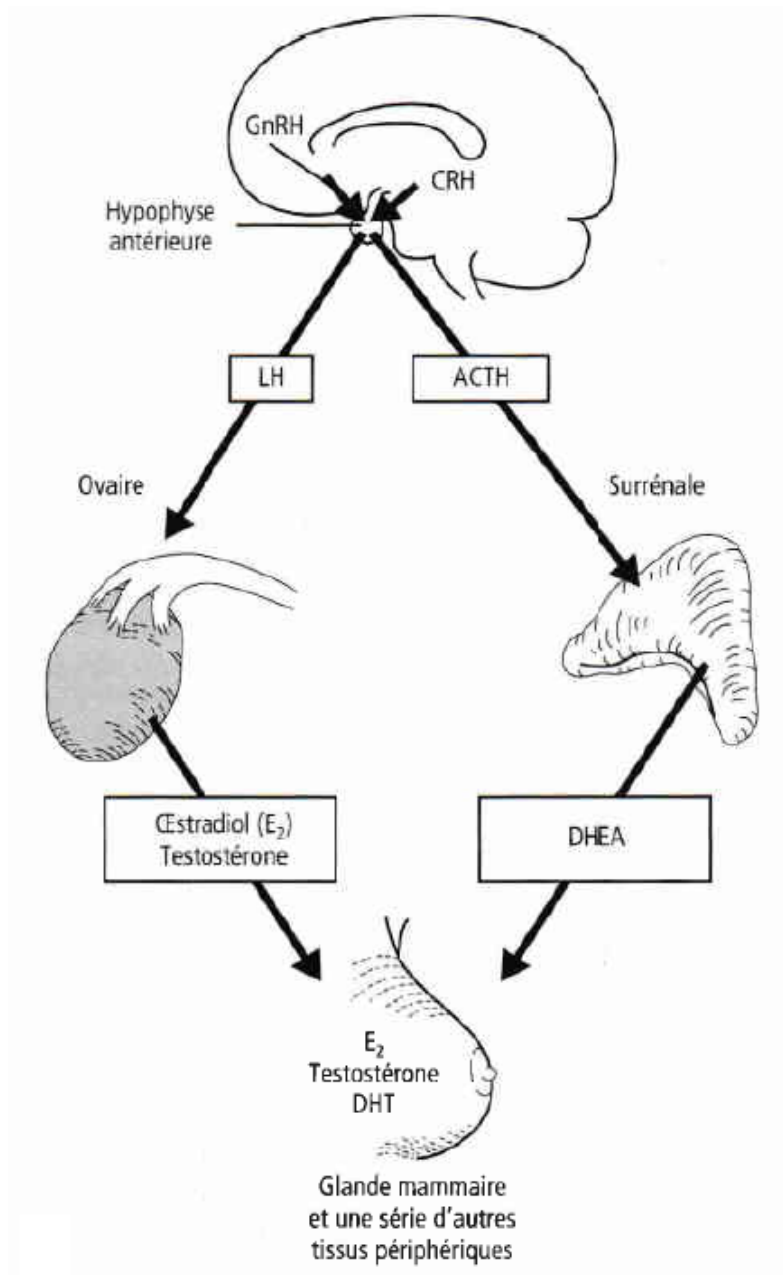


Figure 6: Schéma récapitulatif de la stimulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne et surrénalienne chez la femme [29]

### III. 4. Les récepteurs des androgènes

Comme déjà mentionné, les récepteurs des androgènes sont des récepteurs nucléaires, ils comportent cinq domaines spécifiques :

- la partie N terminale : elle permet l'activation de l'expression des gènes-cible par l'intermédiaire d'une séquence de transactivation AF1
- le domaine central C : il est responsable de l'interaction spécifique avec les éléments de réponse hormonale (HRE (Hormonal Response Element)) de l'ADN et de la dimérisation des récepteurs
- le domaine D : charnière entre le domaine C et E/F, il donne à la structure du récepteur une certaine souplesse lors de ses changements de conformation
- le domaine E/F : il comporte une séquence de transactivation AF2 qui permet, une fois l'hormone liée, l'interaction avec les coactivateurs responsables de l'activation de la transcription.

Le gène des récepteurs nucléaires des androgènes (de type 1) est situé sur le chromosome X. Le taux d'expression du récepteur des androgènes varie selon les tissus, les cellules du même tissu, et aussi au sein de la même cellule cible, notamment avec l'âge.

Chez la femme, les récepteurs aux androgènes sont essentiellement localisés au niveau du bulbe pilo-sébacé, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, des muscles squelettiques et du cortex cérébral.

L'hormone pénètre dans la cellule cible par diffusion passive ou facilitée, mais peut aussi en être exclue par les protéines membranaires MDR (Multidrug Resistance Proteins). En l'absence d'hormone, le récepteur se situe dans le cytoplasme. Après la liaison de celle-ci, il est transféré dans le noyau en se dimérisant au niveau de son domaine C-terminal. Puis celui-ci interagit avec des séquences spécifiques de l'ADN, les HRE. Ces récepteurs sont donc capables de moduler la transcription de gènes cibles positivement ou négativement, en permettant notamment la synthèse d'ARNm spécifiques codant des protéines responsables de l'action hormonale. [12][17]

Le gène du récepteur des androgènes comporte le polymorphisme CAG de l'exon 1, correspondant à une répétition de triplets CAG, de longueur variant de 11 à 35. Ceux-ci

sont impliqués dans l'activation de la transcription des gènes androgéno-dépendants : plus le nombre de CAG est faible, plus la transcription de gènes androgéno-dépendants est importante, et serait donc responsable de l'hyperactivité du récepteur androgénique au cours de l'hirsutisme idiopathique. [16]

### **III. 5. Les protéines de liaison des androgènes. Régulation de leur transport**

Les androgènes circulent dans le sang sous forme libre, ce qui les rend disponibles pour les tissus cibles, ou sous forme liée à des protéines de transport (forme majeure), ce qui limite l'accès aux tissus et la disponibilité des hormones pour le catabolisme.

On distingue tout d'abord l'albumine : celle-ci est capable de lier toutes les hormones de façon non spécifique mais avec une faible affinité. Elle permet une dissociation rapide du complexe albumine-stéroïde. Puis il y a la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) aussi appelée TeBG (Testosterone-Estradiol Binding Globulin) qui est la protéine spécifique des stéroïdes sexuels ayant une fonction 17  $\beta$ -hydroxylée. Son affinité est forte pour la DHT, moins pour la testostérone. Enfin on distingue la CBG (Corticosteroid Binding Globulin) qui lie également fortement la DHT. [25]

La biodisponibilité et l'activité hormonales sont fonction de la concentration des protéines porteuses, il faudra donc faire un dosage simultané de l'hormone et de la protéine porteuse pour l'interprétation.

Plus la concentration plasmatique des androgènes augmente, plus la synthèse et la capacité de liaison à la TeBG diminuent, la fraction libre augmente donc, favorisant alors leur action périphérique.

Remarque : les œstrogènes stimulent la synthèse hépatique de la TeBG, qui est multipliée par cinq ou dix lors de la grossesse et des traitements oestrogéniques. [30]

### III. 6. Mécanisme d'action des androgènes sur le système pileux

La pilosité féminine dépend à la fois du taux d'androgènes circulants et de la sensibilité des récepteurs des androgènes.

Les androgènes exercent un effet indirect sur le follicule pileux qui ne possède pas de récepteurs aux androgènes. L'effet se fait via la papille dermique qui agit sur la croissance pileuse en induisant la synthèse des facteurs de croissance. En revanche, les androgènes exercent un effet direct sur la glande sébacée qui est riche en récepteurs aux androgènes.

Les glandes apocrines, l'épiderme et le derme sont également sensibles aux androgènes car ils contiennent des enzymes importantes intervenant dans leur conversion.

L'œstradiol a un effet inhibiteur sur la pousse du poil alors que la testostérone exerce un effet stimulant sur la croissance des poils axillaires et des poils pubiens. [12]

La plupart des tissus cibles (comme la peau) ayant les récepteurs aux androgènes, contiennent aussi des enzymes capables de convertir des précurseurs. La 5- $\alpha$ -réductase contenue dans les glandes sébacées convertit la testostérone en DHT. La DHT stimule à son tour la croissance pileuse en agissant au niveau des cellules entourant la papille dermique. Celle-ci induit la croissance des poils terminaux, l'alopecie androgénétique et l'acné. Cette conversion représente la première étape de l'action intracellulaire des androgènes. Dans le cytoplasme, la DHT est transformée par une 3-céto-réductase en 3- $\alpha$ -androstane-20-one et en 3- $\beta$ -androstane-20-one, ce dernier représentant une forme de réserve intracellulaire de la DHT. Ces deux métabolites terminaux ont une action androgénique propre. [30]

Dans les autres tissus cibles comme les muscles, qui n'ont pas de 5- $\alpha$ -réductase, la testostérone se lie elle-même aux récepteurs nucléaires sans transformation préalable et déclenche le même processus.

La sensibilité des récepteurs aux androgènes, quant à elle, dépend des prédispositions génétiques (facteur ethnique, familial et sexuel). Celle-ci permet la liaison des androgènes aux récepteurs et permet également leur action intracellulaire. L'âge est aussi un élément pouvant faire varier la sensibilité du follicule pileux. Chez la femme, certains poils vont s'épaissir et s'étendre progressivement en vieillissant, notamment lors de la ménopause, surtout sur le visage car la sensibilité des glandes sébacées aux androgènes y est plus

importante. Le cheveu est un cas particulier, car les androgènes ont à l'inverse tendance à atrophier le follicule pileux, entraînant la perte de cheveux. [12]

## **Chapitre II L'hirsutisme : diagnostic et étiologies**

Sécrétés en faible quantité chez la femme, les androgènes participent aux fonctions normales de l'organisme. Lorsque leurs taux sériques dépassent le seuil normal, les androgènes peuvent être responsables d'un ensemble de complications, notamment d'un hirsutisme chez la femme.

L'hirsutisme se définit par le développement excessif de poils chez la femme dans des régions corporelles androgéno-dépendantes où habituellement seul l'homme en possède et dans lesquelles la pilosité est normalement minime voire absente.

Les régions concernées se situent au niveau du visage (lèvre supérieure, menton), du cou, de la région lombaire, du thorax, de la ligne blanche, des fesses, des cuisses antérieures et des creux inguinaux. Le degré d'hirsutisme varie selon les ethnies. Par exemple la pilosité, notamment faciale, est plus faible chez les asiatiques.

En 2015, 5 à 10 % des femmes en âge de procréer seraient hirsutes. L'hirsutisme ne serait présent que chez 30% des femmes présentant un taux sérique d'androgènes élevé et/ou présentant une dysfonction ovulatoire. [31]

Avant de se lancer dans des investigations plus poussées, le praticien devra tout d'abord distinguer l'hypertrichose de l'hirsutisme.

Le diagnostic reposera essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques de l'hirsutisme, le praticien pouvant s'aider du score de Ferriman et Gallwey, des examens complémentaires éventuels pourront être nécessaires. Des explorations spécifiques seront ensuite effectuées pour affiner la recherche de l'étiologie.

Les causes les plus fréquentes de l'hirsutisme sont de source surrénalienne ou ovarienne. Elles sont plus rarement d'origine idiopathique, iatrogène, ou elles peuvent avoir une origine endocrinienne comme dans le syndrome de Cushing.

## **I. Distinction entre hypertrichose, hirsutisme et virilisme**

### **I. 1. L'hypertrichose**

Préexistante à la puberté, l'hypertrichose correspond à un développement excessif de pilosité constitutionnelle ou de poils terminaux, localisée ou généralisée dans les régions normalement pileuses chez la femme, qui sont des régions non androgéno-dépendantes. Elle ne justifie donc pas de bilan hormonal, contrairement à l'hirsutisme. L'hypertrichose peut être de cause héréditaire, médicamenteuse, métabolique (porphyrie), nutritionnelle (anorexie), plus rarement liée à une hypothyroïdie sévère, ou d'origine paranéoplasique (hypertrichosis lanuginosa).

### **I. 2. L'hirsutisme**

L'hirsutisme correspond à une hypertrichose mais cette fois-ci induite par des androgènes. La pilosité est plus épaisse, plus dense et pigmentée (poils testoïdes).

Ce phénomène est essentiellement androgéno-dépendant, dont l'excès d'androgènes peut provenir d'un apport exogène, d'une hyperproduction ovarienne, surrénalienne, périphérique, ou d'une diminution de la TeBG qui augmente la fraction libre des androgènes circulants. La peau joue un rôle central dans la physiopathologie via la DHT qu'elle contient et qui est l'hormone active dans l'hirsutisme, qu'elle qu'en soit l'étiologie.

Ce signe clinique peut également être lié à l'hypersensibilité des récepteurs aux androgènes. Cette dernière est provoquée par une augmentation de l'affinité pour les récepteurs, ou d'une hyperactivité de la 5- $\alpha$ -réductase au niveau du follicule pilosébacé. [32]

### **I. 3. Le virilisme**

Le virilisme représente un degré extrême de l'hirsutisme. Le virilisme pileux est une hyperpilosité féminine importante au point d'évoquer la pilosité masculine. Il peut être associé à un ou plusieurs autres signes de masculinisation de l'organisme féminin.

La virilisation se caractérise par des symptômes que l'on peut retrouver dans l'hirsutisme, notamment une clitoromégalie, des dysménorrhées qui peuvent mener à l'infertilité, ainsi qu'une dysfonction ovulatoire qui concerne 71% des femmes atteintes d'hirsutisme. Une voix grave est également retrouvée, ainsi qu'une alopecie androgénique du cuir chevelu généralement diffuse sur le sommet du crâne respectant la ligne bordante frontale. Un signe précoce d'alopecie androgénique est l'éclaircissement des cheveux. [32][33]

On observe une atrophie mammaire, une augmentation de la masse musculaire avec parfois un morphotype masculin, des modifications du psychisme (agressivité), une exacerbation de la libido, des signes d'hypercorticisme et cutanés tels que l'acné (sur le cou, le thorax et le haut du dos), la séborrhée, des vergetures, ainsi qu'un acanthosis nigricans, s'agissant d'une maladie cutanée se caractérisant par des lésions papillomateuses verruqueuses brunâtres veloutées dans les plis.

La localisation de l'acné chez les femmes hirsutes se fait préférentiellement sur le visage, résultant de l'activité de la 5- $\alpha$ -réductase de type I, prédominante dans les glandes sébacées du visage et du cuir chevelu, augmentant chez les patients acnéiques. L'hyperproduction d'androgènes favorise l'hyperplasie des glandes sébacées, qui convertissent ensuite les androgènes en métabolites actifs, dont la DHT. Cette hyperplasie favorise la croissance bactérienne (*Propionibacterium acnes*) qui modifie le sébum et stimule l'inflammation, entraînant la formation de comédons, de pustules et de kystes. [34][35]

## **II. Démarche diagnostique de l'hirsutisme**

### **II. 1. Interrogatoire**

La date d'apparition de l'hirsutisme et le mode d'évolutivité sont d'abord recherchés. Les prises médicamenteuses et l'ethnie doivent être précisées. La présence d'antécédents familiaux est également étudiée. L'histoire des cycles doit aussi être détaillée pour détecter les troubles des règles et infertilité associés. La courbe de température est essentielle et renseigne sur l'existence ou non d'une ovulation et, en partie, sur la qualité de celle-ci. [32]



## II. 2. Le score de Ferriman et Gallwey

Etant la méthode la plus employée, le score de Ferriman et Gallwey permet d'apprécier l'intensité de l'hirsutisme.

Le système d'évaluation repose sur la quantification du degré de la pousse des poils, de zéro (absence de poils adultes) à quatre (poils adultes abondants) dans onze régions du corps. La version modifiée plus fréquemment utilisée (mF-G (modified Ferriman-Gallwey)) est fondée sur neuf régions les plus androgéno-sensibles uniquement (Figure 7). Le total des points indique le degré d'hirsutisme. Un score supérieur à huit définit l'hirsutisme. Ce système de score reste utilisé dans les études cliniques et thérapeutiques.

Peu de cliniciens utilisent cette méthode et de nombreuses femmes reçoivent un traitement pour l'hirsutisme avant d'être évaluées. En effet, l'évaluation du degré d'hirsutisme est problématique. Cette évaluation est subjective car elle dépend de l'examineur, elle est semi-quantitative, pose un problème chez les blondes ou les patientes épilées et est définie dans une population à peau blanche (donc difficile à voir selon les variations ethniques).

Cependant, l'évaluation est nécessaire, car répétée, elle permet de juger de l'évolution sous traitement. En outre, cette évaluation n'inclut pas le périnée, les fesses, ni la présence d'une acné d'une hyperséborrhée, ou encore des favoris, qui désignent la présence de poils au niveau des joues. Cette méthode est donc peu fiable et longue à réaliser en pratique. [36][37]

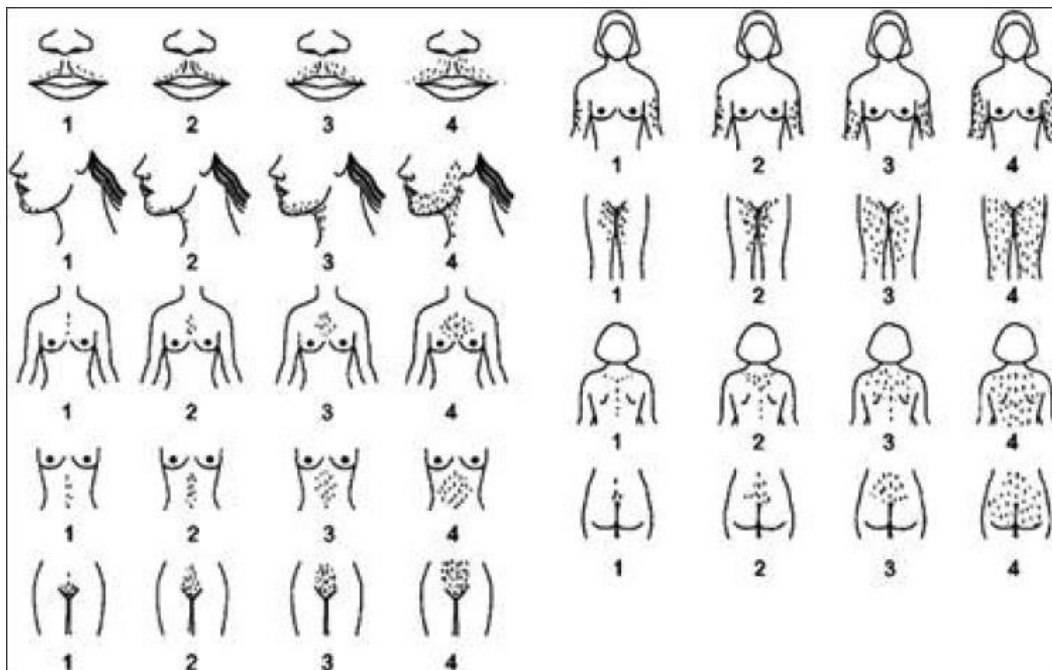


Figure 7: Score de Ferriman et Gallwey [38]

### II. 3. Explorations hormonales

Les examens hormonaux de première intention doivent comporter tout d'abord un dosage de la testostérone et de la TeBG afin d'évaluer la testostérone libre active. La mesure de la testostérone libre ou de l'index de testostérone libre (ITL), représentant le rapport de la testostérone et de la TeBG, permet l'évaluation la plus sensible d'hyperandrogénie. [39]

Le taux de testostérone permet principalement de différencier les pathologies tumorales des autres causes. (Figure 8) Les dosages du DHEAS, de la 17-hydroxy-progesterone, de la  $\delta$ -4-androstènedione et de la LH de base peuvent être ajoutés afin de confirmer l'hyperandrogénie et préciser son origine. D'autres dosages hormonaux plus spécifiques seront ensuite effectués selon les étiologies suspectées. (Figure 9)

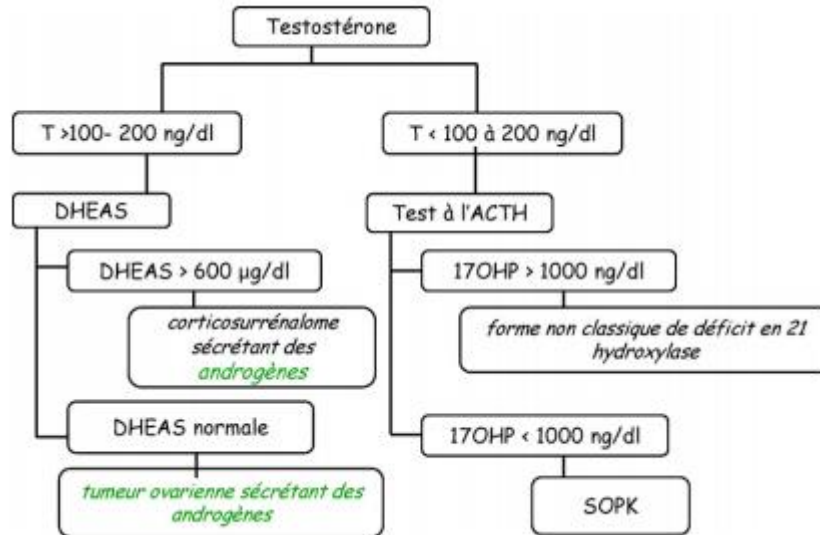


Figure 8: Arbre décisionnel devant une élévation tumorale de testostérone totale [40]

Les dosages hormonaux doivent être pratiqués le matin entre 8h et 10h et en première partie de cycle pour être interprétables (avant le septième jour). Les contraceptifs oraux doivent être arrêtés depuis deux à trois mois si possible, en particulier pour le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), ainsi que les corticoïdes. En cas d'aménorrhée, la dydrogestérone (Duphaston® 10mg) à la posologie d'un comprimé par jour pendant dix jours sera utilisée pour provoquer artificiellement la survenue des règles.

Remarque : des examens spécifiques supplémentaires, comme la prolactinémie ainsi que le cortisol libre urinaire des 24 heures (FLU (composé F Libre Urinaire)), peuvent être demandés en cas de suspicion de prolactinome ou de maladie de Cushing. [32]

Dans une étude récemment réalisée par R. Taheripanah et al., le PSA (Prostatic Specific Antigen) a été détecté dans des organes féminins, tels que les seins, les ovaires, mais aussi dans le lait et le liquide amniotique. Une analyse de PSA a montré que le PSA sérique chez les femmes hirsutes est plus élevé que chez les femmes normales.

La production de PSA est contrôlée par les hormones stéroïdes et les tissus non prostatiques. En effet, les androgènes augmentent l'expression du gène du PSA à travers le récepteur des androgènes, et donc stimulent la production de PSA dans les tissus non prostatiques, ainsi que le progestatif des pilules contraceptives. A l'inverse, les œstrogènes n'ont pas d'effets sur la régulation du PSA.

Les anti-androgènes tels que l'acétate de cyprotérone (CPA) peuvent diminuer les taux de PSA de 50%. Par contre, les pilules contraceptives utilisant le norethindrone ayant des effets androgéniques peuvent stimuler sa production. Donc, un traitement par anti-androgènes devrait faire baisser les valeurs de PSA.

Le PSA serait donc un marqueur utile de l'activité androgénique dans les tissus périphériques sensibles aux androgènes, spécialement dans le SOPK, et pourrait être utilisé dans la surveillance des patientes pendant un traitement par anti androgènes. [41]

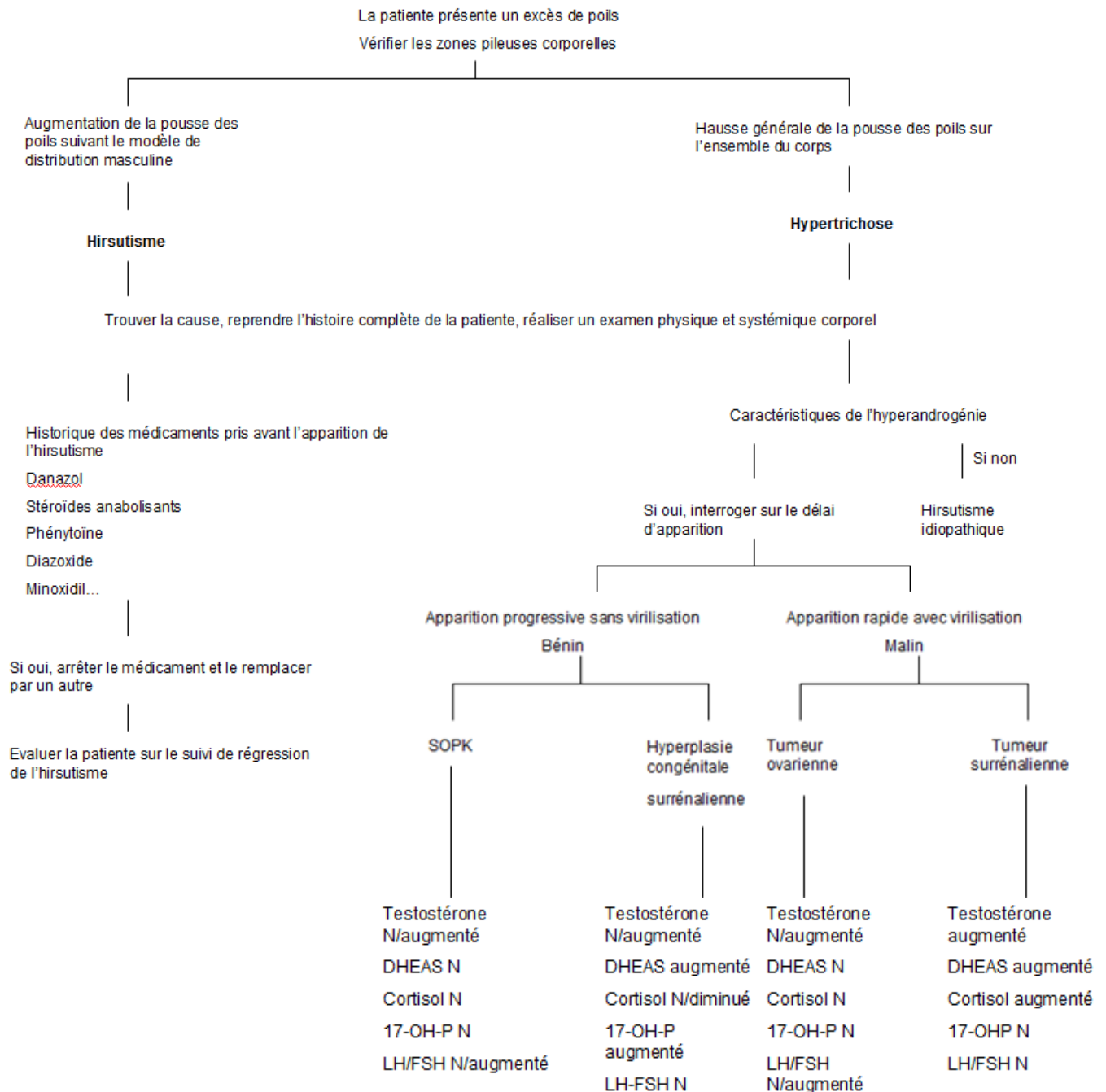


Figure 9 : Schéma récapitulatif d'orientation diagnostique face à une croissance pileuse excessive [42]

### **III. Les principales étiologies de l'hirsutisme**

Parmi les causes de l'hirsutisme on distingue les causes surrénaliennes, à savoir les tumeurs virilisantes et l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit précoce ou tardif en 21-hydroxylase, en 11- $\beta$ -hydroxylase ou en 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. Parmi les causes ovariennes, on retrouve les tumeurs virilisantes (tumeurs du hile, arrhénoblastomes, tumeurs à cellules lipidiques), le lutéome de la grossesse, SOPK et l'hyperthécose. Un hirsutisme idiopathique peut être observé, mais il peut être également induit par des médicaments. Enfin, d'autres étiologies peuvent expliquer un hirsutisme, telles que l'hyperprolactinémie, l'acromégalie, le syndrome de Cushing, ou certains états comme la grossesse ou la ménopause. Les étiologies les plus fréquentes d'hirsutisme seront développées dans ce chapitre.

#### **III. 1. Les causes surrénaliennes**

##### **III. 1. 1. Tumeurs virilisantes de la surrénale**

###### **III. 1. 1. 1. Physiopathologie**

Elles se caractérisent par un syndrome de virilisation dû à une hyperproduction d'androgènes faibles tels que la DHEA, car la voie  $\delta 5$  est habituellement prédominante dans ce type de tumeurs. [43] Les tumeurs surrénaliennes le plus souvent concernées sont les corticosurrénales qui sont des tumeurs virilisantes du cortex surrénalien. Un corticosurrénalome peut être suspecté devant la découverte fortuite d'une masse surrénalienne à l'occasion d'un examen d'imagerie : il s'agit alors d'incidentalome surrénalien. Il peut s'accompagner d'un syndrome de Cushing.

###### **III. 1. 1. 2. Etiologie**

Le corticosurrénalome peut être d'origine génétique, avec possibilité de transmission aux descendants. Le plus souvent il est sporadique et est lié à des mutations germinales sur les gènes de la protéine p53 ou de la Menine ou à des anomalies germinales survenues au cours de l'embryogenèse sur le chromosome 11.

### **III. 1. 1. 3. Expression clinique**

Un corticosurréalome peut sécréter un excès de cortisol (provoquant un syndrome de Cushing), d'androgènes (induisant des signes de masculinisation chez la femme voire d'un virilisme), de minéralocorticoïdes (donnant une hypertension artérielle et une hypokaliémie). [44]

### **III. 1. 1. 4. Diagnostic**

Le diagnostic repose sur le caractère récent ou récemment évolutif de l'hirsutisme, la présence de signes de virilisation chez la femme, des concentrations élevées dans le sang d'androgènes surrenaliens et/ou de précurseurs des hormones corticostéroïdes. [44]

Chez la femme en période d'activité génitale, si la testostéronémie est supérieure à 1,5 ng/ml, une cause tumorale est probable. Si le taux de DHEAS dépasse 9000 ng/ml, la tumeur est vraisemblable. [32] Selon une étude de Gabrilove et al., un taux de testostérone plasmatique élevé est présent presque invariablement dans ces tumeurs. Cependant, les concentrations plasmatiques élevées de testostérone et/ou de DHEAS sont absentes dans 10% à 20% des tumeurs virilisantes surrenaliennes ou ovariennes. Un test à la dexaméthasone pour la recherche du caractère freinable des concentrations d'androgènes est souhaitable. [33] Les concentrations revenant à la normale avec l'administration de dexaméthasone suggèrent un processus non néoplasique. [45]

Lorsque le taux de testostérone plasmatique est supérieur à 1,2 ng/ml, des examens complémentaires sont indispensables pour éliminer une tumeur ovarienne, à savoir le scanner, l'IRM, l'échographie, la scintigraphie osseuse et les examens scintigraphiques (Iodo-Cholestérol et Pet-scan au 18-Fluoro-désoxyglucose (18 FDG Pet scan)) qui peuvent apporter des précisions. [45]

### **III. 1. 2. Hyperplasie congénitale des surrénales**

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un trouble endocrinien de transmission autosomique récessive causé par un déficit enzymatique de la stéroïdogénèse. Sa prévalence est estimée à 1/10 000. [46]

Le terme de « bloc » enzymatique est employé pour désigner le déficit de l'enzyme concernée qui entraîne la réduction, ou le blocage, des étapes de synthèse des hormones correspondantes (cortisol, aldostérone) et une augmentation des précurseurs, provoquant une hypertrophie de la glande surrénale pour compenser cette baisse.

L'hirsutisme provoqué par l'HCS apparaît dès la puberté, celui-ci est important. L'HCS est également associée à une ménarche apparue tardivement, correspondant à l'âge où les premières règles apparaissent. Les conséquences liées à l'hyperproduction d'androgènes sont différentes selon le moment d'apparition. Si elle se produit durant le développement fœtal, une ambiguïté génitale peut apparaître chez les filles à la naissance. Si elle se manifeste dans la période postnatale, elle peut entraîner une virilisation chez les petites filles et les jeunes femmes. [47][48]

#### **III. 1. 2. 1. Déficit en 21-hydroxylase**

##### **III. 1. 2. 1. 1. Physiopathologie**

Le déficit en 21-hydroxylase entraîne un défaut de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone, qui stimule l'hyperproduction d'ACTH, ce qui provoque une hyperproduction de précurseurs stéroïdes. Cela cause une augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens, notamment de la testostérone qui virilise les fœtus féminins. [49]

##### **III. 1. 2. 1. 2. Etiologie**

Représentant 95% des HCS, elle est causée par une mutation du gène CYP21A2 situé sur le chromosome 6p21.3. Le bloc enzymatique par déficit en 21-hydroxylase concerne 1 à 6% des hirsutismes. [32]



### **III. 1. 2. 1. 3. Expression clinique**

La forme classique associe un syndrome de perte de sel causé par une diminution de la production de minéralocorticoïdes, une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une acidose, ainsi qu'une déshydratation et une hypotension. Il existe une forme classique virilisante pure moins sévère où le déficit en minéralocorticoïde est le plus souvent absent.

On distingue ces deux formes classiques de la forme non classique où le déficit modéré en 21-hydroxylase se manifeste par des signes d'hyperandrogénie variables et peu spécifiques en liaison avec des taux élevés d'androgènes. Cette forme non classique peut rester asymptomatique.

Le taux de fertilité chez les femmes dans les formes classiques a été évalué entre 6 et 60 %. Le risque de fausse couche spontanée est plus important chez les femmes présentant un déficit en 21-hydroxylase en l'absence de traitement par hydrocortisone. [47]

Dans les deux formes, on peut observer une puberté prématurée accompagnée d'une accélération de la vitesse de croissance staturale et de la maturation osseuse (conduisant à une petite taille à l'âge adulte). [46]

### **III. 1. 2. 1. 4. Diagnostic**

Dans les deux formes, le déficit en 21-hydroxylase est dépisté par un dosage de 17 hydroxy-progesterone le matin à 8h vers le quatrième jour d'un cycle. [33] Entre 2 et 10 ng/ml, un test de stimulation par l'ACTH (Synacthène immédiat 250 µg IM ou IV) sera nécessaire. [32] Les taux de la  $\delta$ -4-androstènedione et de testostérone sont également dosés. L'échographie pelvienne et la génitographie peuvent être utiles pour préciser la sévérité de la malformation des organes génitaux. [47]

Le diagnostic néonatal est réalisé par le prélèvement de villosités choriales pour l'analyse et le diagnostic génétiques. Dans certains cas, un diagnostic SRY (diagnostic du chromosome Y du fœtus) peut être effectué à partir du sang maternel.

### **III. 1. 2. 2. Déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase**

#### **III. 1. 2. 2. 1. Physiopathologie**

Le déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase est caractérisé par la présence d'une hypertension artérielle et d'une hypokaliémie. Il est associé à un déficit en glucocorticoïdes (cortisol), ce qui provoque une hypersécrétion d'ACTH.

Une alcalose hypokaliémique est retrouvée, elle est liée à l'élévation du 11-désoxycortisol et de la 11-désoxycorticostérone qui ont un effet minéralocorticoïde, ainsi qu'une augmentation de la production d'androstènedione et de DHEA. [32][50]

#### **III. 1. 2. 2. 2. Etiologie**

Le déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase est causé par une mutation du gène CYP11B1 localisé sur le chromosome 8q21. Il est estimé à 5-8% des cas d'hyperplasie surrénalienne, soit 1 naissance sur 100 000. [51][46]

#### **III. 1. 2. 2. 3. Expression clinique**

La forme classique, sévère, est retrouvée chez deux tiers des patients présentant une hypertension légère à modérée au cours des premières années de la vie. Environ un tiers des patients présentent également une hypertrophie ventriculaire gauche associée ou pas à une rétinopathie. Dans cette forme, le risque d'accident vasculaire cérébral est important. Les signes d'excès androgénique de la forme sévère sont similaires à ceux décrits dans le cas du déficit en 21-hydroxylase. [51]

Dans la forme non classique, modérée, les enfants présentent une virilisation ou une puberté précoce mais pas d'hypertension artérielle.

#### **III. 1. 2. 2. 4. Diagnostic**

Le dépistage repose sur le dosage du 11-désoxycortisol. Des taux supérieurs à 25 ng/ml 60 minutes après stimulation de l'ACTH confirment le diagnostic. [51]

### **III. 1. 2. 3. Déficit en 3-β-hydroxystéroïde déshydrogénase**

#### **III. 1. 2. 3. 1. Physiopathologie**

Ce déficit représente une forme très rare d'hyperplasie congénitale des surrénales. Il est caractérisé par l'élévation de tous les stéroïdes de la voie  $\delta 5$  et surtout de la 17-hydroxy- $\delta 5$ -prégnénone. [52][32]

#### **III. 1. 2. 3. 2. Etiologie**

Le déficit est dû à des mutations du gène HSD3B2 localisé sur le chromosome 1p13.1. L'enzyme est exprimée dans les glandes surrénales et les ovaires, contrairement à la 21-hydroxylase et la 11- $\beta$ -hydroxylase, et est responsable de la transformation des stéroïdes de la voie  $\delta 5$  aux composés correspondants de la voie  $\delta 4$ , une étape essentielle pour la synthèse des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, de la testostérone et de l'œstradiol. [52][51]

#### **III. 1. 2. 3. 3. Expression clinique**

Dans les formes classiques, le cortisol et les minéralocorticoïdes sont en déficit. Il existe la forme avec perte de sel et la forme sans perte de sel (40% des cas). Dans les formes modérées, les taux élevés d'ACTH compensent ces baisses de sécrétion. [51][53]

#### **III. 1. 2. 3. 4. Diagnostic**

Le diagnostic repose sur une élévation marquée de DHEA et DHEAS ainsi que sur le test de stimulation par l'ACTH (0,25 mg IV en bolus). Les taux de 17-hydroxy-prégnénone augmentent significativement jusqu'à 60 minutes (2,276 ng/dl contre des taux normaux de 1,050 ng/dl). Le ratio 17-hydroxy-prégnénone/17-hydroxy-progesterone est nettement élevé (ratio moyen de 11 contre 3,4 dans les contrôles normaux et 0,4 dans le déficit en 21-hydroxylase). [51]

### **III. 1. 2. 4. Autres déficits enzymatiques**

D'autres déficits plus rares tels que le déficit en aldostérone synthase, en protéine stAR ou en 17-hydroxylase peuvent se présenter. La 17-hydroxylase est notamment nécessaire pour la synthèse des stéroïdes sexuels. Son déficit entraîne une baisse d'androgènes et d'œstrogènes. Ce défaut est lié à l'hyperproduction de désoxycorticostérone et provoque une hypertension artérielle ainsi qu'une aménorrhée primaire chez les femmes. [47]

### **III. 2. Les causes ovariennes**

#### **III. 2. 1. Les tumeurs virilisantes de l'ovaire**

##### **III. 2. 1. 1. Physiopathologie**

On distingue parmi les tumeurs virilisantes de l'ovaire les arrhénoblastomes, les tumeurs du hile et les tumeurs à cellules lipidiques.

Aussi appelée androblastome, l'arrhénoblastome est la forme la plus fréquente et la plus typique des tumeurs virilisantes de l'ovaire. Elle sécrète une importante quantité de testostérone. Elle représente moins de 1% des tumeurs de l'ovaire et 20% des tumeurs à cellules stéroïdes. [54]

##### **III. 2. 1. 2. Expression clinique**

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire sont d'apparition rapide et provoquent une virilisation. Les signes le plus souvent retrouvés sont les troubles du cycle (survenant brutalement comme dans le SOPK) en période d'activité génitale, des signes de déféminisation (diminution du volume des seins, perte du contour féminin de la silhouette, alopecie des lobes frontopariétaux) et des signes de masculinisation (hirsutisme, raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne, hyperséborrhée). [54]

### **III. 2. 1. 3. Diagnostic**

Les taux de testostérone plasmatique sont souvent supérieurs à 2 ng/ml avec un taux de  $\delta$ -4-androstènedione en général supérieur à 6 ng/ml. [31] Lorsque le rapport testostéronémie/ $\delta$ -4-androstènedione est supérieur à 1,5, l'échographie par voie endovaginale des ovaires permet de détecter les tumeurs ovariennes. Lorsqu'elle est peu concluante, d'autres techniques d'imagerie sont justifiées, de préférence l'IRM. Lorsque les tumeurs sont difficiles à localiser (cas des petites tumeurs ovariennes), les veines ovariennes peuvent être explorées bilatéralement par cathétérisme. Le taux de testostérone peut être mesuré par prélèvement pour identifier la source ovarienne sécrétant un excès d'androgènes. On peut observer un gradient de concentration unilatéral de testostérone. [55][45]

Lorsque ces explorations ne sont pas contributives, l'exploration chirurgicale doit être envisagée avec échographie per opératoire. [32]

### **III. 2. 2. Syndrome des ovaires polykystiques**

#### **III. 2. 2. 1. Epidémiologie**

Le SOPK est un trouble métabolique multisystémique caractérisé par une hyperandrogénie (clinique et/ou biochimique), une anovulation chronique et une insulino-résistance, apparaissant dès la puberté. 87% des femmes présentant des symptômes d'oligoménorrhée et d'hyperandrogénie ont des ovaires polykystiques. [57][58]

La prévalence du SOPK a été estimée entre 4 et 12%, il est l'un des désordres endocriniens les plus fréquents chez la femme en âge de procréer. [59]

### **III. 2. 2. 2. Physiopathologie**

L'origine du SOPK est incertaine mais plusieurs hypothèses ont été émises :

- le désordre primaire ovarien, lié à une production exagérée d'androgènes provoquant un rétrocontrôle anormal sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui pourrait expliquer l'altération du rapport entre la LH et la FSH retrouvé dans le syndrome ;
- le désordre primaire surrénalien. Jusqu'à 50% des patientes présentant un SOPK connaissent une hausse de la sécrétion surrénalienne d'androgènes ;
- l'origine neuroendocrine : une sécrétion exagérée de LH stimule la production d'androgènes ;
- altération de la sécrétion de l'insuline. L'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance joueraient un rôle clé dans la physiopathologie de l'hyperandrogénie et probablement du SOPK. [59][56][58]

### **III. 2. 2. 3. Synthèse de LH**

Une intensification de la réaction de la LH à la GnRH, ainsi qu'une hausse de l'amplitude d'impulsions et de la fréquence LH sont observées chez les femmes présentant un SOPK. Ainsi, le rapport LH/FSH se retrouve augmenté. Au niveau de l'ovaire, l'insuline agit comme une hormone gonadotrope, améliorant l'induction des récepteurs ovariens à la LH et la capacité de liaison de la LH. [56][58]

### **III. 2. 2. 4. Insulinorésistance et hyperinsulinémie**

L'insulinorésistance provoque une hyperinsulinémie compensatrice qui semble augmenter directement la sécrétion de LH. Celle-ci provoque ainsi la production d'androgènes ovariens. L'insuline est capable également de réguler le métabolisme des androgènes et d'influencer le développement folliculaire. [58][56]

### **III. 2. 2. 5. Hyperandrogénie**

Le SOPK se caractérise par une augmentation du taux d'androgènes sous l'influence de la LH, dont l'élévation de la testostérone libre (plus que la testostérone totale du fait d'une

chute de la TeBG). La  $\delta$ -4-androstènedione est proportionnellement plus élevée que la testostérone sans dépasser 5 ng/ml. Le DHEAS est élevé dans 40 à 60 % des cas.

### **III. 2. 2. 6. Expressions cliniques**

#### **III. 2. 2. 6. 1 Ovaires polykystiques**

Les critères définissant les ovaires comme étant polykystiques sont :

- 12 follicules ou plus (dessin de collier)
- de 2 à 9 mm de diamètre
- et/ou un volume ovarien supérieur à 10 ml. [56]

#### **III. 2. 2. 6. 2. Manifestations cutanées**

L'hyperandrogénie entraîne un hirsutisme chez plus de 70% des femmes atteintes du syndrome. Il est à début pubertaire, peu évolutif et d'intensité variable. Il s'associe à une acné et plus ou moins à une séborrhée. Il peut se compliquer de virilisme dans plus de 20% des cas. Un acanthosis nigricans peut être également retrouvé, lié notamment à la présence et à la gravité de l'hyperinsulinémie. [56]

#### **III. 2. 2. 6. 3. Troubles du cycle menstruel**

Ils se caractérisent par une dysovulation dans 20% des cas, des métrorragies fonctionnelles, des spanioménorrhées (trois à six menstruations spontanées par an avec des cycles anovulatoires) dans 70% des cas, ou une aménorrhée.

### III. 2. 2. 6. 4. Symptômes métaboliques

Une obésité est retrouvée chez 30 à 75% des femmes. Une dyslipidémie est observée, ainsi qu'une microalbuminémie, une intolérance au glucose (environ 30% des patientes) et une insulino-résistance s'accompagnant d'une hyperinsulinémie compensatoire (Tableau 2). Ces états sont corrélés à la baisse de concentration plasmatique de la TeBG circulante retrouvée au cours de l'obésité et des états d'hyperinsulinémie. Cette diminution augmente la fraction libre des androgènes et contribue au développement de symptômes d'hyperandrogénie. [59] [56][60]

Tableau 2 : Critères pour le syndrome métabolique des femmes avec SOPK (trois des cinq qualifient pour le syndrome) [58]

Critères du syndrome métabolique	Valeurs seuil
Obésité abdominale (tour de taille)	Plus de 88 cm
Triglycérides	$\geq 150$ mg/dl
HDL cholestérol	Moins de 50 mg/dl
Tension artérielle	$\geq 130/\geq 85$ mm/Hg
Glucose à jeun et oral 2h après test de tolérance	110-126 mg/dl et/ou glucose après 2h 140-199 mg/dl

### III. 2. 2. 6. 5. Les complications

L'association de l'hyperinsulinisme, l'hyperandrogénisme et l'anovulation chronique augmentent le risque cardiovasculaire à long terme et peuvent être associés à une hypertension artérielle, une stéatose hépatique, une apnée du sommeil, et un diabète de type 2 (10%). [59]

Les patientes peuvent aussi présenter une complication liée à la grossesse, tel que le diabète gestationnel ou l'avortement spontané. Une infertilité, retrouvée dans plus de 70% des cas, est due aux troubles de l'ovulation.

Enfin, le SOPK peut se compliquer d'un cancer de l'endomètre, du sein ou des ovaires. [57]



### **III. 2. 2. 6. 6. Diagnostic**

Le consensus de Rotterdam en 2003 a élargi le diagnostic de SOPK de façon à ce qu'il comprenne au moins deux des trois caractéristiques suivantes:

- dysfonctionnement ovulatoire (oligo- ou anovulation),
- présence de signes cliniques ou biochimiques d'une hyperandrogénie (hirsutisme, acné ou alopecie),
- morphologie ovarienne polykystique constatée au moment de l'échographie.

Un test de stimulation à la GnRH peut être réalisé lorsqu'un SOPK est suspecté, mais ce test ne fait pas partie des outils diagnostiques en pratique clinique. [56][32] Cet examen consiste en l'injection IV de GnRH et l'observation ensuite des variations de la FSH et de la LH. Dans un SOPK, la réponse de la LH est exagérée, son taux est multiplié par 3 à 4.

### **III. 3. Hirsutisme idiopathique**

L'hirsutisme idiopathique se développe chez les femmes présentant des taux normaux d'androgènes circulants. Il est donc dû à une hypersensibilité cutanée aux androgènes. L'activité de la 5- $\alpha$ -réductase au niveau des follicules pilo-sébacés est exacerbée. Celle-ci provoque une augmentation de la synthèse de la dihydrotestostérone. Il s'agit d'un hirsutisme ancien (généralement apparu à la puberté), généralisé, d'aggravation progressive et lente. On ne trouve pas de virilisation. Les cycles menstruels sont réguliers et l'ovulation est conservée.

L'hirsutisme idiopathique est souvent familial et affecte souvent les femmes d'origine méditerranéenne et indienne. Des différences en terme de 5- $\alpha$ -réductase pourraient expliquer les variations raciales et ethniques dans la densité et la distribution pileuse dans les deux sexes. L'examen clinique et les dosages hormonaux (testostérone,  $\delta$ -4-androstènedione, DHEAS, 17-hydroxy-progèstérone) sont normaux. [7][29][32]

### **III. 4. Hirsutisme iatrogène**

Certaines prises médicamenteuses peuvent induire un hirsutisme dit iatrogène. Parmi les médicaments impliqués on distingue les progestatifs de synthèse dérivés de la noréthistérone, le danazol, les stéroïdes anabolisants (DHEA à doses excessives), la phénytoïne, le diazoxide, le minoxidil, la ciclosporine utilisée chez les patients transplantés,, les psoralènes, les antibiotiques (pénicillamine, streptomycine), les glucocorticoïdes ... Les effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. [32]

### **Chapitre III Les traitements de l'hirsutisme**

L'hirsutisme reste un signe clinique et non une pathologie en soi. Sa présence ne requiert pas nécessairement de traitement, particulièrement dans les formes légères à modérées et lorsque les femmes touchées ne s'en soucient pas. De plus, beaucoup de femmes qui se plaignent d'hirsutisme ne présentent pas de problèmes hormonaux ou métaboliques. Ce sera donc au médecin de décider si l'hirsutisme doit être traité ou non en s'aidant uniquement du diagnostic de la cause sous-jacente.

Le traitement n'inclut pas toujours une intervention pharmacologique. Si celle-ci est nécessaire, son utilisation possible à long terme devra être signalée à la patiente, ainsi que l'association potentielle d'autres méthodes, telles que les procédures cosmétiques, afin d'obtenir de meilleurs résultats.

Le traitement pharmacologique de l'hyperandrogénie repose sur l'utilisation de médicaments visant soit à bloquer la production des androgènes ovariens, soit à bloquer leurs actions périphériques. Ils sont associés à des traitements locaux. Le traitement peut être spécifique de l'étiologie, comme, par exemple, la chirurgie pour les tumeurs, ou la corticothérapie pour l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique.

La plupart des études enquêtant sur l'efficacité des molécules dans l'hirsutisme ont évalué l'efficacité de traitements administrés entre six et douze mois, il est donc difficile d'évaluer l'impact thérapeutique de l'utilisation d'un traitement au-delà de ce délai. [61]

Dans tous les cas, des mesures hygiéno-diététiques permettent d'améliorer l'hyperandrogénie et ses manifestations cliniques, dont l'hirsutisme, notamment chez les femmes atteintes d'un SOPK. Le changement des habitudes alimentaires, l'exercice physique et la perte de poids améliorent le score de Ferriman et Gallwey. [62]

## **I. Les anti-androgènes**

Les anti-androgènes préviennent les effets cellulaires des androgènes en bloquant leurs récepteurs intracellulaires. Le CPA est le traitement le plus utilisé en France pour traiter l'hirsutisme, il n'est pas disponible aux Etats-Unis. A l'inverse, la spironolactone est fréquemment utilisée aux Etats-Unis, elle ne dispose pas d'AMM en France, ainsi que le flutamide et le finastéride. Pour évaluer l'efficacité du traitement, trois à six mois d'attente sont nécessaires pour la séborrhée et l'acné, contre six à douze mois voire plus pour l'hirsutisme. Tératogènes, ils peuvent entraîner une féminisation du fœtus mâle, ils doivent donc être utilisés avec une contraception efficace. [63]

### **I. 1. L'acétate de cyprotérone**

Largement utilisé en France et en Europe avec une AMM pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme, le CPA est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée. Il peut être utilisé seul ou en association avec des œstrogènes. L'association CPA/éthinyl-estradiol (EE) est utilisée depuis plus de trente ans dans la prise en charge de l'hirsutisme. [64]

#### **I. 1. 1. Pharmacodynamie**

Dérivé de l'acétate de 17-hydroxy-progestérone, le CPA est un progestatif puissant ayant une activité anti-androgénique. Celui-ci inhibe également la LH, ce qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de  $\delta$ -4-androstènedione, ainsi qu'une baisse de la production d'androgènes ovariens et surrénaliens. Il interfère également avec la liaison de la DHT au récepteur des androgènes.

#### **I. 1. 2. Posologie**

La dose utilisée en pratique courante est de 25 à 50 mg par jour ( $\frac{1}{2}$  à 1 comprimé d'Androcur<sup>®</sup>) durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à des œstrogènes.

Le CPA peut être utilisé en monothérapie à la dose de 12,5 à 100 mg/jour ou à des doses plus faibles en combinaison avec l'EE (Diane<sup>®</sup> 35).

Dans le traitement de l'hirsutisme, le CPA à 100 mg/jour, associé à l'EE à 30-35 µg/jour, serait aussi efficace que la spironolactone à 100 mg/jour en association à un contraceptif oral. Dans tous les cas, et principalement avec l'Androcur<sup>®</sup>, le plus employé, il faut prévenir la patiente que l'effet du traitement n'est pas immédiat. La surveillance de son efficacité peut se faire grâce à l'évaluation périodique du score de Ferriman et Gallwey. [63][32]

### **I. 1. 3. Effets secondaires**

Les effets secondaires les plus observés sont l'aménorrhée secondaire, des spotting, des métrorragies, une atrophie de l'endomètre, une dyspareunie, une prise de poids, une baisse de la libido. Ces effets secondaires peuvent être limités par l'association (ou l'augmentation des doses) d'estradiol. Cette association est également indispensable, car le CPA seul peut entraîner une carence oestrogénique à court terme et une perte osseuse à long terme, cette dernière constituant un facteur de risque d'une ostéoporose. [64]

### **I. 2. Les contraceptifs oraux combinés aux anti-androgènes**

Les œstro-progestatifs suppriment la stéroïdogénèse ovarienne et la production de LH par l'utilisation de faibles doses d'œstrogènes et de progestatifs à faibles propriétés androgéniques, tels que les progestatifs de troisième génération (exemples : désogestrel (Cycléane<sup>®</sup>, Mercilon<sup>®</sup>, Varnoline<sup>®</sup>), norgestimate (Triafermi<sup>®</sup>, Tricilest<sup>®</sup>)). Les progestatifs de seconde génération tels que le norgestrel (Stediril<sup>®</sup>) et le lévonorgestrel (Adepal<sup>®</sup>, Daily<sup>®</sup>, Ludéal<sup>®</sup>, Minidril<sup>®</sup>, Trinordiol<sup>®</sup>) doivent être évités car leurs propriétés androgéniques sont plus élevées. D'autres progestatifs, comme le CPA (Diane<sup>®</sup> 35) et la drospirénone, possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs aux androgènes. La drospirénone est un analogue de la spironolactone ayant une activité anti-minéralocorticoïde faible et anti-androgénique. Elle est utilisée à la dose de 3 mg en association à 20 µg d'EE (Jasminelle<sup>®</sup>, Yaz<sup>®</sup>) ou 30 µg d'EE (Jasmine<sup>®</sup>). De manière générale, les composés ayant l'activité androgénique la plus faible ou anti-androgénique la plus élevée ont un profil métabolique biologique plus favorable (donc sont plutôt intéressants pour le SOPK). [65]

### **I. 2. 1. Modes d'administration**

Sur le plan métabolique, l'œstradiol naturel par voie orale (Progynova<sup>®</sup>, Oromone<sup>®</sup>, Provames<sup>®</sup>, Estrofem<sup>®</sup>) ou par voie percutanée (en gel Oestrodose<sup>®</sup>, Oestrogel<sup>®</sup>, ou en patch, Oesclim<sup>®</sup>, Thais<sup>®</sup>) est préféré à l'EE per os. Si des troubles métaboliques sont présents, tels que dans le SOPK, l'utilisation d'Androcur<sup>®</sup> et d'œstrogènes par voie cutanée permet d'éviter tout effet indésirable sur le poids, la pression artérielle, la coagulation, les lipides et la glycémie. [32]

### **I. 2. 2. Schémas d'administration avec l'Androcur<sup>®</sup>**

Le schéma de Kuttan consiste en l'administration de CPA à 50 mg/jour, 20 jours par mois (5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle) associé à l'œstradiol naturel durant la même période avec un arrêt de 7 à 8 jours.

Le second schéma correspond à la prise de CPA 50 mg/jour, 20 jours par mois (5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle) associé à l'œstradiol naturel du 15<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle avec un arrêt de 7 à 8 jours.

Enfin, le schéma d'Hammerstein propose l'administration d'acétate de cyprotérone à 50 ou 100 mg/jour, 10 jours par mois (5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour du cycle) et d'EE à 50 µg/jour ou d'œstradiol par voie orale pendant 20 jours (du 5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle) avec un arrêt de 7 à 8 jours. [32]

Remarque : la pilule Diane<sup>®</sup> 35 a une concentration trop faible en CPA pour traiter un hirsutisme, cependant elle dispose de l'AMM pour traiter les acnés.

Cette pilule peut être associée à l'Androcur<sup>®</sup> (un ou deux comprimés par jour) du 1<sup>er</sup> au 10<sup>e</sup> jour de la prise de Diane<sup>®</sup> 35. L'effet contraceptif est obtenu dès le 1<sup>er</sup> cycle de traitement. Employée seule, une amélioration est observée seulement dans 10 à 20% des cas. [32]

### **I. 3. La spironolactone**

La spironolactone (Aldactone<sup>®</sup>) peut être proposée en deuxième intention hors AMM en cas d'effets secondaires ou de contre-indication au CPA ou à la contraception œstro-progestative dans l'hirsutisme modéré à sévère chez la femme non ménopausée.

#### **I. 3. 1. Pharmacodynamie**

Antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone est largement utilisée comme anti-hypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone. Elle exerce des effets anti-androgéniques en bloquant les récepteurs aux androgènes et en élevant la TeBG ainsi que la clairance de la testostérone. Elle inhibe également l'activité 5- $\alpha$ -réductase et, à des doses supérieures à 200 mg/jour, inhibe l'action d'enzymes variées impliquées dans la biosynthèse d'androgènes au niveau ovarien et surrénalien. [64][62]

#### **I. 3. 2. Posologie**

Employée à la dose de 50 à 100 mg par jour dans l'hypertension artérielle essentielle, la dose journalière efficace utilisée dans l'hirsutisme est de 50 mg deux fois par jour à 200 mg par jour, mais peut être augmentée jusqu'à 300 mg par jour en deux prises chez les patientes obèses. [63][64]

#### **I. 3. 3. Effets secondaires**

Les effets secondaires répertoriés sont une polydipsie, une polyurie, des nausées, des céphalées, une asthénie, une gastrite, des spotting, une ménorragie, une léthargie, une hypotension et une hypokaliémie. Dans les premiers mois de traitement, la pression artérielle et les taux sériques de potassium doivent être mesurés toutes les quatre semaines. Enfin, employée à de fortes doses, la spironolactone peut entraîner une féminisation du fœtus mâle. Cependant, la spironolactone n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse, mais doit être utilisée uniquement s'il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique. [63]

En y associant un contraceptif oral, la spironolactone permet d'avoir une efficacité comparable à un traitement de dix jours associant CPA et œstrogène. [32]

## **I. 4. Le flutamide**

Le flutamide (Eulexine<sup>®</sup>) est utilisé en troisième intention dans les hirsutismes sévères hors AMM en cas d'effets secondaires ou de contre-indication à la contraception œstro-progestative, au CPA à 50 mg/jour ou à la spironolactone.

### **I. 4. 1. Pharmacodynamie**

Largement utilisé dans le traitement du cancer de la prostate, le flutamide est un anti-androgène non stéroïdien pur qui interfère avec la captation cellulaire de la testostérone et de la DHT et active le métabolisme des androgènes en métabolites inactifs. Contrairement à la spironolactone, le flutamide bloque les récepteurs aux androgènes sans interagir avec les récepteurs aux œstrogènes, aux glucocorticoïdes et à la progestérone.

### **I. 4. 2. Posologie**

La dose habituelle est de 250 à 750 mg/jour, ce qui équivaut en efficacité avec la spironolactone à 100 mg/jour. Employé à doses de 250 mg par jour, le flutamide permet une chute du score de Ferriman et Gallwey de 70%, et il serait plus efficace dans l'hirsutisme idiopathique que dans le SOPK. [62][32]

### **I. 4. 3. Effets secondaires**

Des effets secondaires à type de troubles digestifs, céphalées, sécheresse de la peau, xérose cutanée, stimulation de l'appétit et baisse de la libido peuvent s'observer. Son coût et les risques d'hépatotoxicité dose-dépendant ont réduit l'utilisation du flutamide dans le traitement de l'hirsutisme. Un bilan hépatique est nécessaire avant traitement puis trois mois après le début du traitement puis régulièrement. [64]



## **I. 5. Le finastéride**

Utilisé depuis 1992 dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et de l'alopecie androgénétique, le finastéride (Chibroproscar<sup>®</sup>) est également utilisé, hors AMM, en troisième intention dans les hirsutismes sévères en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la contraception œstro-progestative, du CPA à 50 mg/jour ou de la spironolactone.

### **I. 5. 1. Pharmacodynamie**

Puissant inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase de type 2, le finastéride bloque la conversion de la testostérone en DHT. Il n'exerce donc qu'un effet inhibiteur partiel en n'agissant pas sur la 5- $\alpha$ -réductase de type 1. [62]

Le finastéride baisse les scores de l'hirsutisme de 30 à 60%. Dans des études comparatives, le finastéride a démontré une efficacité similaire à celles des autres anti-androgènes avec peu d'effets défavorables. [63]

### **I. 5. 2. Posologie**

La dose habituelle pour l'hirsutisme est de 5 mg/jour, bien que quelques données suggèrent qu'une dose de 7,5 mg/jour serait plus efficace. Ce médicament baisserait le score de Ferriman et Gallwey de 30%, mais l'efficacité resterait supérieure à celle de la spironolactone. [62][32]

### **I. 5. 3. Effets secondaires**

Le principal effet secondaire est la féminisation du fœtus mâle car la DHT est impliquée dans le développement des organes génitaux mâles externes. Le finastéride doit donc être utilisé avec une contraception efficace.

## **I. 6. Comparaison des traitements anti-androgéniques et des contraceptifs oraux combinés**

Les différences d'efficacité entre les traitements anti-androgéniques sont difficiles à établir à cause du petit nombre d'études et du faible nombre de patientes incluses dans ces études.

Globalement, les études comparatives ne trouvent pas de différences significatives en terme d'efficacité entre les traitements anti-androgéniques.

Une méta analyse réalisée en 2008, par Swiglo et al., a évalué l'efficacité relative de quatre anti-androgènes utilisés dans l'hirsutisme : la spironolactone (50-100 mg par jour), le CPA (100 mg/jour), le flutamide (250-500 mg par jour) et le finastéride (5-7,5 mg par jour). La metformine (1000-1700 mg par jour) et les œstro-progestatifs (35 µg d'EE avec 2 mg de CPA ou 30µg d'EE avec 150 µg de désogestrel par jour) ont également été évalués (paragraphe II.1). Les patientes ont reçu ce traitement pendant 6 à 12 mois.

En comparant les anti-androgènes au placebo, les scores de l'hirsutisme étaient plus bas dans le groupe ayant reçu les anti-androgènes par rapport au groupe placebo. (Figure 10)

Cependant, par rapport aux œstro-progestatifs, il n'y avait pas de différence significative dans les scores de l'hirsutisme entre le groupe ayant reçu le finastéride et celui ayant reçu la combinaison d'EE avec le CPA à 2 mg après neuf mois de traitement.

De plus, une autre méta-analyse comparant l'association des anti-androgènes aux œstro-progestatifs par rapport aux œstro-progestatifs seuls n'a pas montré de différence significative dans les scores de l'hirsutisme entre les groupes traités.

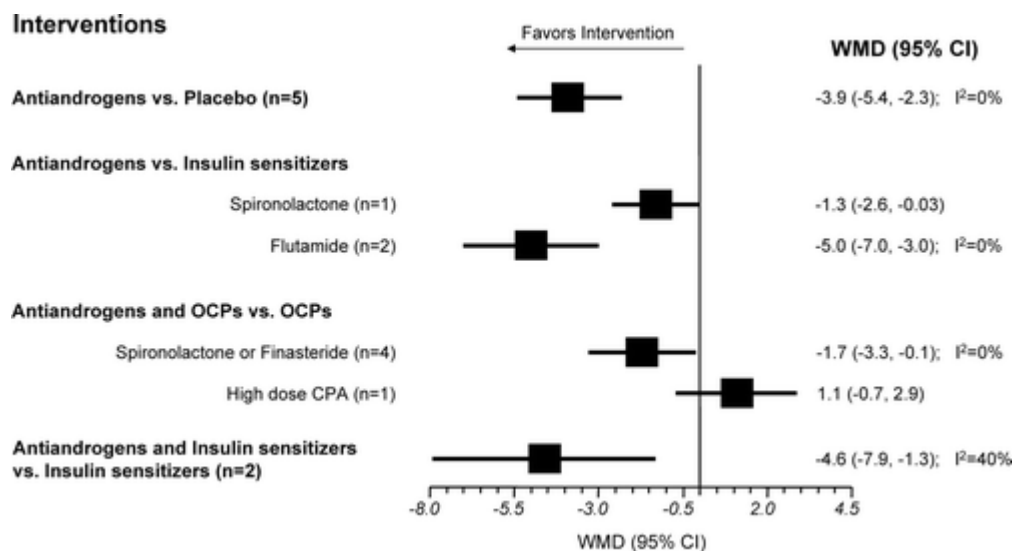


Figure 10: Résumé des résultats des méta-analyses. Résumé des effets aléatoires des méta-analyses des essais contrôlés randomisés des anti-androgènes pour le traitement de l'hirsutisme. [66]

La ligne verticale ne représente aucun effet lié à la prise du traitement. Les carrés et les lignes horizontales représentent les différences moyennes pondérées (weighted mean differences WMD) dans les scores Ferriman-Gallwey et leur intervalle de confiance (CI) associée de 95 % pour chaque comparaison, respectivement, apparaissant entre parenthèses. Le cas échéant, l'incohérence est représentée par I<sup>2</sup>.

L'étude a conclu que les anti-androgènes semblaient être plus efficaces que le placebo et la metformine, cependant, certains anti-androgènes semblaient montrer des améliorations du score de Ferriman et Gallwey lorsqu'ils étaient ajoutés aux œstro-progestatifs ou à la metformine. [62][66]

L'étude de Kahraman et al. réalisée en 2014 a comparé quant à elle le CPA et la drospirénone, dans le traitement du SOPK. Un groupe a reçu 35µg d'EE avec 2 mg de CPA et un second a reçu 30 µg d'EE avec 3 mg de drospirénone sur 12 mois. Le score de Ferriman et Gallwey était baissé de 35% dans le groupe avec le CPA contre 18% dans celui avec la drospirénone sur 12 mois. L'étude a conclu que les contraceptifs oraux combinés avec le CPA étaient plus efficaces pour le traitement de l'hirsutisme dans le SOPK. [62] [67]

## **II. Les autres thérapies**

### **II. 1. Les agents insulinosensibilisants**

Commercialisée en France depuis 1979, la metformine (Glucophage<sup>®</sup>, Stagid<sup>®</sup>) est un biguanide utilisé traditionnellement dans le diabète de type 2, surtout chez les patients en surpoids ou obèses. Elle diminue la production hépatique de glucose, retarde son absorption au niveau intestinal, et augmente la sensibilité à l'insuline ainsi que la captation et l'utilisation périphérique du glucose au niveau des muscles. Elle réduit ainsi la glycémie basale et postprandiale.

La metformine est recommandée en deuxième intention après les règles hygiéno-diététiques chez les femmes diabétiques présentant un SOPK afin de prévenir le risque cardiovasculaire. [68]

Les thiazolidinediones ont également été testées afin d'améliorer la résistance à l'insuline et diminuer les concentrations sériques des androgènes. Ainsi, la troglitazone a été employée mais non commercialisée en France du fait d'insuffisances hépatiques mortelles ou ayant conduit à une transplantation.

Selon un essai, le traitement par la metformine combiné à la perte de poids aurait des effets favorables sur les profils métaboliques et hormonaux chez les femmes présentant un SOPK, ainsi qu'une baisse de l'hyperandrogénie et de la résistance à l'insuline.

L'utilisation de la metformine dans cette indication est controversée. En effet quelques études ont montré que la metformine était aussi efficace qu'un œstro-progestatif combiné contenant 2 mg de CPA et 35 µg d'EE mais d'autres ont montré peu d'avantages de l'utilisation de la metformine. [69]

Le niveau de preuve de l'impact de la metformine sur les troubles du cycle est faible car la majorité des études rapportées sont effectuées sur de faibles échantillons de patientes, pour lesquelles les traitements par metformine étaient de courte durée et les doses utilisées étaient différentes. De plus, la metformine n'est pas indiquée dans le traitement de l'hyperandrogénie car son effet est nettement inférieur à celui des traitements œstro-

progestatifs. Enfin, elle n'est pas conseillée dans le traitement de l'infertilité de la femme avec un SOPK en l'absence de données suffisantes. [68]

Selon la méta-analyse de Swiglo et al. de 2008 étudiant trois essais comparant les anti-androgènes (spironolactone et flutamide) à la metformine, le groupe ayant reçu l'anti-androgène avait des scores de Ferriman et Gallwey significativement plus bas que le groupe ayant reçu la metformine.

En revanche, l'association du flutamide avec la metformine aurait entraîné une baisse significative des scores de l'hirsutisme par rapport au groupe ayant reçu la metformine seule, mais avec une grande incohérence entre les études. [66]

L'association synergique d'anti-androgènes et de metformine pourrait donc être une alternative thérapeutique au traitement de l'hirsutisme.

## **II. 2. Les analogues de la GnRH**

Les analogues de la GnRH ne sont pas indiqués comme traitement anti-androgénique chez la femme non ménopausée, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, sauf chez les femmes présentant une hyperandrogénie sévère (tel que les hyperthécoses ovariennes) qui ne répondent pas ou qui ne peuvent pas tolérer les œstro-progestatifs ou les anti-androgènes. De plus, ce traitement est cher et requiert des injections. Les molécules disponibles sont la leuproréline (Eligard<sup>®</sup>, Enantone<sup>®</sup>) et la triptoréline (Decapeptyl<sup>®</sup>).

Les agonistes de la GnRH induisent une baisse des gonadotrophines. Ils diminuent la production d'androgènes ovariens et surrénaliens, menant à la baisse de l'hirsutisme. Ils entraînent également une baisse des taux d'œstrogènes tout en maintenant les cycles ovulatoires. Ceci explique le fait que les agonistes de la GnRH sont habituellement utilisés avec des doses faibles d'œstro-progestatifs pour éliminer les effets de carence en œstrogènes. [62]

L'utilisation prolongée des agonistes de la GnRH reste donc limitée du fait du coût, de la voie d'administration, et des effets secondaires liés à l'hypo-œstrogénie qu'ils entraînent.

## **II. 2. 1. Comparaison des analogues de la GnRH avec les traitements anti-androgéniques et les contraceptifs oraux**

Dans l'essai de Genazzani et al. de 1997 étudiant la combinaison d'agonistes de la GnRH et des contraceptifs oraux dans le traitement du SOPK, 30 femmes atteintes de cette pathologie ont été divisées en deux groupes : 15 femmes ont reçu 3,75 mg par mois d'Enantone<sup>®</sup> (IM) ainsi qu'un contraceptif oral (Mercilon<sup>®</sup>), les 15 autres femmes ont été traitées uniquement avec un contraceptif oral. Bien que les deux stratégies de traitement aient été efficaces dans la baisse de l'hyperandrogénie, le score de Ferriman et Gallwey et le volume ovarien jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de traitement, les patientes traitées par la bithérapie ont présenté un ratio LH/FSH normal, des taux plasmatiques d'œstradiol et de progestérone adéquats, et des cycles ovulatoires durant les 6 mois de suivi de traitement. Les patientes traitées uniquement avec un contraceptif oral n'ont pas montré d'effet bénéfique après le 3<sup>ème</sup> mois de suivi. L'étude a conclu que la bithérapie associant un agoniste de la GnRH et une contraception orale était plus efficace, plutôt que l'utilisation seule d'un contraceptif oral dans le traitement des patientes atteintes d'un SOPK. De plus, cette bithérapie est associée au rétablissement de cycles ovulatoires normaux. [70]

Quant à l'étude de Moghetti et al. de 1999, 41 femmes également atteintes de SOPK ont cette fois ci suivi une thérapie avec de la triptoréline (3,75 mg par mois), soit seule, soit en association avec un anti-androgène : la spironolactone (100 mg par jour par voie orale) ou le flutamide (250 mg par jour). Au bout de 6 mois de traitement, cette étude a conclu que la densité minérale osseuse a été réduite chez les patientes ayant pris la triptoréline ou la triptoréline associée au flutamide, mais ne l'a pas été chez celles ayant reçu l'agoniste de la GnRH avec la spironolactone. [71]

Dans la même année, Pazos et al. ont suivi 39 femmes hirsutes atteintes d'hyperandrogénie idiopathique ou ovarienne fonctionnelle qui ont reçu de la triptoréline (3,75 mg IM tous les 28 jours), du CPA (100 mg/jour par voie orale du 1er au 10ème jour du cycle menstruel), ou du flutamide (250 mg deux fois par jour par voie orale). Elles ont toutes pris en même temps une pilule triphasique. Le score de Ferriman et Gallwey a baissé dans tous les groupes (Tableau 3). Chez les patientes traitées par le CPA ou le flutamide, une baisse du score de l'hirsutisme a été observée après 3 mois de traitement. Cette baisse

était encore plus prononcée après 9 mois de traitement, particulièrement chez les patientes ayant reçu du flutamide, qui avaient des scores plus bas que les autres groupes traités. De plus, aucune des patientes n'avait de fonction hépatique anormale. Une légère augmentation des concentrations sériques des lipides a été observée, surtout dans le groupe traité par la triptoréline. L'étude a conclu que la triptoréline, le CPA, et le flutamide étaient des agents efficaces dans le traitement de l'hirsutisme. Cependant, le flutamide apporte une amélioration plus importante dans le score de l'hirsutisme, mais le CPA offre également des résultats satisfaisants à un coût beaucoup plus faible.

La triptoréline ne présente pas d'avantage sur le flutamide ou le CPA, et elle représente le traitement le plus cher des trois molécules testées. [72]

Tableau 3: Evolution du score de Ferriman et Gallwey avant et pendant le traitement des femmes hirsutes avec la triptoréline, l'acétate de cyprotérone, ou le flutamide, en association avec une contraception orale triphasique. [72]

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. Les valeurs entre parenthèses représentent le score de Ferriman et Gallwey (F-G) exprimées en pourcentage de la valeur de référence. TOC = Contraception orale triphasique

Treatment group	Baseline	Month 3		Month 9	
	F-G score	F-G score	Percentage of baseline	F-G score	Percentage of baseline
Triptorelin + TOC	15.6 $\pm$ 1.8	12.6 $\pm$ 1.1	(83 $\pm$ 3)	10.9 $\pm$ 1.0	(72 $\pm$ 4)
Cyproterone acetate + TOC	12.9 $\pm$ 1.4	9.8 $\pm$ 1.1	(75 $\pm$ 4)	8.4 $\pm$ 0.8	(67 $\pm$ 4)
Flutamide + TOC	15.8 $\pm$ 1.0	10.5 $\pm$ 0.9	(66 $\pm$ 5)	8.5 $\pm$ 1.0	(53 $\pm$ 4)

H. Lashen ajoute également dans sa méta-analyse de 2003 que les effets secondaires des traitements, comme la déminéralisation osseuse et l'augmentation de l'adiposité centrale et des lipides, devraient être considérés lorsque la stratégie de traitement des patientes hirsutes est envisagée. Il suggère que la combinaison d'un agoniste de la GnRH aux contraceptifs oraux doit être réservée aux cas sévères qui ne répondent pas au traitement classique. [73]

## **II. 3. Les glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont communément utilisés à long terme chez les femmes présentant un déficit en 21-hydroxylase. Ils suppriment la production d'androgènes surrénaliens tout en maintenant les cycles ovulatoires. L'utilisation de glucocorticoïdes chez les femmes avec une forme classique de déficit en 21-hydroxylase est suggérée à celles qui ne répondent pas ou qui ne peuvent pas tolérer les œstro-progestatifs ou les anti-androgènes, ou celles qui recherchent une induction d'ovulation. Le traitement par hydrocortisone ou dexaméthasone améliore les chances de grossesse spontanée tout en minimisant le risque de fausse couche spontanée précoce, qui est relativement élevé dans cette pathologie. [62][74]

Remarque : le kétoconazole bloque la stéroïdogénèse par inhibition du cytochrome P450, diminuant ainsi les taux d'androgènes. À la dose de 800 mg/j pendant dix jours, il entraîne une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol chez les femmes souffrant d'hyperandrogénie. Cependant, ces fortes posologies peuvent être responsables d'une insuffisance surrénalienne. Celui-ci a été proposé pour traiter l'hirsutisme mais les effets secondaires et le manque de spécificité (blocage de la stéroïdogénèse surrénalienne) en limitent l'emploi. [32][75]

## **II. 4. Le traitement topique**

Utilisé seul ou en complément d'autres thérapies, le traitement topique peut être utilisé comme traitement d'appoint entre les séances d'épilation électrique ou de laser. Néanmoins, son intérêt, compte tenu de son coût et de son efficacité réversible à l'arrêt, reste discuté.

### **II. 4. 1. Pharmacodynamie**

Le chlorhydrate d'éflornithine (Vaniqa<sup>®</sup>) 11.5% inhibe la croissance pileuse par inhibition irréversible de l'ornithine décarboxylase, enzyme essentielle à la synthèse des polyamines et à la division cellulaire, modulée par les androgènes. Cette préparation n'enlève pas les poils mais ralentit plutôt leur croissance. D'après Hamzavi et al., la croissance pileuse



diminue plus rapidement quand on compare son utilisation combinée avec le laser par rapport à l'utilisation d'une crème placebo associée au traitement laser. [62]

#### **II. 4. 2. Posologie**

La posologie est d'une application faciale deux fois par jour. L'effet sur la réduction de la croissance du poil semble maximal en 8 à 24 semaines mais est réversible à l'arrêt du traitement, au bout de 2 mois en général.

Le traitement doit être arrêté si aucun effet bénéfique n'est apparu dans les 4 mois suivant le début du traitement. [64][76]

#### **II. 4. 3. Effets secondaires**

Les effets secondaires sont modérés et rares (10% des cas). Des sensations de piqûres ou de brûlures peuvent apparaître lorsque la crème est appliquée sur de la peau écorchée ou lésée, par exemple après le rasage ou l'épilation. Si une réaction d'irritation cutanée ou d'intolérance se développe, la fréquence des applications doit être diminuée temporairement à une application par jour.

#### **II. 4. 4. Efficacité et tolérance**

Une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la crème Vaniqa<sup>®</sup> ont été réalisées lors de deux essais en double aveugle, randomisés, versus l'excipient, chez des femmes ayant une peau de type I à VI, traitées jusqu'à 24 semaines. Une diminution de l'assombrissement de la peau associée à la présence du poil terminal a été observée pour le groupe traité par la crème Vaniqa<sup>®</sup>, chez 39% des femmes blanches et 27% des autres femmes.

La crème Vaniqa<sup>®</sup> a ainsi amélioré la qualité de vie des femmes, en diminuant leur gêne ressentie en société par rapport à leur hirsutisme facial. Cette crème a également permis d'espacer le rasage, elle a donc apporté un gain de temps et un confort pour la patiente. [76]

### **III. Les traitements cosmétiques de l'hirsutisme**

Un traitement esthétique doit être associé aux traitements étiologique et symptomatique car ceux-ci s'opposent à la pousse pileuse mais n'agissent pas sur l'excès de pilosité qui existe déjà.

#### **III. 1. Le rasage**

Les méthodes mécaniques et chimiques pour le traitement de l'hirsutisme peuvent convenir aux patientes bien que des traitements multiples soient souvent nécessaires.

##### **III. 1. 1. Le rasage mécanique ou électrique**

Le rasage est la méthode la plus populaire pour éliminer les poils gênants. Le rasage permet de couper les poils au plus près de la surface et fournit un rasage plus lisse. C'est une bonne option dans les zones corporelles étendues et bien kératinisées, comme les jambes.

Bien que rapide, peu coûteuse et simple, cette technique est temporaire et les poils repoussent vite. De plus, elle peut occasionner des irritations de peau, des petites coupures, la diffusion d'infections locales (verruës, impetigo, folliculite) et des poils incarnés. [77]

##### **III. 1. 2. Les crèmes dépilatoires**

Les crèmes dépilatoires dissolvent chimiquement la kératine qui compose les tiges pilaires et font ainsi disparaître les poils apparents de façon efficace.

Leur avantage principal est qu'elles sont sans douleur et la repousse est plus lente par rapport au rasage. Elles peuvent donner des résultats qui durent jusqu'à deux semaines et les poils qui repoussent ne sont pas aussi drus qu'après avoir été rasés. La crème dépilatoire doit être laissée sur la peau environ trois à quinze minutes, selon l'agent dépilatoire et le type de poil. Les poils foncés pigmentés et épais semblent un peu plus résistants à l'élimination que les poils plus clairs et fins.

Des formulations sont spécialement adaptées pour l'utilisation sur les jambes, la région du bikini et le visage. Une crème dépilatoire pour l'utilisation sur les jambes ne doit jamais être appliquée sur le visage.

Une irritation de peau ainsi qu'une dermatite de contact peuvent se développer après utilisation chez des personnes ayant la peau sensible si les crèmes dépilatoires sont laissées trop longtemps, La dermatite de contact est rare et peut être rattachée aux parfums, dérivés de lanoline ou de thioglycolate. [77]

## **III. 2. L'épilation classique**

### **III. 2. 1. Les cibles de l'épilation classique**

Les cibles de l'épilation classique sont les régions du poil impliquées dans son renouvellement c'est-à-dire les structures permanentes du cycle pileux : l'infundibulum, l'isthme, la glande sébacée et la partie supérieure des gaines épithéliales ainsi que la gaine fibroconjonctive et la papille dermique. Le bulbe n'est pas une cible biologique car cette structure involue durant la phase catagène. Pour obtenir une épilation définitive, il faudra donc détruire une ou plusieurs structures permanentes du follicule pileux puisque les poils se reforment à partir de ces structures. [6]

### **III. 2. 2. L'épilation à la cire**

L'épilation à la cire permet d'enlever les poils au niveau du bulbe. Le résultat dure généralement 2 ou 3 semaines de plus que d'autres méthodes temporaires, mais pour le répéter, il faut attendre une nouvelle croissance pour que le poil soit assez long pour être épilé. Epilation après épilation, le poil repousse moins dru.

L'épilation à la cire chaude est une méthode qui dilate l'ouverture du follicule et facilite l'élimination des poils. Une attention doit être prise avec la température de la cire car elle peut être trop chaude et brûler ou irriter la peau.

L'épilation à la cire froide, quant à elle, n'entraîne pas de brûlures. Il s'agit d'une méthode simple, rapide et économique. Son principal inconvénient est qu'elle n'enlève pas les poils petits et fins, ce qui exige une repousse suffisante du poil pour l'enlever par la suite. [77]

### **III. 2. 3. L'épilation à la pince**

L'épilation à la pince est une méthode facile et peu coûteuse. Largement pratiquée sur le visage, elle reste un moyen efficace chez certaines personnes, mais peut irriter la peau. Cette méthode implique l'élimination de la tige du poil, incluant le bulbe, avec une pince à épiler.

L'inconvénient est que seuls les poils terminaux peuvent être efficacement éliminés. D'autre part, cette technique est fastidieuse et légèrement inconfortable. Par moment, elle peut être très douloureuse, surtout sur les régions sensibles telles que la lèvre supérieure. Enfin, la repousse du poil est rapide. [77]

### **III. 2. 4. L'épilateur électrique**

Le principe des épilateurs électriques est d'extraire le poil à la racine, à l'aide de pincettes qui attrapent le poil pour l'enlever. Pratique et économique, ils permettent d'enlever les poils les plus courts, contrairement aux autres techniques. Cette méthode peut donc venir en complément des autres méthodes de rasage. Cette technique reste quand même légèrement douloureuse, et prend plus de temps que l'épilation à la cire.

### **III. 3. La décoloration**

Les agents décolorants utilisés dans l'eau oxygénée à vingt volumes et les crèmes décolorantes sont composés du peroxyde d'hydrogène, qui blanchit, ramollit et oxyde les poils. Ces produits sont peu coûteux et sont faciles à utiliser chez soi sans aide professionnelle. Ils enlèvent le pigment naturel du poil, partiellement ou complètement, et le rendent moins visible. L'inconvénient principal de la décoloration est que les poils sont toujours présents et l'irritation cutanée est fréquente. La décoloration répétée endommage les poils, qui auront tendance à se casser. Enfin, ces substances peuvent provoquer des brûlures, elles ne conviennent pas aux peaux colorées. [77]

### **III. 4. L'épilation définitive**

Pour les femmes qui recherchent des solutions permanentes pour traiter l'hirsutisme, il existe trois options largement disponibles : l'électrolyse, la thermolyse et la photoépilation (utilisant le laser et la lumière intense pulsée). Ces méthodes fournissent une plus grande efficacité par rapport à l'épilation classique. Elles peuvent avoir pour résultat l'amélioration permanente de l'hirsutisme dans la région traitée. Cependant, ces techniques sont dépendantes de l'opérateur et peuvent être associées à des effets secondaires locaux.

#### **III. 4. 1. Compréhension de la physiologie du follicule pileux pour l'épilation définitive**

Théoriquement, l'efficacité d'un traitement laser est maximale sur les poils en phase anagène car les poils sont pigmentés dans leur segment intracutané durant cette phase. L'étude de Lin et al. a montré que le traitement laser induisait une synchronisation du cycle des poils dans la région traitée : en effet, en synchronisant le cycle des poils dans une zone à l'aide d'un premier traitement laser, les poils présents débutent leur croissance en même temps et donc le deuxième traitement touchera une population plus homogène de poils. [6]

### **III. 4. 2. Les différentes méthodes d'épilation électrique**

L'épilation électrique est définitive. Elle est indiquée en cas d'hirsutisme majeur et n'est débutée qu'après plusieurs mois de traitement par les anti-androgènes. Elle est remboursée par la sécurité sociale pour un certain nombre de séances d'épilation fixées par le dermatologue après accord du médecin conseil. Cependant, certaines patientes ne tolèrent pas les effets secondaires trop importants tels que les douleurs, les réactions cutanées (érythèmes, tâches pigmentées), les répétitions des séances et les cicatrices. [32]

#### **III. 4. 2. 1. L'électrolyse galvanique**

L'électrolyse galvanique utilise un procédé chimique pour la destruction des poils et des follicules. Le courant continu conduit par l'aiguille d'électrolyse est utilisé pour produire de l'hydroxyde de sodium à partir de l'eau et du chlorure de sodium naturellement présents dans les follicules pileux. Ainsi, les tissus folliculaires sont détruits par une réaction chimique caustique. Le dommage tissulaire se produit préférentiellement dans les régions les plus profondes du follicule, car on retrouve moins de sel et d'eau dans l'infundibulum folliculaire et le sébum contenu dans l'infundibulum agit comme un isolant. Cette technique est extrêmement lente et rarement utilisée. Par conséquent, elle convient particulièrement pour le traitement des follicules courbés ou déformés, puisque les ions hydroxyl s'adaptent aux dimensions du follicule qui peut s'étendre au-delà du site de contact de l'aiguille. [77]

#### **III. 4. 2. 2. La thermolyse**

Etant la méthode électrique la plus populaire pour l'élimination des poils, la thermolyse a pour principe d'envoyer un courant alternatif à travers l'aiguille d'électrolyse qui est véhiculé à la racine du poil. Le courant induit cette fois-ci le chauffage d'eau par la vibration moléculaire, qui détruit par la suite les cellules germinatives du follicule. Si les

tissus ont été suffisamment endommagés pour prévenir la repousse pileuse, la tige du poil peut être facilement enlevée avec la pince à épiler. [77]

### **III. 4. 2. 3. La méthode mixte**

Cette méthode allie la technique de l'électrolyse galvanique et celle de la thermolyse. La chaleur et les vibrations électriques de la thermolyse ainsi que la réaction chimique du procédé galvanique agissent ensemble pour accélérer le processus. Cette méthode est considérée comme la plus efficace.

Plusieurs séances d'épilation électrique sont habituellement nécessaires pour détruire le poil de façon permanente. Ce traitement est efficace, mais coûteux et demande beaucoup de temps puisqu'à chaque séance, les poils sont traités un par un. Il est donc réservé habituellement au traitement de l'hirsutisme du visage ou autour du mamelon. En général, les poils épais sont plus facilement détruits que les poils fins. L'épilation électrique doit être exécutée par un personnel expérimenté car la position de l'aiguille est essentielle à son succès. Bien que ce soit presque définitif, il existe une repousse à long terme. L'efficacité des traitements répétés varie entre 15 et 50%. [77][63]

### **III. 4. 3. Les lasers**

L'épilation laser est devenue une technique courante depuis une dizaine d'années avec un accroissement du nombre des traitements effectués depuis l'autorisation d'utilisation des premiers appareils en 1996 dans l'indication d'une épilation permanente. Le résultat varie en fonction des zones anatomiques. Le maillot, les jambes et les aisselles sont les zones où l'efficacité est la meilleure. Elle est moins bonne sur les cuisses, le visage, en particulier la lèvre supérieure. L'épilation laser est efficace dans 40 à 50% des cas et l'absence de risque cicatriciel est attractive. Mais l'efficacité dépendra de la qualité du laser employée. [6][32]

Avant de procéder à l'épilation laser, le médecin doit établir le phototype du patient afin de déterminer par la suite le réglage des paramètres du laser.

### **III. 4. 3. 1. Classification de Fitzpatrick des types de peau**

Bien que subjective, la classification de Fitzpatrick réalisée selon le type de peau a une valeur diagnostique et thérapeutique. Celle-ci dénote six types de peau, de couleur et de réaction à l'exposition au soleil différents variant du très clair (phototype I) au très sombre (phototype VI) selon si la personne brûle ou bronze lors de la première exposition au soleil (Tableau 4). Aujourd'hui, les phototypes de la peau sont largement utilisés pour estimer les doses UV, PUVA et de traitement laser à administrer.

L'échelle de Fitzpatrick est un schéma de classification numérique basé sur un questionnaire sur la constitution génétique individuelle, la réaction à l'exposition au soleil et les habitudes de bronzage. La réponse à chaque question est mesurée sur une échelle de zéro à quatre.

La réponse à toutes les questions est additionnée pour arriver au résultat final correspondant au type de peau selon la classification de Fitzpatrick. [78]



Tableau 4: Classification de Fitzpatrick [78]

<b>Phototype</b>	<b>Historique coups de soleil et bronzage (définit le phototype)</b>	<b>Assombrissement immédiat pigmentaire</b>	<b>Bronzage retardé</b>	<b>Couleur constitutive (partie non exposée des fesses)</b>	<b>Dose érythémateuse minimale UVA (mJ/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose érythémateuse minimale UVB (mJ/cm<sup>2</sup>)</b>
<b>I</b>	Brûle facilement, ne bronze jamais	Aucun (-)	Aucun (-)	Blanc ivoire	20-35	15-30
<b>II</b>	Brûle facilement, bronze peu avec difficulté	Faible (± à +)	Minimum à faible (± à +)	Blanc	30-45	25-40
<b>III</b>	Brûle modérément, bronze modérément et uniformément	Bien défini +	Bas +	Blanc	40-55	30-50
<b>IV</b>	Brûle peu, bronze modérément et facilement	Modéré ++	Modéré ++	Beige-olive, légèrement bronzé	50-80	40-60
<b>V</b>	Brûle rarement, bronze abondamment	Intense (brun) +++	Fort, brun intense +++	Brun modéré ou bronzé	70-100	60-90
<b>VI</b>	Ne brûle jamais, bronze abondamment	Intense (brun foncé) +++	Brun intense fort +++	Brun foncé ou noir	100	90-150

### III. 4. 3. 2. Mécanisme d'action des lasers

Les lasers appliquent le principe de la photothermolyse sélective. Les cibles absorbent l'énergie photonique du laser et la convertissent en énergie thermique, ce qui chauffe le poil à une température au-delà du seuil de coagulation et durant un temps suffisant pour entraîner la dénaturation des structures du poil.

Les cibles laser sont la tige du poil et la papille folliculaire du bulbe pileux. En effet, ces derniers contiennent en plus grande quantité l'eumélanine, représentant le chromophore sélectif, pouvant capter les photons d'un rayonnement laser compris dans son spectre d'absorption.

L'interaction du flux laser avec les tissus entraîne une conversion de la lumière laser en chaleur, un transfert de chaleur dans le tissu et une réaction tissulaire dépendant de la température, conduisant à la destruction du tissu. [6]

Les principaux paramètres à prendre en compte sont :

- la fenêtre optique optimale (comprise entre 600 et 1100 nm)
- le temps de pulse, qui correspond à la durée d'émission du laser. Le temps de relaxation thermique (TRT) de la cible détermine le temps de pulse. Le TRT correspond à la durée nécessaire pour qu'il y ait un transfert d'énergie en dehors de la cible, permettant d'obtenir au centre de la source une diminution de la température de moitié de la valeur maximale atteinte. Ce transfert de chaleur entraîne le refroidissement de la cible et une élévation de température des tissus voisins de la cible. Le TRT d'un follicule pileux de 0,3 à 1 mm est de 0,1 à 1 seconde. La durée de pulse doit être voisine du TRT afin d'obtenir le meilleur résultat et d'éviter les risques de surcharge thermique conduisant à une réaction cicatricielle. [6]
- le diamètre du spot, correspondant au diamètre du laser, qui doit être large pour permettre une meilleure diffusion en profondeur,
- la fluence, définie par la quantité d'énergie du tir par unité de surface, exprimée en Joules/cm<sup>2</sup>. Une fluence élevée peut traiter efficacement et de manière durable, à condition de tenir compte du phototype de la personne, en risquant sinon de provoquer un échauffement de la peau.

Remarque : plus un poil est pigmenté et de grande dimension, plus l'effet photothermique sera important. Le sujet idéal est de peau claire, non bronzée, avec un poil noir et épais.

### **III. 4. 3. 3. Les systèmes de refroidissement**

Actuellement, tous les appareils mis sur le marché sont équipés d'un système de refroidissement épidermique. Celui-ci est indispensable car il assure une plus grande sécurité, une efficacité, ainsi qu'un plus grand confort pour les patients en protégeant l'épiderme de l'effet thermique, et il diminue la sensation douloureuse. De plus, il permet de délivrer la puissance d'un bon laser et de bénéficier de tous les avantages d'un temps de pulse réglable.

Le refroidissement cutané renforce la sélectivité de l'action thermique du laser au niveau de la cible traitée. La réduction de la température permet d'éviter certains effets secondaires, tels que les risques de dyschromie, de purpura et de douleur, et de recourir à une énergie plus importante pour être plus efficace en profondeur.

Parmi les systèmes de refroidissement, on distingue le refroidissement par jet d'air, spray cryogénique, par contact au moyen d'une fenêtre transparente au laser, par contact au moyen d'un module thermoélectrique. [6]

### **III. 4. 3. 4. Les différents types de laser**

Les avantages principaux des lasers par rapport à l'électrolyse sont rattachés à leur efficacité rapide (60 fois plus rapides) et le traitement de l'ensemble des poils à la fois sur la surface de tir. Cependant, le coût des séances reste relativement élevé.

Le laser alexandrite à impulsions longues 755 nm est le système actuellement le plus utilisé, très sûr, même sur des phototypes V, grâce à sa longueur d'onde qui assure une pénétration plus profonde du faisceau lumineux par rapport aux appareils à lumière intense pulsée et les lasers Nd :YAG (Neodyme : yttrium aluminium garnet). Ces appareils fournissent 70 à 85%

d'épilation durable, c'est-à-dire de non-repousse sur deux cycles pilaires successifs. Le nombre de séances nécessaires pour obtenir ce résultat est généralement compris entre cinq et huit. Efficace, confortable et pouvant être utilisé en toute sécurité, ce type de laser permet de traiter des poils blonds sur peau claire. [79][80]

Les lasers diodes, de longueurs d'ondes voisines de 800 nm, ont également une bonne efficacité, avec 75 à 85% d'épilation durable après plusieurs séances. Il permet de traiter les peaux sombres (phototypes V et VI) mais également les peaux claires en première intention, avec le laser alexandrite et la lampe intense pulsée. [80]

Les lasers Nd:YAG à impulsions longues 1064 nm ont une efficacité entre 60 et 75%, après des séances multiples. Ce laser est particulièrement adapté pour les phototypes sombres (V et VI) ainsi que sur les peaux bronzées, en raison de sa dispersion réduite et de la pénétration plus profonde de la lumière laser. Cependant, il cause plus d'inconfort durant le traitement et est également moins efficace pour les poils clairs et fins par rapport aux autres lasers. [79]

Par contre, le laser rubis à 695 nm a perdu sa place au sein des lasers dépilatoires. L'inconvénient majeur du laser rubis est qu'un épiderme plus pigmenté empêche la pénétration du rayon laser dans le derme, lié à la longueur d'onde plus courte, ce qui réduit l'efficacité. [81]

Une étude comparative de Nadia et al. a été réalisée sur les différents types de lasers et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le laser diode suivi par le laser alexandrite. [79]

Ces deux lasers couvrent de larges zones et ont des taux de répétition rapides, ce qui permet le traitement rapide de larges zones corporelles. Une revue de Cochrane a trouvé que les lasers alexandrite et diode étaient capables de réduire les poils de plus de 50 % en quelques mois. Mais l'efficacité à long terme n'a pas été montrée, ce qui justifie le besoin fréquent de séances thérapeutiques multiples. [79][80]

### III. 4. 3. 5. Les lasers en pratique

Le patient ne doit pas pratiquer d'épilation à la cire, à la pince, à la crème dépilatoire ou se décolorer les poils dans le mois qui précède l'épilation laser. Quelques jours avant la séance, les poils doivent être rasés pour optimiser l'efficacité du traitement et éviter un effet thermique de surface. Pour certaines zones anatomiques comme la lèvre supérieure ou le maillot, une anesthésie peut être pratiquée (crème Emla<sup>®</sup>).

La durée de la séance est fonction de la surface : de quelques minutes pour la lèvre supérieure à une heure environ pour les jambes. Les effets secondaires les plus fréquents sont la sensation de chaleur, un érythème disparaissant progressivement, un œdème périfolliculaire, des rougeurs. Des troubles de la pigmentation (décoloration ou apparition de taches brunes), des cicatrices, des croûtes, l'hypo ou hyperpigmentation sont plus rares. Avec une incidence rare de 0,9 à 4,5%, l'hyperpilosité paradoxale correspond à l'apparition de poils dans des zones où ils n'existaient pas, après un traitement comprenant un minimum de trois séances de laser. Le délai d'apparition est de trois à vingt-quatre mois. Le mécanisme n'est pas connu.

L'élimination des poils se fait en 24 à 48h, mais peut également se prolonger au-delà de 10 jours avec les lasers Nd :YAG.

Une attente de quatre à cinq semaines est nécessaire après la première séance afin de voir un début de repousse des poils. A douze mois, après cinq à sept séances, on observe la disparition de 50 à 70% des poils avec transformation en duvet des poils restants.

Le traitement d'attaque est constitué de trois séances espacées de quatre à huit semaines. L'intervalle entre les séances dépend de la vitesse de repousse, donc de la durée du cycle pileux dans chaque région. L'épilation n'est pas considérée comme permanente, des séances d'entretien sont nécessaires.

Le visage est un cas particulier, car il est constitué de différents types de poils dont les follicules n'ont pas de synchronisation, d'où un traitement particulier spécifique à chaque patient.

Cas particuliers : les lasers alexandrite et les lampes flash doivent être utilisés avec prudence sur la peau bronzée, avec la prise de bêta carotène, et l'usage d'autobronzant. En cas d'herpès labial, le traitement laser de la région péribuccale peut déclencher une poussée. La grossesse ne contre-indique pas théoriquement le traitement mais son efficacité peut cependant être modifiée par l'imprégnation hormonale. [6][81][32]

Les résultats prévisibles sont variables selon les zones anatomiques : ils sont en général très bons sur les jambes, les aisselles, la région pubienne. Ils sont moins bons sur le dos chez l'homme, le visage, les cuisses et les avant-bras, et en général sur les zones de poils fins. Par ailleurs, l'efficacité est en général maximale pour les poils terminaux, moins bonne sur les poils fins et les duvets.

La qualité de vie des femmes hirsutes traitées est améliorée. Une étude a montré une amélioration du score de qualité de vie à un à deux mois. 78% des femmes étaient satisfaites malgré la réapparition de l'hyperpilosité à six mois. [32]

### **III. 4. 4. La lumière intense pulsée (LIP) ou lampe flash**

Reconnue et autorisée par la FDA depuis 1997, l'épilation par LIP a largement fait ses preuves en clinique.

#### **III. 4. 4. 1. Mécanisme d'action de la lampe flash**

Les appareils à lumière intense pulsée ne sont pas des lasers mais utilisent le même concept de photothermolyse sélective pour l'éradication des poils. Ils sont plus difficiles à utiliser que les lasers et requièrent également un personnel qualifié et expérimenté. [79]

La différence principale entre un laser et une lumière intense pulsée est que le laser émet une lumière monochromatique tandis que la lampe flash émet une lumière polychromatique.

Ce sont des lampes à décharge de haute intensité remplies d'un gaz noble, généralement du xénon, plus rarement du krypton. Lorsqu'un courant électrique est conduit à travers le gaz, une radiation optique est produite. Contrairement aux lasers, de très grandes surfaces sont irradiées avec les LIP, mais avec une grande dispersion de la lumière et donc une puissance proportionnellement moins importante. Le séquençage des impulsions permet d'améliorer la sélectivité. La température du tissu cible s'élève progressivement, par paliers, tout en protégeant le tissu voisin qui ne présente pas le même TRT et se refroidit donc plus vite entre deux pulses. Ceci est d'autant plus important que le phototype est mat. [80][82]

Le choix du premier filtre dépend du phototype et de la couleur des poils : les plus bas sont utilisés pour les poils clairs et fins sur phototype clair (autour de 500 à 550 nm), les plus élevés (550-650/675 nm) et/ou un fractionnement des pulses si le phototype est plus foncé. [82]

### **III. 4. 4. 2. La lampe flash en pratique**

Le nombre moyen de séances pour obtenir une épilation durable varie entre trois et six mois. L'efficacité maximale est généralement obtenue dans les trois premières séances. Les LIP entraînent une diminution de la pilosité de 52% à douze semaines qui se maintient autour de 40 à 75% à huit ou douze mois selon les séries.

La douleur ressentie est variable selon la zone traitée et le filtre utilisé. Les lampes peuvent entraîner des brûlures et des cicatrices, qui s'observent sur des phototypes très élevés ou lorsque des paramètres inadéquats sont utilisés. Enfin, des hyper ou hypopigmentations peuvent s'observer, comme pour les lasers. [82]

### **III. 5. Nouvelles perspectives**

Des études se sont intéressées à la racine de réglisse, riche en triterpènes, spécialement la glycyrrhizine, qui a un effet bénéfique sur les récepteurs des œstrogènes et peut affecter le métabolisme des androgènes. Des études ont montré que la réglisse bloque l'activité de la 17-hydroxy-déshydrogénase et de la 17,20 lyase, stimule l'activité de l'aromatase, et affecte aussi l'activité de la 5- $\alpha$  et de la 5- $\beta$ -réductase. La réglisse a aussi été utilisée pour le traitement de la stérilité chez les femmes.

Yaginuma et al. ont montré l'effet de cette plante sur la réduction de la testostérone sérique et l'induction de l'ovulation, par conséquent la réglisse a été proposée pour le traitement de l'hirsutisme et du SOPK.

Une étude de Faghihi et al. de 2015 en double aveugle a été réalisée sur quatre vingt dix femmes, de phototypes de II à IV, divisées en deux groupes : un groupe traité par le laser alexandrite associé à un gel de réglisse à 15% et un groupe traité également avec le même laser mais avec un gel placebo. Le test a été réalisé sur deux zones hirsutes séparées du visage de chaque patiente (zone centrale et périphérique). Chaque sujet a appliqué ces produits sur le visage, deux fois par jour pendant vingt quatre semaines sur les régions hirsutes. Chaque groupe a subi cinq sessions de laser alexandrite à six semaines d'intervalle. Associée au laser alexandrite 755 nm, la réglisse était plus efficace que le laser alexandrite seul dans le traitement de l'hirsutisme idiopathique. Il n'y avait pas de différence entre les phototypes et les zones hirsutes du visage.

La réglisse pourrait donc être utilisée comme traitement adjuvant de l'épilation laser pour le traitement de l'hirsutisme. [83]



## **Conclusion**

L'hirsutisme représente une plainte commune en dermatologie, souvent vue chez les femmes en âge de procréer. Il est important de comprendre la physiopathologie aussi bien que l'évaluation appropriée de ce désordre afin d'exclure une maladie sous-jacente.

Sa gestion requiert souvent une approche interdisciplinaire, par la participation d'endocrinologues, de gynécologues, de dermatologues, mais aussi de psychologues, d'esthéticiennes et de pharmaciens. Le rôle du pharmacien est d'accompagner la patiente, de la délivrance au suivi thérapeutique, mais également de l'adresser vers des spécialistes.

Le but de cette approche n'est pas seulement de s'intéresser au traitement médical et cosmétique, mais aussi d'attirer l'attention sur les inquiétudes de la femme concernant l'image de soi et le stress psychologique qui sont associés à cette pilosité corporelle excessive. Un suivi pour l'évaluation et la tolérance du traitement médical ainsi que l'efficacité thérapeutique est essentiel, mais le soutien psychologique de la patiente est également important.

Ces derniers temps, les techniques d'épilation utilisant des lasers variés et des sources lumineuses ont été préconisées, bien que la plupart des femmes continuent d'utiliser des méthodes temporaires physiques, probablement dû au coût et aux problèmes de commodités.

Même si la prise en charge de l'hirsutisme s'est améliorée avec le temps, de nouvelles études évaluant l'efficacité de ces traitements au long court, l'intérêt des associations de traitements, leur retentissement sur le plan métabolique et leur conséquence éventuelle sur la morbidité cardiovasculaire chez les patientes à risque semblent indispensables.

## Liste des abréviations

DHEA: Déhydroépiandrostérone	16
DHEAS: Sulfate de DHEA	16
DHT: Dihydrotestostérone	16
SRD5A3: Steroid 5- $\alpha$ -reductase type 3	21
LDL: Low density lipoprotein	22
HDL: High density lipoprotein	22
CRH: Corticotropin-releasing hormone	23
ACTH: Adrenocorticotropic hormone	23
Protéine stAR: Steroidogenic Acute Regulatory protein	23
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone	23
LH: Luteinizing Hormone	23
FSH: Follicle Stimulating Hormone	23
HRE: Hormonal Response Element	26
MDR: Multidrug Resistance Proteins	26
SHBG: Sex Hormone Binding Globulin	27
TeBG: Testosterone-Estradiol Binding Globulin	27
CBG: Corticosteroid Binding Globulin	27
mF-G: Modified Ferriman-Gallwey	33
ITL: Index de Testostérone Libre	34
SOPK: Syndrome des Ovaires Polykystiques	35
FLU: composé F Libre Urinaire	35
PSA: Prostatic Specific Antigen	35
CPA: Acétate de Cyprotérone	35
18 FDG Pet scan : Pet-scan au 18-Fluoro-désoxyglucose	39
HCS: Hyperplasie Congénitale des Surrénales	40
EE: Ethinyl-Estradiol	52
TRT: Temps de Relaxation Thermique	74
Nd :YAG: Neodyme : yttrium aluminium garnet	75
LIP: Lumière Intense Pulsée	78

## **Bibliographie**

[1] Johan J. Mattelaer. L'hirsutisme à travers l'histoire (1e partie) - Les femmes à barbe. *Gunaikēia*. Volume 16 N°7, 2011, pages 231-234

[2] Abraham L. Kierszenbaum. *Histologie et biologie cellulaire, Une introduction à l'anatomie pathologique*. Editions De Boeck Supérieur. 2006, pages 299-306, pages 309-315

[3] Gernot Rassner. *Dermatologie - la peau en images*. Editions Maloine. 2006, pages 271-273, page 313

[4] M. Démarchez. Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain, *L'épiderme et la différenciation des kératinocytes*. Biologie de la peau. 2015

[5] Structure du poil, *Histologie de l'appareil tégumentaire*

[6] H. Cartier, S. Dahan, G. Toubel. *Les Lasers en dermatologie*. Editions Doin. 2011

[7] Linda J. Heffner. *Reproduction humaine*. Editions De Boeck Supérieur. 2003, page 76

[8] Aly Abbara. Livre interactif en Gynécologie Obstétrique, *Hyperpilosité féminine « hypertrichose – hirsutisme – virilisme »*. 2015

[9] C. Piérard-Franchimont, G. E. Piérard. *Alterations in Hair Follicle Dynamics in Women*. *Biomed Research International*. 2013. Volume 2013. 5 pages

[10] H. Cartier, S. Dahan, G. Toubel. Proportion des poils en phase anagène et télogène selon les sites anatomiques (d'après Richards et Mehrag), *Les Lasers en dermatologie*. Editions Doin. 2011

[11] M. Kraw, M. D. Le diagnostic d'hyperandrogénisme chez la femme. *Endocrinologie - Conférences scientifiques*. Volume 6, numéro 2, février 2006

- [12] Jean-Claude Empeaire. Gynécologie endocrinienne du praticien. Editions Frison-Roche. 2006, pages 11-12, pages 40-42, pages 51-55, pages 143-145, pages 229-234
- [13] Morfin Robert. Noyau androstane des androgènes, Les stéroïdes naturels de A à Z. Editions Lavoisier SAS. 2010, page 5
- [14] Philippe Chanson, Jacques Young. Endocrinologie. Editions Médecine Sciences Flammarion. 2002, pages 32-35, pages 37-43
- [15] Jacques Young, Philippe Chanson, Gilbert Schaison. Déhydroépiandrostérone (DHEA) : pilule de jouvence ou simple précurseur des stéroïdes sexuels ? John Libbey Eurotext. 2001. Volume 3, special issue 4, Numéro spécial, pages 38-45
- [16] Ch. Sultan, C. Jeandel, F. Paris, S. Trimeche, A. Sultan, F. Orio. Hyperandrogénies de l'adolescente - Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Volume 2003. 2003, pages 174-176, pages 188-189
- [17] A. Thorin-Savouré, J.-M. Kuhn. Hyperandrogénie et grossesse. Editions Elsevier Masson SAS. 2002. Volume 63, N° 5, pages 443-451
- [18] Jean-Claude Empeaire. Les voies de synthèse des hormones stéroïdiennes chez la femme - Gynécologie endocrinienne du praticien. Editions Frison-Roche. 2007, page 308
- [19] Faris Azzouni, Alejandro Godoy, Yun Li, James Mohler. The 5 Alpha-Reductase Isozyme Family: A Review of Basic Biology and Their Role in Human Diseases. Advances in urology. 2012. Volume 2012, 18 pages
- [20] Ph. Berbis, J. Tostain, D. Rossi. Androgènes et vieillissement cutané. Association française d'urologie. 2004
- [21] M. Aubé. Enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse : schéma simplifié - Synthèse des estrogènes et réponse dans les tissus. Étude des effets endocriniens produits par les organochlorés en lien avec la carcinogenèse mammaire. 2008

- [22] Johann Schwegler, Runhild Lucius. Le corps humain : anatomie et physiologie. Editions Maloine. 2013, pages 78-80
- [23] Sarah Alessi. L'hirsutisme chez la femme : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et dermocosmétique. 2007, pages 28-29
- [24] Philippe Chanson, Jacques Young. Traité d'endocrinologie. Editions Médecine Sciences Flammarion. 2007, pages 13-19, pages 35-40, pages 50-55
- [25] Georges Hennen. Endocrinologie. Editions De Boeck Supérieur. 2001, pages 279-285
- [26] Henri de Tourris, Guillaume Magnin, Fabrice Pierre. Gynécologie et obstétrique, Manuel illustré. Editions Elsevier Masson. 2007, pages 17-26
- [27] F. Paris , P Philibert et C. Sultan. Hyperandrogénies de l'adolescente : banalités ou signes d'appel ? Journées de Techniques avancées en gynécologie et obstétrique PMA Périnatalogie et Pédiatrie. 2007
- [28] P. Bouchard. Chapitre 14 : Hirsutismes - Endocrinologie. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. 1996, page 295
- [29] Philippe Chanson, Jacques Young. Schéma récapitulatif de la stimulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne et surrénalienne chez la femme - Traité d'endocrinologie. Editions Médecine Sciences Flammarion. 2007, page 18
- [30] L. Perlemuter, J.L. Thomas. Endocrinologie. Editions Masson. 2003, pages 413-414
- [31] A. Bennet. Hypertrichose et hirsutisme. Démarche diagnostique et thérapeutique chez l'adulte. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Editions Elsevier Masson SAS. 2002. Volume 129, numéro 5, pages 804-812
- [32] Laurent Machet, Loïc Vaillant, O Acker. Dermatologie en gynécologie-obstétrique. Editions Masson. 2006, pages 26-34

- [33] Didier Bessis, Camille Francès, Bernard Guillot, Jean-Jaques Guilhou. Manifestations dermatologiques des maladies d'organes: Dermatologie et médecine, Vol. 4. Editions Springer Science & Business Media. 2013, chapitre 75-8, chapitre 76-3
- [34] Lumezi BG, Pupovci HL, Berisha VL, Goçi AU, Gerqari A. Acne in hirsute women, Postepy Dermatol Alergol. 2014, pages 356-361
- [35] Afssaps. Traitement de l'acné par voie orale et générale, recommandations de bonne pratique. 2007, page 7
- [36] Céline Droumaguet, Sylvie Salenave, Jacques Young. Hirsutisme. 2009, pages 818-820
- [37] C. Nicolas. Exploration et suivi d'un Hirsutisme: Quel apport de la biologie? Service Endocrinologie et Médecine de la Reproduction Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière Pr Touraine. 2014
- [38] KT Ashique, Feroze Kaliyadan. Clinical photography for trichology practice: Tips and tricks. International Journal of Trichology. 2011. Volume 3, pages 7-13
- [39] Christophe Poncelet, Christophe Sifer. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Editions Springer Science & Business Media. 2011, page 184
- [40] M. Pugeat, H. Déchaud, V. Raverot, A. Denuzière, R. Cohen, P. Boudou. Arbre décisionnel devant une élévation tumorale de testostérone totale : deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, ou > 100 (dosage avec extraction) ou 200 (dosage direct) ng/dl, Recommandations pour l'exploration des hyperandrogénies. Annales d'Endocrinologie. Editions Elsevier Masson SAS. 2010. Volume 71, n° 1, pages e3-e8
- [41] R. Taheripanah, M. Sepahvandi, A. Entezari, Z. Amiri, E. Neisani Samani. Evaluation of serum PSA after cyproterone compound treatment compared with oral contraceptive pill in hirsute polycystic ovary syndrome patients. Middle East Fertility Society Journal. 2010, pages 159-162

- [42] Gokalp Oner. Schéma récapitulatif d'orientation diagnostique face à une croissance pileuse excessive - Hirsutism: Diagnosis and Treatment. Journal of Metabolic Syndrome. 2012
- [43] C. Deneux, F. Kutten. Hyperandrogénie et fertilité. Annales d'Endocrinologie. Editions Masson. 1998. Volume 59, N° 4, pages 311-318
- [44] Corticosurréalome. Association « Surrénales ». 2015
- [45] Lubna Pal. Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Editions Springer Science & Business Media. 2013, page 15
- [46] Juliane Leger. Hyperplasie congénitale des surrénales. Orphanet. 2012
- [47] Susan Wolfsthal. NMS medicine. Editions Lippincott Williams & Wilkins. 2011, pages 430-431
- [48] Primus E. Mullis, Christa E. Flück. Diagnostic prénatal et traitement de la forme classique du syndrome adrénogénital (défaut génétique CYP21A2 – défaut de 21-hydroxylase). Paediatrica. 2010, Volume 21 No. 1, pages 37-39
- [49] Haute Autorité de Santé. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase - Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. 2011, pages 8-24
- [50] Douglas T. Carrell, C. Matthew Peterson. Reproductive Endocrinology and Infertility: Integrating Modern Clinical and Laboratory Practice. Editions Springer Science & Business Media. 2010, pages 171-172
- [51] Juliane Leger. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11-bêta-hydroxylase. Orphanet. 2012
- [52] Juliane Leger. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase. Orphanet. 2012

- [53] Maria I. New, Oksana Lekarev, Alan Parsa, Tony T. Yuen, Bert O'Malley, Gary D Hammer. Genetic steroid disorders. Editions Elsevier. 2013, pages 102-106
- [54] N. Parisis-Picavet. Les tumeurs à cellules stéroïdes de l'ovaire. Thèse pour le diplôme de docteur en médecine, pages 15-21
- [55] William Berrebi. Diagnostics et thérapeutique de poche: Guide pratique du symptôme à la prescription, Editions Armando Editore. 2009, pages 250-252
- [56] Anthony P. Cheung, MBBS, MPH, MBA, FRANZCOG, FRCSC. Syndrome des ovaires polykystiques : Point de vue contemporain. J Obstet Gynaecol Can. 2010. Volume 32, n° 5, pages 426–428
- [57] SD Pedersen, SBP Faris, B Corenblum. Polycystic ovary syndrome. Validated questionnaire for use in diagnoses. Canadian Family Physician. 2007. Volume 53, page 1043
- [58] Gautam Allahbadia, Rina Agrawal. Polycystic ovary syndrome. Editions Anshan Ltd. 2007, pages 134-138
- [59] Jardena Puder, François Pralong. Syndrome des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline. Revue Médicale Suisse. 2009, numéro 198, pages 779-782
- [60] Ph. Bouchard. Physiopathologie et diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. Editions Elsevier Masson SAS. 2003. Volume 32, numéro 3, pages 5-10
- [61] Renato Pasquali and Alessandra Gambineri. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology. 2014, 170, R75–R90
- [62] John Mihailidis, Racha Dermesropian, Pamela Taxel, Pooja Luthra, Jane M. Grant-Kels. Endocrine evaluation of hirsutism. International Journal of Women's Dermatology. 2015, pages 90–94



[63] Gokalp Oner. Hirsutism: Diagnosis and Treatment. Journal of Metabolic Syndrome. 2012

[64] A. Bachelot, N. Chabbert-Buffet, S. Salenave, V. Kerlan, M.-B. Galand-Portier. Les traitements anti-androgènes. Annales d'endocrinologie. Editions Elsevier Masson SAS. 2010. Volume 71, numéro 1, pages e20-e26

[65] M. Faure, E. Drapier-Faure. Acné et contraception hormonale. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Editions Elsevier Masson. 2010, volume 137, pages 746-749

[66], Brian A. Swiglo, Mihaela Cosma, David N. Flynn, David M. Kurtz, Matthew L. LaBella, Rebecca J. Mullan, Patricia J. Erwin, and Victor M. Montori. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Editions Elsevier B. V. 2008, pages 1153-1160

[67] Korhan Kahraman, Yavuz Emre Şükür, Cem Somer Atabekoğlu, Can Ateş, Salih Taşkın, Şerife Esra Çetinkaya, Harun Egemen Tolunay, Batuhan Özmen, Murat Sönmezer. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyprotérone acetate and drospirénone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. General Gynecology. Archives of Gynecology and Obstetrics. Editions Elsevier Inc. 2014, Volume 290, Issue 2, pages 321-328

[68] M. Pugeat, H. Déchaud, V. Raverot, A. Denuzière, R. Cohen, P. Boudou. Recommandations pour l'exploration des hyperandrogénies. Annales d'Endocrinologie. Editions Elsevier Masson SAS. 2010. Volume 71, n° 1, pages e3-e8

[69] Tülay Karasu, Mostafa Metwally. Hirsutism. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2015. Volume 25, Issue 8, pages 213–216

[70] Alessandro D. Genazzani, M.D., Felice Petraglia, M.D., Cesare Battaglia, M.D., Ombretta Gamba, M.D., Annibale Volpe, M.D., Andrea R. Genazzani, M.D. A long-term

treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. Editions Elsevier B. V. 1997. Volume 67, No. 3, page 463-468

[71] Moghetti, P., Castello, R., Zamberlan, N., Rossini, M., Gatti, D., Negri, C., Tosi, F., Muggeo, M., Adami, S. Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Editions B.V. 1999. Volume 84, Issue 4, pages 1250-1254

[72] Fernando Pazos, M.D., Ph.D., Hector F. Escobar-Morreale, M.D., Ph.D., Jose Balsa, M.D., Ph.D., Jose M. Sancho, M.D., Ph.D., and Cesar Varela, M.D., Ph.D. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertility and sterility*. Editions Elsevier Science Inc. 1999. Volume 71, Numéro. 1, pages 122-128

[73] Hany Lashen. Use of LHRH agonists in polycystic ovary syndrome. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2003. Volume 3, Issue 3, pages 127–131

[74] Geoffroy Robin, Hortense Baffet, Sophie Catteau-Jonard, Didier Dewailly. Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine. *Médecine thérapeutique / Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie*. 2012. Volume 14, numéro 3, pages 226-35

[75] S.Laboureau-Soares Barbosa, P.Rodien, F.Rachédi, V.Rohmer. Les nouveaux traitements médicaux du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2003. Volume 32, N° 8-C1, pages 685-691

[76] Vidal. Résumé des caractéristiques du produit. 2015

[77] Marcia Ramos-e-Silva, Maria Cristina Ribeiro de Castro, Luiz Victor Carneiro JR. Hair removal. *Clinics in Dermatology*. 2001. Volume 19, Issue 4, pages 437–444

- [78] Silonie Sachdeva ilonie Sachdeva. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009. Volume 75, Issue 1, pages 93-96
- [79] Puri N. Comparative study of diode laser versus neodymium-yttrium aluminum: garnet laser versus intense pulsed light for the treatment of hirsutism. J Cutan Aesthet Surg. 2015. Volume 8, numéro 2, pages 97-101
- [80] T. Michaud, B. Tack. Épilation par laser ou par lampe polychromatique pulsée. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Editions Elsevier Masson SAS. 2009 Volume 136, Supplement 6, pages S330–S334
- [81] Robert Baran, Howard Maibach. Textbook of Cosmetic Dermatology, Fourth Edition, CRC Press. Editions Informa Healthcare. 2010, Pages 308-309
- [82] A. Le Pillouer-Prost, H. Cartier, C. Raimbault. Lampes polychromatiques pulsées. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Editions Elsevier Masson SAS. Volume 136, n° S6, pages 335-350
- [83] Gita Faghihi, Fariba Iraj, Bahareh Abtahi-Naeini, Bahar Saffar, Ali Saffaei, Mohsen Pourazizi, Abolfazl Aslani, Mohammad Ali Nilforoushzadeh. Complementary Therapies for Idiopathic Hirsutism: Topical Licorice as Promising Option. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015. Volume 2015

## Liste des figures

- Figure 1** Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain 10  
[4] M. Démarchez. Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain, L'épiderme et la différenciation des kératinocytes. Biologie de la peau. 2015
- Figure 2** Structure du poil 11  
[5] Structure du poil, Histologie de l'appareil tégumentaire
- Figure 3** Noyau androstane des androgènes 16  
[13] Morfin Robert. Noyau androstane des androgènes, Les stéroïdes naturels de A à Z. Editions Lavoisier SAS. 2010, page 5
- Figure 4** Les voies de synthèse des hormones stéroïdiennes chez la femme 19  
[18] Jean-Claude Empereire. Les voies de synthèse des hormones stéroïdiennes chez la femme - Gynécologie endocrinienne du praticien. Editions Frison-Roche. 2007, page 308
- Figure 5** Enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse : schéma simplifié 21  
[21] M. Aubé. Enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse : schéma simplifié - Synthèse des estrogènes et réponse dans les tissus. Étude des effets endocriniens produits par les organochlorés en lien avec la carcinogénèse mammaire. 2008
- Figure 6** Schéma récapitulatif de la stimulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne et surrénalienne chez la femme 24  
[29] Philippe Chanson, Jacques Young. Schéma récapitulatif de la stimulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne et surrénalienne chez la femme - Traité d'endocrinologie. Editions Médecine Sciences Flammarion. 2007, page 18
- Figure 7** Score de Ferriman et Gallwey 33  
[38] KT Ashique, Feroze Kaliyadan. Clinical photography for trichology practice: Tips and tricks. International Journal of Trichology. 2011. Volume 3, pages 7-13

**Figure 8** Arbre décisionnel devant une élévation tumorale de testostérone totale 34

[40] M. Pugeat, H. Déchaud, V. Raverot, A. Denuzière, R. Cohen, P. Boudou. Arbre décisionnel devant une élévation tumorale de testostérone totale : deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, ou > 100 (dosage avec extraction) ou 200 (dosage direct) ng/dl, Recommandations pour l'exploration des hyperandrogénies. Annales d'Endocrinologie. Editions Elsevier Masson SAS. 2010. Volume 71, n° 1, pages e3-e8

**Figure 9** Schéma récapitulatif d'orientation diagnostique face à une croissance pileuse excessive 36

[42] Gokalp Oner. Schéma récapitulatif d'orientation diagnostique face à une croissance pileuse excessive - Hirsutism: Diagnosis and Treatment. Journal of Metabolic Syndrome. 2012

**Figure 10** Résumé des résultats des méta-analyses. Résumé des effets aléatoires des méta-analyses des essais contrôlés randomisés des anti-androgènes pour le traitement de l'hirsutisme 58

[66], Brian A. Swiglo, Mihaela Cosma, David N. Flynn, David M. Kurtz, Matthew L. LaBella, Rebecca J. Mullan, Patricia J. Erwin, and Victor M. Montori. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Editions Elsevier B. V. 2008, pages 1153-1160

## Liste des tableaux

**Tableau 1** Proportion des poils en phase anagène et télogène selon les sites anatomiques (d'après Richards et Mehrag) 15

[10] H. Cartier, S. Dahan, G. Toubel. Proportion des poils en phase anagène et télogène selon les sites anatomiques (d'après Richards et Mehrag), Les Lasers en dermatologie. Editions Doin. 2011

**Tableau 2** Critères pour le syndrome métabolique des femmes avec SOPK (trois des cinq qualifient pour le syndrome) 47

[58] Gautam Allahbadia, Rina Agrawal. Polycystic ovary syndrome. Critères pour le syndrome métabolique des femmes avec SOPK (trois des cinq qualifient pour le syndrome). Editions Anshan Ltd. 2007, pages 134-138

**Tableau 3** Evolution du score de Ferriman et Gallwey avant et pendant le traitement des femmes hirsutes avec la triptoréline, l'acétate de cyprotérone, ou le flutamide, en association avec une contraception orale triphasique 62

[72] Fernando Pazos, M.D., Ph.D., Hector F. Escobar-Morreale, M.D., Ph.D., Jose Balsa, M.D., Ph.D., Jose M. Sancho, M.D., Ph.D., and Cesar Varela, M.D., Ph.D. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. Fertility and sterility. Editions Elsevier Science Inc. 1999. Volume 71, Numéro. 1, pages 122-128

**Tableau 4** Classification de Fitzpatrick 72

[78] Sionie Sachdeva ilonie Sachdeva. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009. Volume 75, Issue 1, pages 93-96

## **GOSSELIN Joséphine**

L'hirsutisme chez la femme et sa prise en charge

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2016

Mots clefs : hirsutisme, androgènes, acétate de cyprotérone

### **Résumé**

Touchant 5 à 10 % des femmes en âge de procréer, l'hirsutisme est une maladie provoquant des poils plus fournis, plus sombres, dans des régions corporelles androgéno-dépendantes où habituellement seul l'homme en possède et dans lesquelles la pilosité est normalement minime voire absente. Lié à un excès d'androgènes ou à une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes, l'hirsutisme trouve le plus souvent son origine dans les ovaires ou les glandes surrénales, la cause la plus commune de toutes étant le syndrome des ovaires polykystiques. L'hirsutisme est plus rarement d'origine idiopathique, iatrogène, ou endocrinienne comme dans le syndrome de Cushing. Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques de l'hirsutisme, et des examens complémentaires éventuels pourront être nécessaires. Le traitement pharmacologique repose sur l'utilisation de médicaments visant soit à bloquer la production des androgènes, soit à bloquer leurs actions périphériques, les anti-androgènes étant les plus employés. Un traitement esthétique devra être associé à cette thérapeutique car cette dernière s'oppose à la pousse pileuse mais n'agit pas sur l'excès de pilosité qui existe déjà. Les méthodes temporaires, rasage ou épilation, seront utilisées en première intention par les patientes car simples et peu coûteuses. Cependant, les méthodes définitives, lasers ou la lumière intense pulsée, pourront être proposées pour obtenir un meilleur résultat sur le long terme.

### **Summary**

Affecting 5 to 10 % of women of childbearing-aged, hirsutism is an illness causing heavier and darker bristles, in androgen-dependent body regions not usually found in women, and in which hairiness is normally slight or even absent. Linked to ovaries or adrenal glands pathologies, hirsutism is explained by androgens excess or hypersensitivity to androgens and is often associated to the polycystic ovary syndrome. Hirsutism is rarely due to idiopathic origins and is most associated to iatrogenic or endocrinal origins as in the Cushing syndrome. Diagnosis is mainly based on cross-examination, clinical signs of hirsutism, and some additional examinations could be potentially needed. Pharmacologic treatment is based on medicines aiming blocking androgens production, or at blocking their peripheral actions, anti-androgens being the most used. An aesthetic treatment will have to be associated to this therapeutic, because this one is opposed to hair growth but it doesn't have any effect on hairiness excess which already exists. Temporary methods, such as shave or depilation, will be used in first intention by patients because they are simple and low-priced. However, definitive methods could be proposed to obtain a better result in the long term, such as lasers or blown intense light.

JURY, Président : CHILLON Jean-Marc, Professeur de Pharmacologie

Membres : SIX Isabelle, Maitre de conférences HDR en Pharmacologie

PAQUE Marine, Docteur en Pharmacie