

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2003
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2003*

Hyperandrogénies de l'adolescente

CH. SULTAN¹⁻², C. JEANDEL¹, F. PARIS¹⁻²,
S. TRIMECHE¹, A. SULTAN¹, F. ORIO²
(Montpellier)

L'hyperandrogénie de l'adolescente constitue un motif de plus en plus fréquent de consultation : sa découverte soulève parfois de difficiles problèmes d'ordre étiologique, thérapeutique ou pronostique (22), à une période où les signes révélateurs sont banals (acné, troubles des règles) et où la dynamique de l'ovaire peut gêner l'interprétation de l'échographie pelvienne (29).

Les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine de la génétique, de la biochimie (15) et de la physiologie des androgènes (24) (et de leur mécanisme de régulation et d'action), dans l'analyse échographique des modifications anatomiques de l'ovaire en période pubertaire permettent de mieux aborder la physiopathologie des hyperandrogénies de l'adolescente et assurent une approche diagnostique plus fiable, donc une démarche thérapeutique ciblée. Eu égard aux complications gynécologiques autant que métaboliques et cardio-vasculaires (à plus long terme), une prise en charge active mais pertinente s'impose (8).

1. Unité d'Endocrinologie Gynécologie Pédiatrique – Service de Pédiatrie I – Hôpital Arnaud de Villeneuve – CHU Montpellier

2. Service d'Hormonologie (Développement et Reproduction) et INSERM U.540, Hormones et Cancer – Hôpital Lapeyronie – CHU Montpellier

Certes, l'hyperandrogénie de l'adolescente est parfois transitoire, expression d'un défaut de maturation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien dans les premières années qui suivent la ménarche (24). Exceptionnellement, l'hyperandrogénie est révélatrice d'une tumeur sécrétant des androgènes. En fait, ce sont les hyperandrogénies fonctionnelles qui prédominent à l'adolescence (1).

Avant d'aborder la stratégie diagnostique et thérapeutique, nous rappellerons les particularités biologiques et échographiques de la période péri-pubertaire, nous définirons les différentes expressions cliniques des hyperandrogénies, puis nous aborderons les principales formes cliniques rencontrées en pratique quotidienne.

I. LES ANDROGÈNES EN PÉRIODE PÉRI-PUBERTAIRE

Les origines endocriniennes multiples des androgènes chez la femme, leur interconversion périphérique, l'existence de précurseurs inactifs transformés en androgènes par certains tissus conduisent à un profil hormonal complexe, variable au cours de la maturation pubertaire puis du cycle menstruel.

Schématiquement, les androgènes : testostérone (T), $\Delta 4$ androstènedione ($\Delta 4$), proviennent chez la femme d'une sécrétion ovarienne pour 25 %, d'une sécrétion surrénalienne pour 25 %. Près de la moitié de la production d'androgènes relève d'une conversion périphérique (foie, tissus adipeux et cutané) des précurseurs ($\Delta 4$, DHAS, DHA). Le SDHA, quant à lui, est presque exclusivement d'origine surrénalienne (15).

Les mécanismes généraux de synthèse des androgènes sont identiques dans les ovaires et les glandes surrénales : les enzymes de la stéroïdogénèse dont les gènes ont été clonés et séquencés interviennent préférentiellement sur la voie $\Delta 4$ pour l'ovaire et la voie $\Delta 5$ pour les surrénales.

Les androgènes ovariens sont synthétisés par les cellules de la thèque interne, alors que les androgènes surrénaux sont produits par la zone réticulée principalement. La sécrétion d'androgènes est régulée, chez la femme, par la LH et l'ACTH mais, dans la mesure où les androgènes ne sont que des précurseurs de l'estradiol pour l'ovaire, ils n'exercent pas, à concentration

normale, de rétro-contrôle négatif. Chez la fillette, l'adrénarchie est caractérisée par une production importante d'androgènes surrénaliens (DHA et surtout DHA-S) qui triple entre 8 et 10 ans.

La production d'androgènes par l'ovaire contribue de façon significative à la nette augmentation des androgènes circulants (T, $\Delta 4$) observée en cours de puberté. Ainsi, la T plasmatique passe de 0,1 ng/ml en pré-puberté à 0,4 ng/ml au stade P3-P4. Dans la mesure où la sécrétion de TEBG connaît un profil inverse (de 3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ à P1, à 1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ à P3-P4), il en résulte une *hyperandrogénie relative* qui se corrigera en fin de puberté (24).

Au total, seul le DHAS plasmatique reflète fidèlement la production surrénalienne d'androgènes, la testostérone et la $\Delta 4$ plasmatique connaissent une origine mixte. La testostérone est l'androgène circulant le plus important quantitativement et qualitativement : seule, sa forme libre (non liée à la TEBG) est biologiquement active, c'est-à-dire capable de pénétrer dans les cellules cibles et d'être réduite en dihydrotestostérone (DHT) sous l'action de la 5α -réductase au niveau des cellules cibles (follicules pileux, glandes sébacées, peau).

Le 5α - 3α androstanediol, métabolite de la DHT, est considéré comme un marqueur de l'utilisation des androgènes par les cellules cibles (follicules pileux notamment) (5).

Dans ces cellules cibles, c'est la DHT qui se lie principalement au récepteur des androgènes et assure la transmission du message. Une hyperexpression de ce récepteur pourrait, en théorie, rendre compte de certaines formes de réceptivité exagérée aux androgènes (15).

Par ailleurs, la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque s'inscrit, chez l'adolescente, dans un processus de maturation de l'ovaire dont l'expression finale est la mise en place d'un cycle ovulatoire. L'activité de la cellule thécale est soumise à une double régulation endocrine et paracrine. Schématiquement, la LH constitue le facteur central de régulation de la synthèse des androgènes par activation enzymatique de la stéroïdogénèse. L'action de LH est renforcée par le système IGF-IGF BP intra-ovarien (17). Les estrogènes, pour leur part, freinent la biosynthèse d'androgènes dans la thèque. Les androgènes produits par la thèque sont principalement utilisés comme substrats par la granulosa qui, grâce à l'action stimulante de FSH, les convertit en estrogènes.

Ils sont par ailleurs impliqués dans l'atrésie folliculaire. Les follicules atrétiques sont riches en androgènes : on voit donc se constituer un cercle vicieux : androgènes \rightarrow atrésie folliculaire

—> hyperandrogénie. En l'absence d'un feed-back négatif, on considère que l'ovaire répond à une stimulation exagérée en LH par un mécanisme de régulation qui s'observe au niveau de l'activité du cytochrome P450 c17.

On conçoit, dès lors, que tout excès (absolu ou relatif) de stimulation de la cellule thécale par la LH ou, inversement, toute insuffisance d'aromatisation des androgènes ovariens par anomalie qualitative ou quantitative de la sécrétion de FSH puisse générer une hyperandrogénie en période pubertaire. Il en résulte, à l'échographie pelvienne, des images d'ovaires multifolliculaires qui peuvent en imposer pour des stigmates d'ovaires polykystiques. En fait, l'analyse simple permet de préciser que les follicules sont répartis sans ordre au sein de l'ovaire et que le stroma n'est pas hypertrophié. Cet aspect d'ovaire multifolliculaire, dont on sait maintenant qu'il est habituellement transitoire, pose néanmoins un certain nombre de problèmes d'interprétation. De plus, une adrénarchie exagérée (avec augmentation de la concentration de DHAS), l'*hyper-insulinisme relatif* à la puberté, l'*augmentation de l'IGF1 lors du pic de croissance* sont autant de facteurs qui concourent au développement d'une *hyperandrogénie « physiologique »* péripubertaire (24).

Cette hyperandrogénie « physiologique » sera, dans la grande majorité des cas, transitoire. Elle est contemporaine de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien qui se met en place dans les 2 ans qui suivent la ménarche.

Sa persistance, au-delà de l'âge de 15 ans, impose une investigation clinique, biologique et échographique ; il est clairement établi (1) que c'est au cours de l'adolescence que se constituent le profil androgénique de la femme et sa fertilité ultérieure.

2. EXPRESSION CLINIQUE DES HYPERANDROGÉNIES DE L'ADOLESCENTE

Les manifestations de l'hyperandrogénie sont la conséquence :

- d'une production excessive d'androgènes sécrétés par l'ovaire, et/ou la surrénale ;
- d'une production périphérique exagérée d'androgènes (obésité) ;

HYPÉRANDROGÉNIES DE L'ADOLESCENTE

– d'une transformation périphérique d'androgènes et/ou d'une production exagérée de DHT par les cellules cibles.

Si l'on exclut le pseudo-hermaphrodisme féminin et la pseudo-puberté précoce hétéro-sexuelle (très rares), les circonstances révélatrices d'une hyperandrogénie de l'adolescente sont d'ordre : dermatologique, gynécologique, endocrinien, métabolique, radiologique.

– **dermatologique** : acné, hirsutisme, exceptionnellement alopecie (20).

L'acné : volontiers inflammatoire, souvent sévère, sa fréquence est à l'origine d'une méconnaissance de l'hyperandrogénie sous-jacente. En faveur d'une hyperandrogénie plaide la topographie « masculine » de l'acné : menton, cou, thorax, son association éventuelle à un hirsutisme et surtout son apparition précoce, avant même le démarrage pubertaire.

L'hirsutisme (3) : siège au niveau du visage, du thorax, de l'abdomen et surtout au niveau des faces internes et postérieures des cuisses. Son mode d'installation permet une orientation diagnostique (5) :

– récent et explosif, il relève d'une hyperandrogénie tumorale, rarissime ;

– ancien et important, il évoque une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase, à révélation secondaire ou tardive ;

– associé à des troubles du cycle, il fait penser à un syndrome des ovaires polykystiques ;

– isolé et progressif, il évoque une hyperréceptivité périphérique aux androgènes.

Son importance doit être évaluée par le score de Ferriman.

– **gynécologique** : oligo-spanioménorrhée, aménorrhée, métrorragies.

L'oligo-spanioménorrhée qui persiste au-delà de 2-3 ans après la ménarche est souvent révélatrice d'une hyperandrogénie de l'adolescente qu'il faut rechercher de principe.

Les méno-métrorragies, si fréquentes à cette période, sont parfois associées à une hyperandrogénie de l'adolescente.

– **endocrinien** : développement des masses musculaires, rauçité de la voix.

Les signes de virilisation sont plus rarement rencontrés : hypertrophie du clitoris, développement des masses musculaires, raucité de la voix, calvitie. Ils orientent volontiers vers une forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales.

– **métabolique** : obésité, hyperinsulinisme.

L'obésité, souvent grave et résistante à toute prise en charge, associée ou non à un hyperinsulinisme, représente un signe d'appel fréquent de l'hyperandrogénie de l'adolescente.

– **radiologique** : kystes de l'ovaire.

L'augmentation du volume des ovaires ne constitue pas toujours un signe évocateur, de même que la présence d'un aspect multifolliculaire contemporain du début de la puberté. En revanche, la présence de microkystes en périphérie associés à un stroma-ovarien hypertrophié doit faire évoquer un syndrome des ovaires polykystiques, a fortiori s'il existe une hyperandrogénie clinique.

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE D'UNE HYPERANDROGÉNIE DE L'ADOLESCENTE

L'hyperandrogénie de l'adolescente relève, dans la plupart des cas, d'une production exagérée d'androgènes par l'ovaire, la surrénale et plus rarement d'une conversion périphérique excessive. Il s'agit habituellement d'une hyperandrogénie fonctionnelle ; les causes tumorales sont plus rares.

A. Les hyperandrogénies surrénaliennes

A.1 L'adrénarchie exagérée (13)

L'expression clinique est banale (acné, hirsutisme). L'investigation biologique révèle une réponse explosive de $\Delta 4$, excessive de la 17 OH progestérone, de la 17 OH pregnénolone, du DHAS à l'ACTH. L'hypothèse d'un bloc partiel en 3β HSD n'est plus de mise. Cette hyperactivité de la voie $\Delta 5$ dans la surrénale est associée, chez la moitié des adolescentes, à une synthèse exagérée de la voie $\Delta 4$. Dans tous les cas, l'adrénarchie exagérée pourrait être

due à une anomalie de régulation de l'activité de cytochrome P450 c 17, en association ou non à une hyperplasie de la zone réticulée de la surrénale. Bien que les troubles du cycle ne soient pas fréquents dans cette situation, l'adrénarche exagérée pourrait représenter un facteur de risque de développement d'un SOPK ultérieur (11).

A.2 Les hyperplasies surrénaliennes par déficit non classique de la biosynthèse séroïdienne

Elles représentent la seconde cause des hyperandrogénies de l'adolescente après le SOPK.

Les déficits enzymatiques de révélation pubertaire sont représentés essentiellement par le bloc en 21 hydroxylase, les autres blocs en 11 β hydroxylase et 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase sont rarissimes.

– bloc en 21 OH à révélation tardive : classiquement, il se traduit par un hirsutisme associé ou non à des troubles des règles. Les autres signes d'imprégnation androgénique sont plus rares. Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la 17 OH progestérone de base le matin, supérieur à 5 ng/ml ou après un test au Synacthène (réponse supérieure à 10 ng/ml). En réalité, la fréquence de ces formes non classiques de bloc en 21 OH parmi les hyperandrogénies de l'adolescente a été surévaluée : on considère actuellement qu'elles représentent 6 à 8 % des cas d'hyperandrogénie de l'adolescente.

– bloc en 11 β OH : il est exceptionnel, responsable d'une hyperandrogénie pubertaire. Son expression clinique n'est pas spécifique : tout au plus, une tension artérielle un peu élevée justifiera un dosage du composé S à l'état basal et sous Synacthène : une élévation importante signe le bloc en 11 β OH.

– bloc en 3 β HSD : sa responsabilité dans l'hirsutisme de l'adolescente est plus rare qu'on ne l'a suggéré. Le diagnostic repose sur l'élévation du DHAS à l'état de base et sous stimulation par le Synacthène. Les formes tardives de ce bloc ne semblent pas relever d'une anomalie du gène de la 3 β HSD, si bien qu'actuellement leur existence même est remise en question !

A.3 Anomalies du cortisol

Le syndrome de Cushing doit être évoqué devant une obésité importante avec répartition facio-tronculaire des graisses, l'existence de vergetures, une érythrose des joues, associées à un hirsutisme. Son dépistage repose sur l'élévation du cortisol

libre urinaire. Il s'agit d'une cause très rare d'hyperandrogénie pubertaire.

Les syndromes de résistance au cortisol sont exceptionnellement responsables d'une hyperandrogénie.

A.4 Hyperprolactinémie

Elle s'accompagne d'acné, d'hirsutisme et d'ovaires polykystiques. Sur le plan biologique, elle est associée à une production exagérée de DHAS et à une augmentation de la testostérone libre. L'hyperandrogénie est freinable par la dexaméthasone.

B. Hyperandrogénies ovariennes fonctionnelles

L'hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle reconnaît plusieurs facteurs déterminants, souvent interdépendants tels que : l'atrésie folliculaire, la production excessive d'androgènes extra-ovariens, une dysrégulation de la stéroïdogénèse, une insulino-résistance et/ou une hyperproduction de LH. La conséquence ultime en est l'augmentation des androgènes intra-ovariens : le prototype de l'hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle est représentée par le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPK).

Pendant des années, le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) a eu la réputation, en France, d'être rare sinon exceptionnel chez l'adolescente, alors qu'il représentait dans les pays anglo-saxons la principale étiologie des hyperandrogénies péri-pubertaires (10, 16, 21).

Ce paradoxe était révélateur des incertitudes sur les limites de ce syndrome.

Une meilleure analyse des troubles du cycle péri-pubertaires, des particularités hormonales de cette période de transition et enfin des caractéristiques morphologiques de l'ovaire a permis de définir les limites entre l'hyperandrogénie physiologique transitoire péri-pubertaire et l'authentique SOPK (28) dont la sanction thérapeutique est impérative (23).

B.1 Définition du SOPK de l'adolescente

Bien que sa définition ne soit pas encore consensuelle (4, 91, 21), nous considérons pour notre part que le diagnostic de SOPK devrait être porté, en période péri-pubertaire, devant une symptomatologie clinique, biologique et échographique caractéristique (28).

HYPÉRANDROGÉNIES DE L'ADOLESCENTE

Dans la mesure où le diagnostic de certitude impose une sanction thérapeutique de plusieurs années, il devra associer deux signes cliniques + deux signes biologiques + deux signes échographiques.

Signes cliniques :

- acné sévère ;
- hirsutisme ;
- spanioménorrhée ;
- aménorrhée ;
- obésité (abdominale) ;
- acanthosis nigricans.

Signes biologiques :

- augmentation de la testostérone plasmatique ;
- augmentation de la testostérone libre plasmatique ;
- diminution de la SHBG ;
- augmentation du rapport LH/FSH ≥ 2 ;
- augmentation du pic de LH après test au LHRH ;
- hyperinsulisme.

Signes échographiques :

- augmentation de la surface ovarienne $> 6 \text{ cm}^2$;
- présence de ≥ 6 microkystes répartis en périphérie (diamètre $< 6 \text{ mm}$) ;
- augmentation du stroma ovarien.

De 1990 à 2003, nous avons pris en charge 151 adolescentes qui consultaient pour une hyperandrogénie sévère. 10 % d'entre elles présentaient un hirsutisme idiopathique, 18 % une hyperandrogénie transitoire, 2 % une forme tardive de bloc en 21 hydroxylase.

Pour un tiers de ces adolescentes ($n = 46$), il s'agissait de SOPK, eu égard aux critères cliniques, biologiques et échographiques définis précédemment.

Chez 41 d'entre elles, la symptomatologie d'appel s'était constituée après la ménarche ($M + 2$). Pour les 5 autres, il s'agissait au contraire de formes préménarchales de SOPK.

B.2 SOPK post-ménarchal ($n = 41$)

Il apparaît que l'hirsutisme représente le signal d'appel le plus fréquent, associé ou non à une acné sévère. L'importance de cet hirsutisme est authentifiée par un score de Ferriman toujours supérieur à 9.

La spanioménorrhée (cycles longs, irréguliers), deux années après la ménarche, représente le deuxième élément clinique

caractéristique, même s'il était volontiers occulté. L'obésité enfin constitue un signe quasi constant dans notre série.

L'analyse des antécédents personnels de ces adolescentes est riche d'enseignement : 6 d'entre elles étaient suivies dans le service pour évaluation de la récupération de la fonction gonadotrope après traitement par analogue du LHRH pour une puberté précoce antérieure (26). De plus, pour 12 d'entre elles, l'âge de la ménarche est anormalement précoce. Si l'on considère que l'âge moyen des premières règles est en France de 12,6 ans, il est vraisemblable que ces 12 adolescentes ont présenté une précocité sexuelle, sans prise en charge médicale.

Par ailleurs, 4 d'entre elles ont affirmé avoir noté un développement précoce de la pilosité pubienne (*premature pubarche*).

La recherche d'antécédents familiaux apporte des solides arguments en faveur d'une origine génétique du SOPK : dans 30 % des cas, il existait un tableau d'hyperandrogénie sévère chez la mère, dans 18 % des cas, chez la sœur ou la cousine de premier degré.

Le bilan hormonal de base réalisé chez les 41 adolescentes porteuses d'un SOPK confirme l'importance de l'hypertestostéronémie chez la plupart d'entre-elles : nous observons des valeurs de testostérone plasmatique supérieures à 60 ng/100ml (limite supérieure de la normale, femme adulte) avec des taux extrêmes à 130 ng/100ml, sans étiologie tumorale connue. Les autres androgènes plasmatiques sont également élevés dans la moitié des cas.

Quant à l'hyperestrogénie observée chez ces adolescentes obèses, elle peut parfois atteindre des valeurs singulièrement préoccupantes (pour certains tissus cibles).

L'analyse des valeurs de la LH basale permet de noter des valeurs élevées (supérieures à 7 mU/ml) dans près de la moitié des observations. Plus intéressante est l'existence d'un rapport LH/FSH supérieur à 2 dans la quasi-totalité des investigations. Enfin, chez toutes les adolescentes étudiées, la réserve en LH est dramatiquement importante : dans certains cas, le pic de LH culmine à 3 400 mU/ml ! ces valeurs étant 20 à 40 fois supérieures à la réponse normale.

L'échographie pelvienne a toujours révélé l'existence de microkystes répartis en périphérie de l'ovaire. À trois exceptions près, la surface ovarienne était supérieure ou égale à 6 cm².

En matière de prise en charge thérapeutique, nous avons été contraints, devant le jeune âge de ces adolescentes, de proposer un traitement par progestatifs seulement dans les formes modérées. Dans la majorité des cas, nous avons dû préférer l'acétate

de cyprotérone, utilisé conjointement avec des estrogènes selon un schéma comparable à celui proposé pour les jeunes femmes.

B.3 SOPK pré-ménarchal

Durant ces derniers mois (27), nous avons pris en charge cinq fillettes âgées de 10 à 13 ans, qui consultaient pour une hyperandrogénie sévère (acné comédo-kystique, hirsutisme FG supérieur à 9).

Il est intéressant de noter qu'elles présentaient une avance de la maturation osseuse et une taille proche de leur taille cible. L'une d'elles était obèse (BMI = 29).

Les principales investigations hormonales ont révélé des taux de testostérone plasmatique significativement élevés, voire franchement anormaux, un rapport LH/FSH est toujours supérieur ou égal à 2 et un pic de LH au cours du test au LHRH est dramatiquement élevé 4 fois sur 5.

À l'échographie pelvienne, nous avons observé dans tous les cas la présence de microkystes périphériques au sein d'ovaires de gros volume.

Le volume utérin correspondait à une forte imprégnation estrogénique dans tous les cas (longueur utérine = 74 mm, (46, 70, 55, 64). Ces cinq très jeunes adolescentes présentent à l'évidence une hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle. Cette hyperandrogénie s'inscrit dans un contexte d'avance pubertaire dans les cinq cas, comme en attestent le développement mammaire et la pilosité pubienne (par rapport à l'âge chronologique), l'avance staturale (par rapport à la taille cible), l'exagération de la maturation osseuse, et le développement du volume utérin post-pubère.

L'existence d'une obésité modérée chez ces cinq adolescentes, sans hyperinsulinisme, est à souligner. Compte tenu de leur développement pubertaire, du niveau d'imprégnation hormonale et du degré de maturation (osseuse), on peut considérer que ces cinq jeunes adolescentes présentent une aménorrhée primaire associée à un authentique SOPK.

Cette hyperandrogénie ovarienne relève d'une production exagérée de LH, secondaire à une augmentation de l'amplitude des pulses de LH primitive (?) ou dépendant d'un défaut chronique de feed-back négatif par la progestérone.

Dans ces conditions, un traitement par progestatifs devrait ralentir l'effet de l'hyperproduction de LH sur les cellules de la granulosa, sur leur activité aromatasase, ainsi que sur l'hyperandrogénie intra-ovarienne responsable du trouble de la maturation folliculaire.

Ce traitement a, en effet, conduit pour quatre adolescentes à l'apparition de la ménarche, sans rétrocession des signes cliniques d'hyperandrogénie. La mise en route du traitement spécifique du SOPK de l'adolescente (anti-androgènes et estrogènes) a cependant dû être mise en place ultérieurement.

L'analyse de cette série homogène de 46 adolescentes (41 + 5) porteuse d'un SOPK suscite un certain nombre de commentaires :

1. Il existe incontestablement une transmission dominante du SOPK, comme en témoigne le nombre élevé de couples mère-fille présentant un SOPK. En dépit d'espoirs récents, l'existence d'un gène responsable associé au SOPK reste hypothétique.

Cette notion génétique impose en revanche un dépistage *précoce* des hyperandrogénies péri-pubertaires dans les familles « à risque ».

2. La précession d'une pubarche précoce peut-elle être considérée comme fortuite ? Si l'interrogatoire de jeunes femmes porteuses de SOPK ne fait pas apparaître avec certitude la précession d'une pubarche précoce, les travaux d'Ibanez (11) montrent clairement qu'un tiers des fillettes avec *premature pubarche* va développer à l'adolescence une hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle, associée à un hyperinsulisme (12). Dans ce cas, une dysrégulation de la sécrétion d'androgènes surrénaliens et ovariens rendrait compte de ce schéma évolutif.

Quoi qu'il en soit, une surveillance péri-pubertaire de ces adolescentes paraît justifiée, a fortiori s'il s'agit de population du pourtour méditerranéen.

3. La précession d'une puberté précoce constitue-t-elle un facteur de risque de développement d'un SOPK péri-pubertaire ? Là encore, l'étude rétrospective de plusieurs séries de SOPK adulte ne fait pas apparaître cette inter-relation avec certitude. En revanche, de nombreuses équipes pédiatriques ont attiré l'attention sur le risque non négligeable de voir se constituer un SOPK chez des adolescentes préalablement traitées par analogue du LHRH pour puberté précoce centrale (18, 26).

À Montpellier, une étude prospective de dépistage du SOPK chez ces adolescentes montre que parmi 16 adolescentes qui ont récupéré leur fonction gonadotrope après arrêt du traitement par analogue de LHRH, quatre présentent un SOPK et cinq une hyperandrogénie transitoire.

Association fortuite ou relation de cause à effet ? D'autres expertises nationales ou internationales sont nécessaires pour répondre à cette question importante. Elle justifie néanmoins une *surveillance péri-pubertaire* de toutes les fillettes traitées pour puberté précoce centrale.

4. L'existence d'une hyperandrogénie précoce (11-13 ans), pré-ménarchale, impose une investigation hormonale et une prise en charge thérapeutique (19).

Si l'aménorrhée primitive représente, dans toutes les séries, un signe d'appel du SOPK de l'adolescente, elle survient habituellement à un âge plus avancé (supérieur à 1 DS de l'âge moyen de la ménarche en France, c'est-à-dire 13,6 ans).

Comme nous le montrons ici, une hyperandrogénie précoce, pré-ménarchale peut inaugurer un SOPK. Il importe donc d'en faire la preuve rapidement et de proposer un traitement adéquat.

5. L'insulino-résistance péri-pubertaire est-elle exagérée chez les adolescentes avec SOPK ?

Pour notre série, le bilan métabolique s'est limité à une évaluation couplée de la glycémie et de l'insulinémie à jeun. Un hyperinsulinisme n'a été mis en évidence que dans un nombre modeste d'observations.

En revanche, un travail très récent (14) met l'accent sur les anomalies métaboliques précoces observées au cours du SOPK péri-pubertaire : chez les jeunes adolescentes avec SOPK, l'insulinémie à jeun est deux fois supérieure à celle des témoins et le rapport glycémie/insulinémie est plus bas.

Au décours du clamp hyperinsulinémique/euglycémique, la sensibilité à l'insuline est plus faible chez les adolescentes avec SOPK. Pendant le clamp hyperglycémique, la sécrétion d'insuline est significativement plus élevée chez les SOPK. Pour ces auteurs, la réduction de la sensibilité périphérique à l'insuline, l'insulino-résistance hépatique et l'hyperinsulinisme compensatoire représentent un facteur de risque de développement du diabète de type 2 et justifient une prise en charge active et précoce des *troubles métaboliques* associés au SOPK péri-pubertaire (6).

Au total, il existe, sans conteste, plusieurs particularités du SOPK péri-pubertaire :

- 1 - son origine génétique et familiale ;
- 2 - son développement potentiel après *premature pubarche* ;
- 3 - l'éventuelle précession d'une précocité sexuelle ;

4 - son expression possible avant la ménarche ;

5 - son association fréquente à une insulino-résistance précoce.

Ces particularités méritent d'être soulignées pour faciliter un dépistage précoce, une prise en charge coordonnée entre les pédiatres endocrinologues, les endocrinologues et les gynécologues.

C. Hyperproduction périphérique d'androgènes

C.1 Obésité

Le tissu adipeux, faut-il le rappeler, est une glande endocrine capable, notamment, de synthétiser des androgènes forts (testostérone) à partir de précurseurs ($\Delta 4$ androstènedione) et des estrogènes grâce à l'activité aromatasase qui convertit la testostérone en estradiol.

On sait par ailleurs que l'augmentation de la masse grasse survient particulièrement chez l'adolescente au cours de la puberté, et qu'il existe une relation directe entre ces activités enzymatiques (17β HSD et AROM) et la masse grasse en général, et le type de répartition des graisses en particulier. Ainsi, les modifications hormonales qui accompagnent l'obésité de l'adolescente sont caractérisées à la fois par une élévation des androgènes (plus importante au cours de l'obésité abdominale, androïde), des estrogènes et par une réduction de la SHBG (inversement proportionnelle au poids), qui entraîne une bio-disponibilité des androgènes plus importante (\uparrow testotérone libre). Les conséquences métaboliques principales (résistance à l'insuline, hyperinsulisme, hypercorticisme) contribuent au renforcement de la production d'androgènes, notamment. Quelques publications récentes rapportent ainsi que la production d'androgènes est augmentée de 50 % chez la jeune fille obèse (pour la testostérone, 420 vs 278 $\mu\text{g/j}$) et en particulier pour les obésités abdominales (575 vs 344 $\mu\text{g/j}$).

C'est surtout la réduction de l'index de testostérone libre après un amaigrissement de 15 kg, chez les adolescentes qui présentent une obésité abdominale, qui constitue le message essentiel.

Plusieurs facteurs sont responsables d'une hyperandrogénie chez la jeune fille obèse : production de testostérone par le tissu adipeux, à partir de précurseurs, hyper-estrogénie génératrice d'une sécrétion accrue de FSH-LH ; insulino-résistance, réduction de la TEBG responsable d'un taux de testostérone libre plus important.

C'est dire pourquoi l'hyperandrogénie de l'adolescente obèse, qui comporte les mêmes risques métaboliques, cardio-vasculaires, gynécologiques à moyen terme, mérite une prise en charge hygiéno-diététique active !

C.2 Hirsutisme idiopathique (HI)

C.2.1 Définition

L'absence de définition consensuelle a donné lieu à une certaine confusion, à des résultats contradictoires dans la littérature et, mieux, fait douter de sa réalité clinique ! Que le terme soit adéquat ou non (7), l'HI de l'adolescente doit être un diagnostic d'exclusion puisque, par définition, il est isolé. Le cycle est régulier et ovulatoire et il n'existe pas d'hyperandrogénie biologique. En réalité, un cycle normal n'exclut pas un syndrome des ovaires micropolykystiques ni une forme tardive de bloc en 21-Hydroxylase (20).

C.2.2 Diagnostic

D'un point de vue clinique, l'HI de l'adolescente s'installe en période péri-pubertaire et s'aggrave progressivement (25). Il prédomine au niveau du visage (lèvre supérieure, favoris, cou), de la face interne des cuisses. L'HI est volontiers associé à une hyper-séborrhée. Par contre, les cycles sont réguliers. À l'interrogatoire, il est fréquent de retrouver l'existence d'un hirsutisme chez la mère ou dans les antécédents de la famille, qui est volontiers originaire du pourtour du bassin méditerranéen. L'exploration biologique de tout hirsutisme de l'adolescente doit comporter un dosage de la testostérone (T) plasmatique (T totale et/ou libre), un dosage de sulfate de DHA. En fonction de l'orientation clinique, le dosage de la 17OH Progestérone plasmatique pourra être demandé.

Ne serait-ce que pour conforter le caractère idiopathique de cet hirsutisme, nous réalisons systématiquement une échographie pelvienne, qui s'avère normale pour l'âge habituellement.

C.2.3 Fréquence

La prévalence de l'HI de l'adolescente est difficile à établir. Chez la jeune femme, Bernasconi, sur une série de 226 hirsutismes, fait état de 55 % d'HI. Carmina ne retrouve que 5,6 % d'HI dans une série impressionnante de 568 jeunes femmes porteuses d'un hirsutisme. Azziz évalue quant à lui la

fréquence de l'HI à 12 %. Dans notre expérience, la fréquence de l'HI est de 13 %.

C.2.4 Physiopathologie

L'existence de formes familiales d'HI de l'adolescente, la présence chez le frère de ces patientes d'acné, d'alopécie, ont fait suggérer l'existence d'une anomalie génétique de la sensibilité périphérique aux androgènes. Cette hypothèse fut confortée par l'association de l'HI à des taux de production élevés de 5α - 3α androstanediol, métabolite principal de la dihydrotestostérone (DHT). La détermination, par de nombreux groupes, d'une activité 5α réductase cutanée anormalement élevée a généré le concept d'hyperutilisation périphérique des androgènes, caractéristique de l'HI.

Si l'on considère le mécanisme d'action des androgènes au niveau d'une cellule cible (le follicule pileux en l'occurrence), il apparaît systématiquement que le message androgène peut être amplifié :

- par une activité 5α réductase exagérée (25) ;
- par une augmentation du nombre et de l'affinité des récepteurs des androgènes ;
- par la présence de récepteurs en concentration normale mais anormalement actifs (30).

Dans notre analyse biochimique de l'HI de l'adolescente, nous avons observé une augmentation significative de l'élimination urinaire du 5α - 3α androstanediol.

L'étude de la réceptivité aux androgènes de fibroblastes cutanés pubiens n'a pas révélé d'anomalie qualitative ou quantitative du récepteur des androgènes. Il reste à rechercher l'existence d'un récepteur constitutionnellement actif...

En fait, le travail récent du groupe de G. Chrousos plaiderait plutôt en faveur de cette hypothèse (30).

Il faut rappeler que le gène du récepteur des androgènes comporte plusieurs polymorphismes, dont le polymorphisme CAG de l'exon 1 : il correspond à la présence d'un motif répétitif de triplets CAG, de longueur variant de 11 à 35 avec une moyenne de 21 plus ou moins 3 CAG.

L'exon 1, et plus particulièrement le nombre de triplets CAG, sont par ailleurs impliqués dans l'activation de la transcription des gènes androgènes-dépendants ; il existe en effet une corrélation inverse entre le nombre de CAG et le niveau de la trans-activation *in vitro* : plus le nombre de CAG est faible, plus la

transcription de gènes androgéno-régulés est importante. D'où l'idée de ce groupe de rechercher une réduction du nombre de CAG au cours de l'hirsutisme idiopathique.

La première démarche du travail de G. Chrousos alla dans ce sens, mais le nombre de CAG dans le groupe d'hirsutisme ne différait pas de celui du groupe contrôle (13,6 plus ou moins 0,6 vs 13,9 plus ou moins 0,6).

Or le gène de récepteur androgène est porté par le chromosome X et, chez la femme, l'un des deux X est inactivé. Cette inactivation peut être évaluée par le niveau de méthylation. En digérant les deux fragments CAG par une enzyme Hpa II qui ne coupe que les sites hypo-méthyles, c'est-à-dire soumis à l'inactivation de l'X, les auteurs observent que chez les femmes avec HI, l'allèle le plus court est le moins méthylé. C'est donc l'X qui contient le fragment CAG le plus court qui échappe à l'inactivation et qui est responsable d'une activité transcriptionnelle plus importante, responsable, vraisemblablement, de l'HI. Bien que ce travail puisse être considéré encore comme préliminaire et souffre de quelques critiques, il contribue à authentifier l'existence d'un récepteur des androgènes hyperactif au cours de l'HI.

C.2.5 Traitement

Il est indispensable de prendre en charge ces adolescentes, à cette période critique où la seule affirmation de l'absence d'anomalie endocrinienne ne saurait compenser le mal-être qui les envahit.

Dans la majorité des cas, l'épilation initiale doit être relayée par un traitement médical reposant sur la prescription d'anti-androgènes (23) seuls ou associés à une estrogénothérapie, pendant au moins six mois.

Le traitement doit être maintenu si la croissance pileuse n'est pas parfaitement freinée.

C.2.6 Conclusion

L'HI de l'adolescente représente, selon les groupes, 5 à 15% des hyperandrogénies de l'adolescente. Il reste un diagnostic d'exclusion et son expression prédomine chez les jeunes filles originaires du pourtour méditerranéen. Si son traitement est bien codifié, l'avenir à plus long terme de cette hyper-réceptivité aux androgènes reste méconnu.

D. Hyperandrogénies tumorales

D.1 Les tumeurs virilisantes de l'ovaire

Elles constituent une cause très rare d'hyperandrogénie de l'adolescente ; il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes. Elles se différencient de l'hyperthécose, lésion pseudo-tumorale touchant les deux ovaires. Le diagnostic repose sur l'élévation considérable des androgènes, surtout $\Delta 4$ et sur les données de l'imagerie.

D.2 Les tumeurs virilisantes de la surrénale

Elles sont rarissimes et sont suspectées devant des valeurs très élevées de DHA et DHAS.

E. Hyperandrogénies transitoires

Un nombre non négligeable d'authentiques hyperandrogénies cliniques et biologiques de l'adolescente sont transitoires et réversibles, soit spontanément, soit au décours d'un traitement par progestatifs dans le but de régulariser une spanioménorrhée persistante.

Cette éventualité ne saurait être occultée, eu égard au risque de diagnostic erroné et de traitement intempestif.

4. CONDUITE À TENIR DEVANT UNE HYPERANDROGÉNIE DE L'ADOLESCENTE

A. L'étape clinique

Certaines situations cliniques sont évocatrices d'une hyperandrogénie :

- hirsutisme ;
- acné précoce, résistant au traitement ;
- spanioménorrhée persistante ;
- obésité importante, de type abdominal.

Dans d'autres cas, il faudra rechercher :

- des manifestations caractéristiques d'un hyperinsulinisme ;
- une galactorrhée.

HYPERANDROGÉNIES DE L'ADOLESCENTE

L'interrogatoire permet de noter :

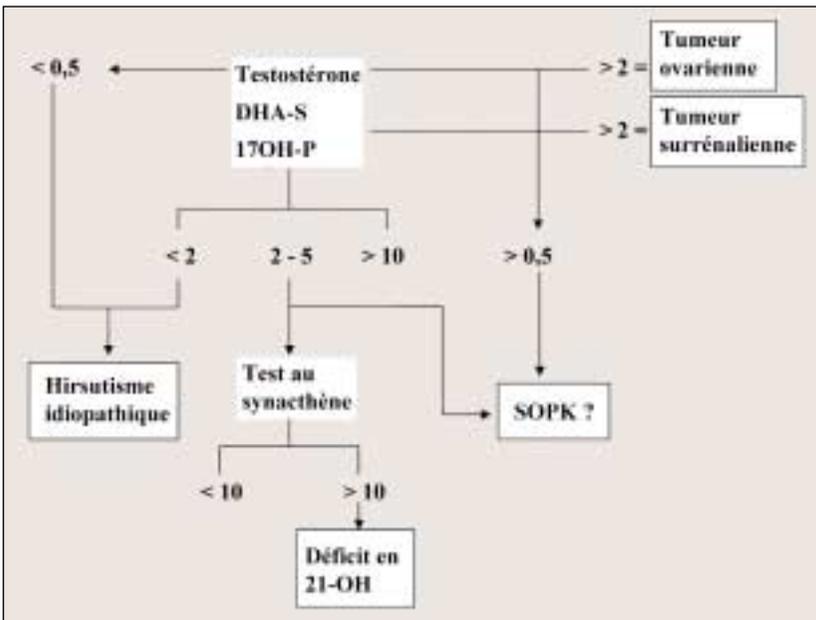
- l'âge de la puberté, ses modalités ;
- le profil évolutif de l'hyperandrogénie ;
- les antécédents familiaux d'hyperandrogénie : bloc enzymatique, hirsutisme idiopathique, troubles des règles.

B. Investigations paracliniques (Tableau I)

Au terme de l'étape clinique, deux éventualités sont à considérer :

- Il existe une orientation étiologique : les examens biologiques et morphologiques a minima vont confirmer le diagnostic :
 - un dosage de testostérone (+ DHAS) et de 17 OHP plasmatique sont suffisants ;
 - l'échographie pelvienne est utile mais non indispensable.
- Il n'y a pas d'orientation étiologique : le bilan hormonal de base et après exploration dynamique est indispensable, assorti d'une échographie pelvienne et/ou d'explorations plus ciblées.

Tableau I Explorations paracliniques des hyperandrogénies de l'adolescence



D'une façon générale, devant toute hyperandrogénie de l'adolescente, le bilan d'orientation peut se limiter, en première intention, aux dosages de la testostérone, du S-DHA et de la 17 OH progestérone plasmatique. Nous y associons systématiquement celui de la LH basale. Ces dosages doivent être réalisés le matin, en première partie du cycle : en cas d'aménorrhée ou de spanioménorrhée, les règles sont déclenchées par l'administration de progestatifs pendant 7 jours.

Deux situations extrêmes sont alors observées :

- le bilan de base est normal : on évoque un hirsutisme idiopathique et le dosage élevé du 5α - 3α androstenediol traduit une consommation cutanée exagérée des androgènes ;
- à l'inverse, si la testostérone est $>$ à 2 ng/ml, on suspecte une hyperandrogénie tumorale et, en fonction de l'augmentation des autres androgènes, on évoque une tumeur de la surrénale ou de l'ovaire.

Dans la majorité des cas, le bilan de base ne montre qu'une élévation modérée des androgènes : testostérone $>$ 0,7 ng/ml, S-DHA $>$ 2 μ g/ml, 17OH progestérone entre 2 et 5 ng/ml. L'investigation dynamique prend alors tout son intérêt.

Le test au Synacthène permettra de retenir le diagnostic de bloc tardif en 21OH si la 17OH progestérone s'élève au-dessus de 10 ng/ml. Il aidera également au diagnostic (plus rare) des autres blocs enzymatiques.

Dans notre expérience, le test au LHRH s'est révélé très utile pour conforter le diagnostic de SOPK : une réponse en LH supérieure à 30 mUI/ml (à T + 30 min du test au LHRH) constitue un argument de poids.

Pour certains, le test de freination rapide par la dexaméthasone représente la base de l'exploration d'une hyperandrogénie de l'adolescente : en fonction de la réponse du cortisol, un test de freination prolongée suivi d'un test à l'ACTH permet de préciser l'origine ovarienne ou surrénalienne de l'hyperandrogénie.

Enfin, le test de stimulation par un agoniste du LHRH permettrait d'affiner le diagnostic.

Que reste-t-il des autres données biologiques (Tableau II) ?

- le dosage de la $\Delta 4$ reflète la production d'androgènes par l'ovaire : c'est un paramètre intéressant qui peut être associé à celui de la testostérone ;
- le dosage de la TEBG est informatif ;

HYPERANDROGÉNIES DE L'ADOLESCENTE

Tableau II

Modifications hormonales dans les hyperandrogénies de l'adolescence

Affection	T	T libre	DHAS	$\Delta 4$	17OHP	3 α Diols	LH
Premature adrenarche			↑↑↑				
Adrenarche exagérée			↑↑↑	↑	↑		
Bloc tardif 21-OH	↑				↑↑↑	↑	
Hyperprolactinémie	↑		↑↑				
SOMPCK	↑	↑↑	↑	↑↑		↑↑	↑↑↑
Hirsutisme idiopathique		↑↑				↑↑↑	
Tumeur surrénalienne	↑		↑↑↑				
Tumeur ovarienne	↑↑↑			↑↑		↑↑	

– le dosage de la testostérone libre a été considéré par certains comme le marqueur de l'hyperandrogénie : il semble que cette affirmation soit quelque peu excessive ;

– le dosage de la DHT plasmatique n'offre qu'un intérêt limité.

En revanche, en fonction de l'orientation clinique et étiologique :

– le dosage du cortisol urinaire est indispensable pour porter le diagnostic d'hypercorticisme ;

– le dosage de la prolactine est nécessaire devant toute galactorrhée.

C. Indications thérapeutiques

Il faut considérer les traitements étiologiques et les traitements symptomatiques.

Traitements étiologiques

- du bloc tardif en 21-OH : la prescription de dexaméthasone (0,5 - 1 mg/j) est d'usage.

Certains préconisent l'utilisation d'anti-androgènes : acétate de cyprotérone.

- du SOPK :

- dans les formes a minima : un progestatif, non androgénique, 15 jours par mois ;

- dans les formes associant hirsutisme, obésité, spanioménonorrhée : le schéma de Kuttan modifié donne d'excellents résultats ; il associe :

- acétate de cyprotérone 50 mg : 20 jours/mois
et
- 17 β estradiol (gel/p.os) : 20 jours/mois simultanément
– les insulinosensibilisateurs n'ont pas l'AMM chez l'adolescente.

Traitement symptomatique

Il repose exclusivement sur l'utilisation d'acétate de cyprotérone (Androcur®) à la posologie de 50 à 100 mg/j (1 à 2 comprimés).

Le traitement cosmétique de l'hirsutisme est souvent nécessaire.

5. CONCLUSION

Les hyperandrogénies de l'adolescente sont fréquentes et imposent une attention particulière à une période où s'élabore l'image corporelle. Dans certains cas, il s'agit d'une simple variante de la normale ; dans d'autres, le diagnostic doit faire appel à des investigations biologiques et morphologiques modernes. Un diagnostic précis doit être assuré pour la mise en route d'un traitement spécifique capable de limiter les complications ultérieures sur l'endomètre, la glande mammaire et la fertilité.

Résumé

Les hyperandrogénies de l'adolescente sont fréquentes et soulèvent des problèmes d'ordre étiologique, physiopathologique, thérapeutique et pronostique parfois difficiles.

Une connaissance approfondie de la sécrétion des androgènes à la puberté, de leur régulation et de leur action permet d'identifier les causes des hyperandrogénies péripubertaires et d'analyser leurs différentes expressions cliniques de nature endocrinienne, gynécologique, dermatologique et métabolique. Le bilan biologique se limite à une évaluation des taux de testostérone, DHAS et 17OH progestérone de base, qui permettent d'orienter le diagnostic étiologique et justifient une investigation dynamique (test au Synacthène, Norten) dans les situations évocatrices de bloc en 21 hydroxylase. Parmi les principales causes d'hyperandrogénie de l'adolescente, le SOPK apparaît pour 1/3 des cas, l'hirsutisme idiopa-

HYPERANDROGÉNIES DE L'ADOLESCENTE

thique pour 15 %, l'hyperplasie pour 5 %. L'identification des hyperandrogénies transitoires est parfois difficile. La prise en charge thérapeutique dépend de l'étiologie mais, dans la plupart des cas, l'utilisation d'anti-androgènes associée à une estrogénothérapie s'avère nécessaire. Le suivi à moyen/long terme s'impose dans la majorité des cas.

Bibliographie

1. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 58-61.
2. Azziz R Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998; 70,2: 274.
3. Azziz R. Hirsutism in the pediatric or adolescent patient. In *Pediatric and adolescent gynecology*, Ed. by S.E.K. Carpenter and J.A. Rock, Lippincott Williams and Wilkins 2000; 253-280.
4. Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 298-301.
5. Dib A, Kuttent F. Hirsutisme. In "Médecine de la Reproduction". Médecine Sciences, Ed. Flammarion, 1997, 352.
6. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* 1997; 18: 774 - 800.
7. Ehrmann DA, Rosenfield RL. An endocrinologic approach to hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1 - 4.
8. Farquhar C. History of polycystic ovary syndrome. In: *Polycystic ovary syndrome*, ed. by GT Kovacs, Cambridge Uni. Press 2000, 4-22.
9. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333: 853-861.
10. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J. Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 325-338.
11. Ibanez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa A, Vicens-Calvet E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-1603.
12. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1237-1243.
13. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N and Saenger P. Premature adrenarche - normal variant of forerunner of adult disease ? *Endoc Reviews* 2000; 21,6: 671 - 696.
14. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF and Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Journ of Ped* 2001; 138,1: 38 - 44.
15. Lumbroso S, Lobaccaro JM, Sultan Ch. Androgènes chez la femme : biosynthèse et mode d'action. *Reproduction Humaine et Hormones* 1995; 5: 1-6.
16. McClamrock HD, Adashi EY. Polycystic ovarian syndrome and associated hirsutism in the adolescent. *Adolesc Pediatr Gynecol*, 1992; 5: 231-241.
17. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin / insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril* 1992; 58: 655-666.
18. Pienkowski C, Tauber MT, Pigeon MT, Oliver I, Rochiccioli P. Puberté précoce et syndrome des ovaires polykystiques : à propos de 13 observations. *Arch Pédiatr* 1995; 2: 729-734.
19. Rao JK, Chihal HJ, Johnson PL.

Primary polycystic ovary syndrome in a premenarcheal girl: a case report. *J Reprod Med* 1985; 30: 361-365.

20. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 507-532.

21. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 307-333.

22. Sultan Ch, Lobaccaro JM, Morin D, Audran F, Makni S, Crastes de Paulet B, Dumas R. Prise en charge de l'hyperandrogénie de l'adolescente. *Gynécologie* 1991; 42: 132-134.

23. Sultan Ch, Medlej R, Chevalier C, Lobaccaro JM. Management of hyperandrogenism in adolescent girls. *Horm Res* 1991; 36: 160-164.

24. Sultan Ch, Missova S, Lumbroso S. Androgènes, ovaires et puberté. In *Reproduction Humaine et Hormones* 1995; 5: 7-13.

25. Sultan Ch, Alirezai M, Lumbroso S, Meynadier J. Hirsutisme idiopathique de l'adolescente. In *Reproduction Humaine et Hormones*, Eds ESKA 1998, XI; 1: 63-66.

26. Sultan Ch, S Missova, G Attal, S Lumbroso, F Deschamps, A Couture, R Dumas. Puberté précoce et syndrome des ovaires micro-

polykystiques chez l'adolescente. In : *Les hormones en gynécologie*, Editions Eska 1997, 157-162.

27. Sultan Ch, Farret A, F Paris, Cl Jeandel, G Attal. Premenarchal expression of polycystic ovarian syndrome. *Pediatr Research* 2001; 49,6: 134 A.

28. Sultan Ch, Paris F, Jeandel Cl, Farret A, Attal G, Alirezai M, Lumbroso S. et Robert Dumas. Particularités du Syndrome des ovaires polymicrokystiques à la puberté. XXI^{es} Journées Françaises d'Endocrinologie Clinique, Nutrition et Métabolisme. Paris, 23-24 novembre 2001.

29. Venturoli S Porcu E, Fabbri R et al. Ovarian multifollularity, high LH and androgen plasma levels, and anovulation are frequent and strongly linked in adolescent irregular cycles. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111: 368.

30. Vottero A, Stratakis CA, Ghizzoni L, Longui CA, Karl M, Chrousos GP. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: shewing of X-Chromosome inactivation. *J Clin Endocrinol & Metab* 1999; 84: 1091.