

Hyperandrogénies post-ménopausiques

C. PICHARD *, A. GOMPEL
(Paris)

Résumé

L'hyperandrogénie clinique et biologique après la ménopause est moins documentée qu'avant la ménopause. L'expression clinique est variable avec une majorité d'expressions modérées souvent en rapport avec une cause préexistante, pas toujours identifiée, dont l'expression peut s'aggraver après la ménopause. Ceci peut être lié à une majoration de l'insulinorésistance contemporaine d'une prise de poids très fréquente à cette période de la vie. Le premier élément de l'enquête étiologique outre l'interrogatoire et l'examen clinique repose sur le dosage des androgènes et principalement la testostérone dont le taux orientera la démarche diagnostique afin de ne pas méconnaître une tumeur ovarienne ou surrénalienne. Celles-ci seront évoquées en cas d'hyperandrogénie sévère clinique et/ou biologique. Il peut aussi s'agir d'un hypercorticisme ou d'une hyperthécose. Le diagnostic repose alors sur l'imagerie (échographie/IRM ovariennes, scanner surrénalien) ou en dernier lieu un cathétérisme sélectif des veines ovariennes et surrénaliennes.

Groupe hospitalier Cochin Hôtel-Dieu Broca - Unité de gynécologie endocrinienne -
Université Paris Descartes - APHP - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75679 Paris
cedex 14

* Correspondance : caroline.pichard@htd.aphp.fr

Le traitement peut être médical (anti-androgènes, traitement de l'insulino-résistance) en cas d'hyperandrogénie modérée associée à des mesures hygiéno-diététiques. Il est généralement chirurgical en présence d'une tumeur ovarienne ou surrénalienne identifiée et en cas d'hyperthécose, cause d'hyperandrogénie sévère à ne pas méconnaître.

Mots clés : hyperandrogénie post-ménopausique, tumeurs ovariennes et surrénaliennes, hyperthécose

Déclaration publique d'intérêt

Caroline Pichard déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Anne Gompel a été membre de l'Advisory Board EURASHRT, Bayer, et du Steering Committee - Étude Cashmere sponsorisée par Pfizer.

INTRODUCTION

Les hyperandrogénies post-ménopausiques n'ont pas fait l'objet de recommandations pour leur prise en charge. Leurs présentations cliniques et leurs étiologies sont très polymorphes variant des hirsutismes idiopathiques à des tumeurs malignes ovariennes ou surrénaliennes. Le traitement n'est pas non plus standardisé. Nous présentons ici à la fois une expérience clinique personnelle et une revue de la littérature. La première question est d'évoquer l'hyperandrogénie lors de la consultation et d'enclencher éventuellement la stratégie diagnostique. Le traitement n'est pas non plus standardisé.

Prévalence

Alors que nombre de publications évoquent des fréquences élevées d'hyperandrogénie préménopausique (7 à 30 % en fonction de l'origine géographique), nous n'avons pas retrouvé d'études précisant cette fréquence après la ménopause.

Avant la ménopause, les causes bénignes représentent 90 % des cas syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) majoritairement) et les causes tumorales d'origines surrenaliennes ou ovariennes 0,2 % des cas [1].

Présentations cliniques

Lors de consultations de ménopause, les femmes peuvent se plaindre spontanément de l'apparition ou de l'aggravation d'un hirsutisme. Le motif de consultation peut aussi être une alopecie dont l'origine n'est pas forcément une hyperandrogénie à cet âge mais peut être un signe d'hypo-œstrogénie. Parfois le tableau d'hyperandrogénie est associé à des métrorragies ou bien ce n'est que lors de l'examen clinique que l'on observe des signes d'hyperandrogénie. Rarement la patiente signale une exacerbation de sa libido qui alerte sur l'existence d'une tumeur virilisante.

Alors que les tableaux d'hyperandrogénie sévère avec virilisation restent rares, des études de cathétérisme portant principalement sur des patientes non ménopausées retrouvent autant de tumeurs chez la femme ménopausée qu'en préménopause. Ainsi, sur 8 tumeurs retrouvées après le cathétérisme de 38 patientes réalisé pour hyperandrogénie sévère, 4 patientes étaient ménopausées, le symptôme révélateur était chez 2 patientes des métrorragies, chez une patiente un tableau de virilisation et chez l'autre l'aggravation d'un hirsutisme. Les taux de testostérone totale s'échelonnaient de 1,2 à 3,3 ng/ml [2]. Devant une hyperandrogénie clinique chez une patiente ménopausée, un interrogatoire approfondi va permettre dès le départ d'orienter la recherche diagnostique

I. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE

Le premier temps de l'examen consiste en un interrogatoire précisant l'ancienneté et la vitesse d'apparition des symptômes. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter.

I.1. Il s'agit d'une hyperandrogénie ancienne apparue avant la ménopause avec une cause identifiée ou non (hirsutisme idiopathique, SOPK, bloc en 21 hydroxylase qui se poursuit...).

L'examen clinique doit noter la présence d'une acné, sa localisation, d'une alopecie androgénogénétique avec raréfaction des cheveux sur le haut du crâne et golfes frontotemporaux, l'existence d'une séborrhée associée. L'hirsutisme, à différencier d'une hypertrichose, doit être quantifié par le score de Ferriman et Galway consistant en l'inspection de 9 sites avec un score normal < ou égal à 8 [3].

Il est important de préciser l'évolution pondérale en péri- et post-ménopause.

SOPK

Une étude récente [4] retrouve des taux d'androgènes plus élevés chez des femmes ménopausées avec SOPK, de 55 ans en moyenne, comparativement à des femmes contrôles de même âge avec des taux de testostérone totale significativement différents en ng/ml 0,47 (0,39-0,59) *versus* 0,37 (0,18- 0,42) avec $p < 0,05$. Ces différences sont retrouvées jusqu'à 5 ans après la ménopause.

Bloc en 21 hydroxylase

Les blocs en 21 hydroxylase à forme non classique sont retrouvés dans 2 % des causes d'hyperandrogénie [5].

Le diagnostic peut ne pas avoir été fait auparavant et est plus fréquent dans certaines populations, Italiens, Espagnols mais aussi Askenases et Esquimaux.

L'interrogatoire peut retrouver une pubarche précoce, l'examen une petite taille avec microskélie.

Le diagnostic repose sur le test au synacthène sur la 17 hydroxyprogesterone.

I.2. Aggravation ou apparition d'une hyperandrogénie modérée

Hyperandrogénie se manifestant par un hirsutisme simple, une acné, une hyperséborrhée, dans le cadre d'une ménopause physiologique.

À la ménopause le volume de l'ovaire diminue de 50 % avec un stroma qui tend à augmenter comparativement au cortex qui s'amincit. Il est maintenant bien démontré qu'il persiste une activité enzymatique stéroïdienne ovarienne provenant des cellules du hile et des cellules thécales du stroma [6].

L'aggravation des signes d'hyperandrogénie s'explique en partie par la baisse de la SHBG d'environ 40 %, et donc de l'élévation relative de la testostérone libre bioactive d'autant plus marquée qu'il existe un surpoids avec insulino-résistance qui majore la baisse de la SHBG [7].

Il est important à l'interrogatoire dans ce contexte et d'une manière générale de préciser l'évolution du poids en péri- et post-ménopause. Une prise de poids majorant l'insulino-résistance peut expliquer l'aggravation des symptômes. Certains auteurs [8] identifient un syndrome indépendant du SOPK, l'hyperandrogénie induite par l'obésité. Au-delà d'un certain seuil de surpoids survient un tableau identique au SOPK mais à la différence de celui-ci totalement régressif avec la perte de poids. Une prise de poids de 10 kg sur plusieurs années en péri-ménopause est classique.

Beaucoup plus rarement on peut rencontrer des cas d'acromégalie avec une hyperandrogénie marquée en raison de l'insulino-résistance induite par l'augmentation de la GH et de l'IGF1 et de l'effet propre de l'IGF1 sur la glande pilosébacée [9].

Une maladie de Cushing peut également se révéler par une hyperandrogénie mais le tableau est en général associé à des signes d'hypercorticisme.

Enfin dans ce contexte il ne faut pas oublier les causes iatrogènes avec l'usage d'androgènes, en particulier DHEA, disponible sur Internet (20 % d'hirsutisme).

I.3. Hyperandrogénie sévère avec signes de virilisation

Par contre lorsque les symptômes sont plus marqués et rapidement évolutifs, il faut rechercher des signes de virilisation : hypertrophie musculaire, voix rauque, hypertrophie clitoridienne, alopecie androgénique, c'est dans ce cas qu'il ne faut pas méconnaître une hyperandrogénie tumorale.

Par ailleurs, du fait de l'aromatation périphérique des androgènes en œstrogènes, on peut voir réapparaître des signes d'imprégnation œstrogénique avec trophicité cervicovaginale anormale, réapparition de glaire cervicale, frottis œstrogénique et en particulier métrorragies post-ménopausiques. Les signes d'œstrogénisation sont classiquement associés aux tumeurs de la granulosa mais c'est aussi un signe qui peut révéler une tumeur virilisante de l'ovaire [10], plus exceptionnellement de la surrénale ou une hyperthécose [2].

II. ÉTIOLOGIES DES HYPERANDROGÉNIES SÉVERES

Des signes de virilisation orientent le plus souvent vers une cause tumorale ovarienne ou surrénalienne (Tableau 1) mais peuvent se rencontrer dans l'hyperthécose [2].

Tableau 1 - Causes des hyperandrogénies post-ménopausiques

Causes d'hyperandrogénie post-ménopausique	
SOPK	
Hyperthécose	
Tumeurs de l'ovaire	Leydig Sertoli Leydig Sertoli Stéroïdiennes A stroma fonctionnel T de la granulosa
Tumeurs de la surrénale	Corticossurrénalome Adénome virilisant Adénome cortisolique
Bloc en 21 hydroxylase à forme non classique	
Causes iatrogènes	DHEA, androgènes, anabolisants
Causes hypophysaires	Adénome somatotrope Adénome corticotrope

II.1. Tumeurs de l'ovaire

Il s'agit le plus souvent de tumeurs bénignes de l'ovaire qui représentent 10 % des tumeurs de l'ovaire et se rencontrent surtout avant la ménopause.

Par ordre de fréquence à la ménopause on retrouve principalement les arrhénoblastomes ou tumeurs de Leydig (moins de 150 cas décrits dans la littérature), les tumeurs de Sertoli-Leydig ; les tumeurs à contenu lipidique ou tumeurs stéroïdiennes de l'ovaire et les tumeurs à stroma fonctionnel (tumeurs ovariennes non sécrétantes induisant une métaplasie thécale avec stroma fonctionnel qui peuvent se voir avec tout type de tumeurs du cystadénome séreux à l'adénocarcinome de l'ovaire ou aux métastases ovariennes). Les tumeurs de la granulosa sont plus rares et plus souvent malignes et se manifestent habituellement par des signes d'hyperœstrogénie.

II.2. Tumeurs surrénaliennes

Si la cause est surrénalienne, on rencontre des tumeurs malignes de très mauvais pronostic telles que les corticosurrénales et des tumeurs bénignes plus rares avec ou sans hypercorticisme associé (adénomes surrénaliens). Des signes d'hypercorticisme orientent vers une origine surrénalienne et associés à des signes de virilisation vers un corticosurrénales.

Il s'agit d'une tumeur rare représentant 0,1 % de tous les cancers avec une incidence d'1 à 2 cas par an et par million d'habitants. Le syndrome de Cushing est présent dans 60 % des cas.

Enfin on peut aussi rencontrer des maladies de Cushing à sécrétion intermittente ou modérée et des syndromes de Cushing infra-cliniques. Dans ces derniers cas, l'expression clinique sera progressive et associée de manière inconstante à des signes d'hypercorticisme.

De fait même si le plus souvent le tableau de virilisation rapide oriente vers une cause tumorale, le diagnostic se fait actuellement de plus en plus souvent devant des tumeurs surrénaliennes ou ovariennes avec une présentation clinique moins marquée [1].

Dans une étude rétrospective de 17 tumeurs androgénosécrétantes étaient identifiées 5 patientes considérées et traitées antérieurement comme SOPK suggérant que les signes de virilisation étaient absents ou discrets [2].

II.3. Hyperthécose

L'hyperthécose chez les femmes ménopausées est un diagnostic important à connaître car cette cause est considérée par plusieurs auteurs comme la cause la plus fréquente d'hyperandrogénie sévère avec virilisation, survenant après la ménopause [5, 11].

Il s'agit d'une entité mal définie correspondant à une hyperandrogénie clinique et biologique sévère dans les cas typiques provenant des cellules stromales de l'ovaire avec à l'imagerie 2 gros ovaires (pour une femme ménopausée), ce qui est particulièrement anormal à la ménopause où les ovaires s'atrophient. L'analyse histologique est caractéristique et diagnostique avec des cellules stromales lutéinisées, c'est-à-dire dont le contenu lipidique est nettement augmenté avec un cytoplasme éosinophile, regroupées sous forme d'ilots ou disséminées entraînant une hyperplasie stromale [12, 13].

La physiopathologie est incertaine, pour certains il s'agit d'une forme extrême de SOPK qu'on peut rencontrer avant la ménopause.

Pour d'autres, il s'agit d'une entité différente puisque survenant brutalement après la ménopause sans antécédent de SOPK antérieur.

Ceci pourrait s'expliquer par une bioactivité anormale de la LH, la LH étant le principal stimulant de la synthèse d'androgènes des cellules de la thèque et des cellules stromales. Des souris transgéniques surexprimant la LH développent un SOPK sévère [12].

Une étude [14] retrouve une bioactivité nettement augmentée de la LH dans l'hyperthécose expliquant les taux « anormalement normaux » de LH alors qu'ils sont élevés dans le SOPK.

Il existe aussi des descriptions d'hyperthécose « secondaire » induite par des tumeurs à HCG et des cas décrits pendant la grossesse, ainsi que des cas induits par des hépatopathies avec hypertension portale [12].

Par ailleurs l'insulinorésistance retrouvée dans un certain nombre de cas serait impliquée dans la bioactivité de la LH car l'insuline favoriserait, entre autres mécanismes, les processus post-traductionnels au niveau de la LH augmentant sa bioactivité [14].

Une insulinorésistance pour certains est rencontrée dans 100 % des cas après la ménopause mais les séries publiées sont petites (4 cas décrits) et les autres publications ne rapportaient pas de mesure de l'insulinorésistance [15, 16].

La prévalence de l'hyperthécose post-ménopausique reste difficile à évaluer. Dans une étude rétrospective évaluant l'intérêt du cathétérisme sélectif des veines surrenaliennes et ovariennes en l'absence de cible à l'imagerie dans des cas d'hyperandrogénie tous âges confondus, étaient retrouvées 35 tumeurs de l'ovaire, 26 OPK, et 10 hyperthécoses [16]. Enfin, l'association avec une hyperplasie voire un adénocarcinome de l'endomètre n'est pas rare en raison de l'aromatation des androgènes.

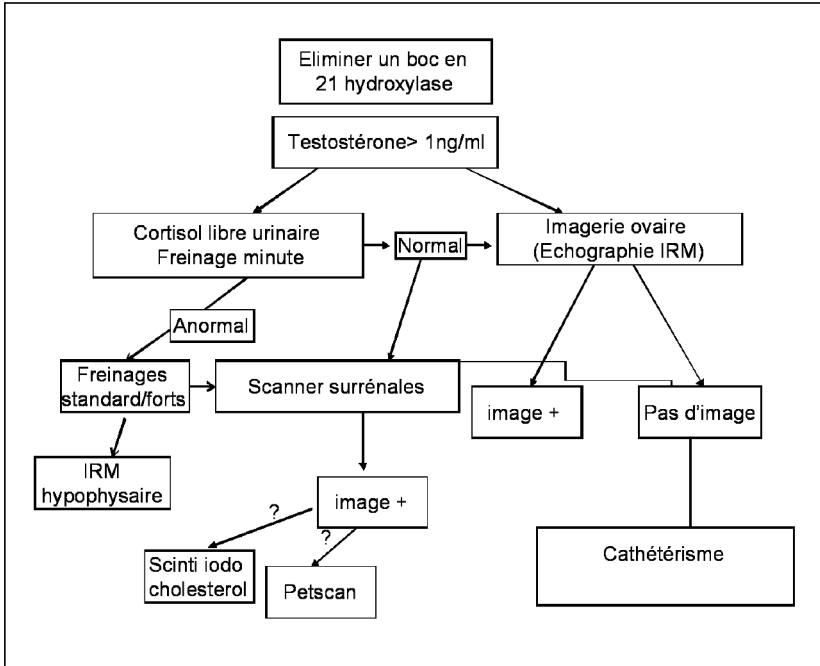
De fait, la conduite des explorations et l'ordre de leur réalisation vont dépendre du tableau clinique (degré d'hyperandrogénie, ancienneté, existence de signes de virilisation) et du taux des androgènes de base.

Dans la figure 1 nous proposons une stratégie diagnostique pour les cas d'hyperandrogénies sévères.

II.4. Hyperandrogénie biologique

Le principal androgène dont le dosage est recommandé est la testostérone [17] et son taux permet d'orienter la recherche étiologique, on dose également la delta 4-androstènedione et le SDHA.

Figure 1 - Stratégie diagnostique d'une hyperandrogénie post-ménopausique



Les normes des androgènes et chez les femmes ménopausées ne sont pas très précises, en particulier en ce qui concerne l'androgène le plus informatif, la testostérone.

Par ailleurs la qualité du dosage de testostérone est fondamentale, le dosage étant plus délicat dans les fourchettes basses chez la femme et une extraction préalable peut s'avérer nécessaire.

Cependant la technique d'extraction est longue et coûteuse et la plupart des laboratoires utilisent des dosages radio-immunologiques avec des problèmes d'interférence avec d'autres androgènes comme la DHT. Dans les valeurs hautes de la testostérone $> 1,5$ ng/ml, le problème ne se pose pas. Il est recommandé de contrôler cependant le dosage après extraction [17].

À la ménopause certains auteurs considèrent que les taux d'androgènes sont abaissés, que ce soit la testostérone totale et la testostérone libre, alors que d'autres retrouvent des taux de testostérone totale sensiblement normaux et une élévation de la testostérone bioactive par baisse de la SHBG secondaire à la fois à la baisse des œstrogènes et à

la prise de poids (insulinorésistance) [7]. Comme on l'a vu plus haut, les difficultés de dosage dans les fourchettes basses peuvent expliquer ces discordances.

Il faut rappeler que le dosage de testostérone totale mesure à la fois la testostérone liée à la SHBG concernant 66 % de celle-ci et la testostérone biodisponible et donc active sur les tissus cibles, c'est-à-dire celle qui est liée à l'albumine avec une faible affinité, et la testostérone libre qui représente 1 % de la testostérone totale. En général la SHBG diminue à la ménopause avec une baisse de près de 40 % en moyenne dans des groupes appariés sur le poids, 4 ans après la ménopause, en raison de la baisse drastique des œstrogènes [7].

La concentration de SHBG dépend d'un certain nombre de paramètres hormonaux. Ainsi une hyperandrogénie biologique isolée peut être secondaire uniquement à une élévation de la SHBG (les hépatopathies, hyperthyroïdies mais aussi le régime végétarien, l'anorexie, les œstrogènes augmentent la SHBG). À l'inverse l'insuline, les glucocorticoïdes, les androgènes, l'hormone de croissance (GH), l'obésité diminuent le taux de SHBG [18].

Une étude récente retrouve des taux moyens de testostérone de 0,3 ng/ml chez des femmes ménopausées [6]. On peut considérer qu'en dessous de 0,5 ng/ml, la testostérone n'est pas augmentée chez la femme ménopausée.

II.5. Phénotype biologique en fonction de l'étiologie

II.5.a. Niveau de testostérone

Dans la littérature des taux allant de 1,25 à 2 ng/ml se révèlent selon les études discriminants pour détecter une cause tumorale [1, 2]. Sachant que chaque laboratoire a ses valeurs spécifiques et sa propre évaluation, il paraît difficile de comparer des chiffres, et plus raisonnable de s'attacher à la valeur supérieure du laboratoire sous réserve de la qualité du dosage comme on l'a vu précédemment. Certains proposent un taux supérieur à 2 fois la normale [17]. Dans le cas de la femme ménopausée une valeur > 1 ng/ml paraît légitime pour déclencher une enquête étiologique. On rappelle cependant qu'il existe un chevauchement notable des valeurs de testostérone entre les causes bénignes et tumorales [1].

La question de la limite supérieure du taux de testostérone se pose plus dans des cas d'hyperandrogénie modérée avec des tableaux cliniques beaucoup moins marqués.

Entre 0,5 et 1 ng/ml l'enquête étiologique dépendra de l'histoire clinique, de l'ancienneté des symptômes. Dans tous les cas les dosages devront être répétés et pratiqués dans des laboratoires de référence.

II.5.b. Valeurs des autres androgènes

La delta 4-androstènedione est proportionnellement plus élevée dans les hyperthécoses, alors que dans les tumeurs ovariennes c'est la testostérone qui est classiquement plus élevée.

La SDHA est volontiers élevée dans les tumeurs surrenaliennes mais sa sensibilité est discutée, augmentée dans 69 à 82 % [19] et normale dans 18 % de tumeurs surrenaliennes [1]. Sa spécificité n'est pas bonne puisqu'il existerait aussi une élévation dans des cas d'hyperthécose et de SOPK [4]. Cependant pour certains un taux de SDHA > à 600 µg/dl associé à un taux de testostérone supérieur à 2 fois la normale supérieure ou égal à 1 ng/ml est très en faveur d'une origine surrenalienne [17].

Des dosages plus spécialisés comme celui des précurseurs de la stéroïdogénèse surrenalienne tels que la 17-hydroxyprogestérone et le composé S peuvent permettre d'identifier des tumeurs. Dans une étude de 44 tumeurs surrenaliennes comparée à 102 patientes de tout âge présentant une hyperandrogénie non tumorale, un taux de composé S de base > 7 ng/ml présente un taux de sensibilité de 89 % et de spécificité de 100 % [1].

Par ailleurs il est indispensable d'éliminer un bloc en 21 hydroxylase à forme non classique si le diagnostic n'a pas été fait avant la ménopause et de faire la recherche de mutation si on est en présence d'une tumeur surrenalienne d'origine indéterminée susceptible de présenter un bloc intratumoral acquis. Un taux de 17-hydroxyprogestérone > 10 ng/ml après injection d'1 ampoule de 0,250 mg de synacthène permet de poser le diagnostic de bloc en 21 hydroxylase.

La LH et la FSH chez la femme ménopausée sont classiquement abaissées en cas de tumeur ovarienne et surrenalienne et bien que la valeur prédictive de ces dosages n'ait pas été évaluée, leur baisse peut être un appoint diagnostique. Par contre les taux de LH et FSH ne sont pas discriminants dans des causes pseudotumorales comme l'hyperthécose où les taux sont variablement abaissés fonction notamment du taux d'hyperandrogénie.

II.6. Tests de freinage

Le test de freinage minute sur le cortisol peu onéreux et facile à réaliser en ambulatoire doit être systématiquement effectué, en particulier pour rechercher un hypercorticisme associé et évaluer sa responsabilité dans le syndrome clinique en particulier quand il existe une tumeur surrénalienne, en raison de la fréquence importante des incidentalomes surrénaliens (4 %) en regard de la fréquence des tumeurs virilisantes (0,2 %).

Il consiste à évaluer la freination normale du cortisol en dessous de 18 ng/ml après administration la veille d'1 mg de dexaméthasone. Il existe des faux positifs en cas de troubles du sommeil importants, anxiété, obésité, alcoolisme ou lors de la prise de certains médicaments induisant une augmentation de clairance de la dexaméthasone (anticonvulsivants).

En cas d'absence de freinage, un test de freinage sur 48 h par administration de 0,5 mg toutes les 6 h permet d'éliminer les faux positifs.

II.7. Imagerie

Devant une hyperandrogénie post-ménopausique l'exploration de base par imagerie fait appel à l'échographie/IRM pour l'ovaire et le scanner/IRM pour la surrénale.

D'autres explorations plus spécialisées comme la scintigraphie au iodocholestérol et le PetScan peuvent être utilisées dans des services spécialisés

II.7.a. Échographie et IRM de l'ovaire

Dans ce contexte de ménopause il est fondamental de préciser la taille des ovaires. La surface normale de l'ovaire post-ménopausique est $< 4 \text{ cm}^2$. Il existe des tables de taille d'ovaires en fonction de l'ancienneté de la ménopause.

Aspect dans l'hyperthécose : les ovaires sont augmentés de volume pour l'âge (ou de taille normale si la ménopause est récente), le plus souvent de manière symétrique avec une forme arrondie, un épaississement du stroma homogène et échogène, il n'y a pas de follicules. Un aspect parfois nodulaire du stroma peut se voir comme nous l'avons rapporté [20].

Aspect des tumeurs endocrines : les tumeurs de Leydig et de Sertoli se présentent sous forme de nodules solides de petite taille vascularisés au doppler. Les tumeurs de Sertoli-Leydig ont un aspect plus variable avec des nodules mixtes (composantes solide et liquide) de plus grande taille [21].

II.7.b. Scanner/IRM de la surrénale

Le scanner est un très bon examen de dépistage d'une tumeur surrénalienne avec une sensibilité de 70 à 90 % de sensibilité [22]. Le problème qui se pose en cas d'image surrénalienne est sa responsabilité dans l'hyperandrogénie car les incidentalomes sont fréquents et augmentent avec l'âge : 4 %. Une faible densité < 10 U.H marquant un contenu riche en lipides, le caractère homogène et régulier sont en faveur d'une tumeur bénigne. Si la densité est supérieure, après injection, un wash-out > 60 % est en faveur d'une tumeur bénigne. Le corticosurrénalome se présente souvent sous la forme d'une tumeur volumineuse hétérogène (> 3 cm) avec des calcifications et sans wash-out après injection.

II.7.c. Scintigraphie au noriodocholestérol

Cet examen effectué dans les services de médecine nucléaire utilise le noriodocholestérol qui est un analogue marqué à l'iode 131 du cholestérol. Il permet de cibler la cause fonctionnelle de l'hyperandrogénie et le caractère bénin ou malin d'une lésion. Il existe normalement une fixation bilatérale des surrénales, la droite classiquement plus visible que la gauche.

Après freinage par glucocorticoïdes une absence de fixation est normale, une fixation unilatérale permet d'évoquer un syndrome de Cushing infraclinique ou un adénome sécrétant. Classiquement un adénome fixant témoigne de la différenciation et de la bénignité de la tumeur. Une absence de fixation évoque une destruction de la surrénale ou une tumeur indifférenciée [23]. Le corticosurrénalome ne capte pas le plus souvent le traceur à l'inverse d'un adénome sécrétant. Il existe aussi une hyperfixation dans le cas de tumeur ovarienne et d'hyperthécose mais seules de petites séries ont été effectuées [24, 25]. Cet examen est peu sensible pour les nodules de moins de 1,5 cm de diamètre et n'est pas performant dans le cadre de tumeurs ovariennes non vues à l'échographie.

Par ailleurs il s'agit d'un examen lourd nécessitant une saturation de la thyroïde par le lugol et une freination par les glucocorticoïdes pour éteindre la fixation surrénalienne. Il ne doit être pratiqué que dans des indications bien précises. En présence d'un nodule surrénalien, il est

nécessaire de préciser sa responsabilité dans le syndrome clinique car les incidentalomes surrenaliens sont fréquents.

II.7.d. PetScan

C'est un examen discriminant pour distinguer le caractère bénin ou malin des tumeurs surrenaliennes en fonction du niveau de captation de la FDG *fluorodéoxyglucose* avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 91 %. Certains retrouvent une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88 % en comparant le signal hépatique et celui de la tumeur avec un ratio $< 1,45$ en faveur de la bénignité [26].

Une seule étude, portant sur une observation unique, parmi quelques cas rapportés a permis d'identifier une tumeur ovarienne alors que l'imagerie standard était négative. Dans ce cas le PetScan avait la même valeur diagnostique que le cathétérisme.

D'autres études paraissent nécessaires pour évaluer l'intérêt réel de ce nouvel examen dans l'exploration des hyperandrogénies organiques occultes...

IRM hypophysaire : sera réservée aux cas de suspicion de maladie de Cushing ou d'acromégalie.

II.8. Absence de détection à l'imagerie

II.8.a. Cathétérisme sélectif des veines ovariennes et surrenaliennes

Habituellement effectué par un radiologiste entraîné, il consiste à introduire un cathéter dans la veine fémorale et à cathétériser les 2 veines ovariennes et surrenaliennes pour effectuer des dosages de testostérone, delta 4-androstènedione et cortisol dans chaque veine et simultanément en périphérie.

Il y a peu de complications en dehors de rares cas de saignements au point de ponction ou de thrombose (infarctus surrenalien).

Sa fiabilité va dépendre de la possibilité de cathétériser correctement les 4 veines surrenaliennes et ovariennes. Or les études montrent que ce cathétérisme n'est réussi pour les 4 veines que dans 27 % à 45 % des cas [2, 22]. La valeur du gradient diffère aussi en fonction des études mais en général un rapport entre la périphérie et une des 4 veines $> 9,5$ est considéré comme significatif pour peu qu'il n'y ait pas eu de problèmes de cathétérisme.

Cet examen permet en principe de localiser la source tumorale suspectée. Cependant il existe des sécrétions hormonales bilatérales asymétriques : sur une série de 10 hyperthécoses opérées, 4 avaient un gradient au cathétérisme [27].

II.8.b. Plusieurs équipes effectuent avant l'imagerie **un test de freinage standard à la dexaméthazone** mais cette fois sur les androgènes pour éliminer une cause surrénalienne ou ovarienne tumorale. Le taux d'androgènes doit être abaissé de 50 % pour être considéré comme positif [19]. Très utilisé dans les séries anglo-saxonnes souvent avant toute exploration d'imagerie, ce test ne fait pas l'unanimité en raison d'une part de son absence de spécificité (environ 12 % de causes non tumorales bénignes ne freinent pas ; sur 38 patientes hyperandrogéniques recrutées sur absence de freinage, 30 avaient un SOPK) [2, 28]. Par ailleurs ce test ne permet pas de localiser la source d'hyperandrogénie. Nous ne le recommandons pas.

II.8.c. Test de freinage par agonistes de la GnRH en faveur d'une cause bénigne ovarienne

De même ce test n'est pas spécifique car des tumeurs ovariennes bien différenciées peuvent freiner. Il peut être proposé sur le plan thérapeutique. Enfin de rares cas de tumeurs surrénaliennes sont freinés par les agonistes de la GnRH en cas de transformation des cellules surrénaliennes en cellules thécales sous l'influence de l'élévation de LH après la ménopause [28].

III. THÉRAPEUTIQUE

III.1. En l'absence de cause tumorale

Moyens locaux et esthétiques : laser, crème Vaniqa®.

Hygiène de vie : activité physique et perte de poids pour lutter contre l'insulinorésistance.

Traitement médicamenteux de l'insulinorésistance : seule la metformine a été évaluée dans le traitement de l'hirsutisme avec une efficacité supérieure au placebo mais inférieure aux antiandrogènes.

Antiandrogènes : on utilise dans cette indication la spironolactone, antialdostérone ayant un effet antagoniste sur le récepteur des androgènes, le flutamide antiandrogène non stéroïdien, qui semble assez puissant mais dont l'usage est limité par son hépatotoxicité potentielle, le finastéride inhibiteur de la 5-alpha-réductase qui transforme la testostérone en DHT, la dihydrotestostérone, qui est l'hormone active au niveau de la glande pilosébacée, et l'acétate de cyprotérone progestatif antiandrogénique surtout connu dans son utilisation à faible

dose (2 mg) combiné à des œstrogènes de synthèse, plus puissant et antigonadotrope aux doses que nous utilisons en France (50 mg/j).

Une étude récente (méta-analyse) [29] a repris toutes les études comparant les traitements de l'hirsutisme. Leur conclusion est la suivante : tous les antiandrogènes se valent avec une efficacité modérée sur l'hirsutisme. Des combinaisons associant des antiandrogènes et des traitements de l'insulinorésistance semblent plus efficaces.

Dans notre expérience, le plus puissant des antiandrogènes reste l'acétate de cyprotérone (CPA). Il existe combiné à l'œstradiol oral (CPA 1 mg + E2 2 mg). À ce dosage il n'est pas toujours suffisamment efficace dans notre expérience. Un quart à un demi comprimé (12,5 mg à 25 mg) d'acétate de cyprotérone combiné à de l'œstradiol extradigestif peut être alors plus efficace sur les signes d'hyperandrogénie post-ménopausique. Il y a parfois des métrorragies. Il est aussi possible d'utiliser la spironolactone à 50 mg/jour en vérifiant le ionogramme sanguin de temps en temps. La spironolactone a une faible activité progestative qui cependant ne peut protéger l'endomètre si la femme utilise un traitement œstrogénique, et un traitement combiné habituel sera associé à la spironolactone. On ne dispose pas de drospirénone seule qui pourrait être intéressante dans cette indication.

III.2. Chirurgie de la cause (tumeur ovarienne, surrénalienne, hyperthécose)

III.2.a. Surrénalectomie et ovariectomie par cœlioscopie

Si la responsabilité de la tumeur surrénalienne est prouvée, une surrénalectomie est indiquée.

En pratique, l'ovariectomie bilatérale est souvent effectuée chez une femme ménopausée lorsque l'origine de la tumeur n'est pas identifiée car dans ce cas la probabilité d'une origine ovarienne occulte est la plus vraisemblable et la moins délétère.

III.2.b. Freinage par agonistes de la GnRH

En cas de contre-indications chirurgicales, dans des cas d'hyperthécose mais aussi dans certaines tumeurs de l'ovaire bien différenciées, ce traitement a été rapporté efficace dans plusieurs publications normalisant le taux de testostérone et cela jusqu'à 4 ans après l'arrêt des injections [30, 31].

CONCLUSION

Les tumeurs ovariennes ou surrenaliennes ne sont pas exceptionnelles après la ménopause. La séméiologie d'une hyperandrogénie doit être rigoureuse afin d'éliminer ces causes plus préoccupantes. L'hyperthécose peut présenter le même tableau et mérite d'être reconnue car elle semble fréquente après la ménopause. Dans la majorité des cas cependant, le problème principal sera la prise en charge thérapeutique d'une hyperandrogénie modérée non tumorale qui n'est pas toujours simple à cet âge.

Bibliographie

- [1] D'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, Groussin L, Dugue MA, Bertagna X, Bertherat J. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors: clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2008 Nov;159(5):641-7.
- [2] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, Reznik R, Monson JP, Grossman AB. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Jul;59(1):34-43.
- [3] Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J, Lavery S, Grimalt R, Hoffmann R, Gieler U, Messenger A, Skin Academy. European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. *Eur J Dermatol* 2009 Nov-Dec;19(6):597-602.
- [4] Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeorgiou E, Grigoriou O, Chrousos GP, Creatsas G, Mastorakos G. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar;96(3):623-31.
- [5] Kennedy MC, Smith D, O'Shea D, McKenna TJ. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *Eur J Endocrinol* 2010 Feb;162(2):213-20.
- [6] Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Aug;92(8):3040-3.
- [7] Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug;85(8):2832-8.
- [8] Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Aug;75(2):160-4.
- [9] Paparodis R, Dunaif A. The hirsute woman: challenges in the evaluation and management. *AACE* 2011.
- [10] Clerc J, Vacher-Lavenu M, Paoli V, Basin C, Luton JP. Ovarian tumors located in the hilus. Analysis of 126 publications of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)* 1990;51(5-6):194-201. Review.
- [11] Hieronimus S. Hyperandrogénie post-ménopausique : quelle démarche diagnostique ? Réalités en Gynécologie-Obstétrique n° 135.

Janvier février 2009.

[12] Speiser PW, Susin M, Sasano H, Bohrer S, Markowitz J. Ovarian hyperthecosis in the setting of portal hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Feb;85(2):873-7.

[13] Scully RE. Tumor like lesion: stromal hyperthecosis. In *Atlas of tumor pathology* (3rd edn), Hartman WH (ed.) Armed Forces Institute of Pathology: Washington DC 1996:413-415.

[14] Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 May;84(5):1685-9.

[15] Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 Feb;46(2):123-8.

[16] Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Apr;70(4):606-14.

[17] Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P; French Endocrine Society. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010 Feb;71(1):2-7.

[18] Fiet J. Androgènes chez la femme et vieillissement. In *Cahier de Formation Bioforma*, chapitre 2, tome 1, 2008.

[19] Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jun;88(6):2634-43.

[20] Rousset P, Gompel A, Christin-Maitre S, Pugeat M, Hugol D, Ghossain MA, Buy JN. Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Oct;32(5):694-9.

[21] Demidov VN, Lipatenkova J, Vikhareva O, Van Holsbeke C, Timmerman D, Valentin L. Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Jan;31(1):85-91.

[22] Lau JH, Drake W, Matson M. The current role of venous sampling in the loca-

lization of endocrine disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007 Jul-Aug;30(4):555-70.

[23] Tenenbaum F. Adrenal incidentaloma and nuclear medicine examination. *J Radiol* 2009 Mar;90(3 Pt 2):444-8.

[24] Mountz JM, Gross MD, Shapiro B, Barkan AL, Woodbury MC, Scheingart DE, Ayers JW. Scintigraphic localization of ovarian dysfunction. *J Nucl Med* 1988 Oct;29(10):1644-50.

[25] Taylor L, Ayers JW, Gross MD, Peterson EP, Menon KM. Diagnostic considerations in virilization: iodomethyl-norcholesterol scanning in the localization of androgen secreting tumors. *Fertil Steril* 1986 Dec;46(6):1005-10.

[26] Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libé R, Bienvenu M, Alberini JL, Salenave S, Bouchard P, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Foehrenbach H, Bertagna X, Tenenbaum F. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 May;94(5):1713-22.

[27] Schwartz U, Moltz L, Pickartz H, Sörensen R, Römmler A. Hyperthecosis ovarii—a tumor-like change in androgenized females. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986 Jun;46(6):391-7.

[28] Cheng V, Doshi KB, Falcone T, Faiman C. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr Pract* 2011 Mar-Apr;17(2):e21-e25.

[29] Barnes RB, Ehrmann DA. Long-term suppression of testosterone after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in a woman with a presumed testosterone secreting ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jun;82(6):1746-8.

[30] Vollaard ES, van Beek AP, Verburg FA, Roos A, Land JA. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in postmenopausal women with hyperandrogenism of ovarian origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 May;96(5):1197-201.

[31] Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1153-60.