

Dermatologie et endocrinologie

Diane Declaye¹, Dominique Maiter², Marie Cuvelier¹, Alexia Vanden Daelen¹, Laurence de Montjoye¹, Marie Baeck¹

Dermatology and endocrinology

We report on the "PEAU'se dermatologique" meeting of February 10, 2017, which was organized by the Department of dermatology of the Cliniques universitaires Saint-Luc and addressed the problem of hirsutism, along with the indications of laser hair removal. The speakers were Professor Dominique Maiter, head of the Department of endocrinology of the Cliniques Saint-Luc, and Doctor Diane Declaye, MACCS in Dermatology.

KEY WORDS

Hirsutism, estrogen, progesterone, micropolycystic ovary syndrome, hyperpilosity, laser, epilation, Alexandrite / Yag

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 10 février 2017, organisée par le Service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux problèmes d'hirsutisme et aux indications des lasers épilatoires. Les orateurs étaient le Professeur Dominique Maiter, Chef du Service d'Endocrinologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc et le Docteur Diane Declaye, MACCS en Dermatologie.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hirsutisme est un symptôme fréquent pour lequel beaucoup de jeunes femmes hésitent à consulter. En plus d'être un problème de santé, il s'agit également d'un problème psycho-social important. Il faut encourager les patients à consulter pour ce motif et les mettre à l'aise : c'est déjà un effort pour elles d'en parler. Les différentes étiologies à rechercher et les traitements médicaux appropriés seront décrits dans cet article. N'oublions pas l'association utile des traitements cosmétiques.

Que nous apporte cet article ?

- Faire le point sur le bilan (notamment dosages hormonaux) et les traitements de l'hirsutisme
- Les indications du laser épilatoire qui ne sont pas que purement esthétiques
- Ne pas négliger le retentissement psychologique et social d'une hyperpilosité

What is already known about the topic?

Hirsutism is a common symptom for which many young women are reluctant to consult. In addition to being a health problem, it also represents a major psychosocial problem. Patients should thus be encouraged to consult and be put at ease: Simply talking about this problem requires an effort from them. This article describes the various etiologies to be searched for and the appropriate medical treatments, without forgetting the useful combination with cosmetic treatments.

What does this article bring up for us?

- Provides an overview of the medical assessments (including hormonal assays) and treatments of hirsutism
- Reviews the indications of laser hair removal that are not only purely esthetic
- Highlights the psychological and social impact of hyperpilosity that must not be neglected

AFFILIATIONS

- ¹ Dermatology departement, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels
- ² Endocrinology departement, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels

Dominique Maiter

INTRODUCTION ET DÉFINITION

L'hirsutisme est un symptôme et non une maladie. Il s'agit du développement excessif de poils terminaux (épais et foncés) dans les zones androgéno-dépendantes, normalement glabres chez la femme, à savoir, le visage, le torse, la ligne blanche abdominale, le dos et les régions fessières ainsi que les cuisses. Ainsi défini, l'hirsutisme est toujours en rapport avec une exposition accrue des follicules pilo-sébacés à l'action des **androgènes** : soit androgènes en quantité accrue, soit sensibilité excessive des poils aux androgènes. L'hirsutisme est à différencier de l'hypertrichose. Cette dernière se manifeste par un développement diffus de poils villex sur les zones non androgéno-dépendantes. Ses causes principales sont métaboliques (anorexie mentale, porphyrie cutanée), médicamenteuses (diphénylhydantoïne, minoxidil, corticostéroïdes, cyclosporine, pénicillamine), génétiques et paranéoplasiques.

L'hirsutisme peut être isolé, ou accompagné d'autres manifestations cutanées d'hyperandrogénisme (acné, hyperséborrhée, alopecie temporaire), de virilisme (augmentation de la taille du clitoris et de la masse

musculaire, rauçité de la voix) ou d'autres symptômes en fonction de l'étiologie.

L'hirsutisme est un symptôme assez fréquent pour lequel pas mal de jeunes filles et femmes hésitent à consulter. En plus d'être un problème de santé, il s'agit également d'un problème psycho-social important. Sa prévalence est élevée : selon les régions, 3 à 10% des femmes en âge de procréer seraient affectées à des degrés divers. On note une nette influence de facteurs raciaux et ethniques. En Belgique, environ 5% de la population féminine jeune est atteinte d'hirsutisme.

MÉCANISME DE L'HIRSUTISME

Le cycle du poil est composé de trois phases : une phase anagène, permettant la croissance du poil ; une phase catagène, où le poil est en cessation d'activité et une phase télogène, phase de latence et d'élimination. Les androgènes stimulent la croissance et l'épaississement des poils ainsi que la production de sébum par les glandes sébacées. Au niveau des cheveux, c'est le contraire: les androgènes stimulent la phase télogène et donc la perte des cheveux. Ceci explique que les hommes ont moins de cheveux, en particulier dans les régions temporales, mais une pilosité plus marquée en périphérie.

Deux organes produisent les androgènes chez la femme : les ovaires et les surrénales (Figure 1). L'androgène le plus

Figure 1 : Production des androgènes chez la femme

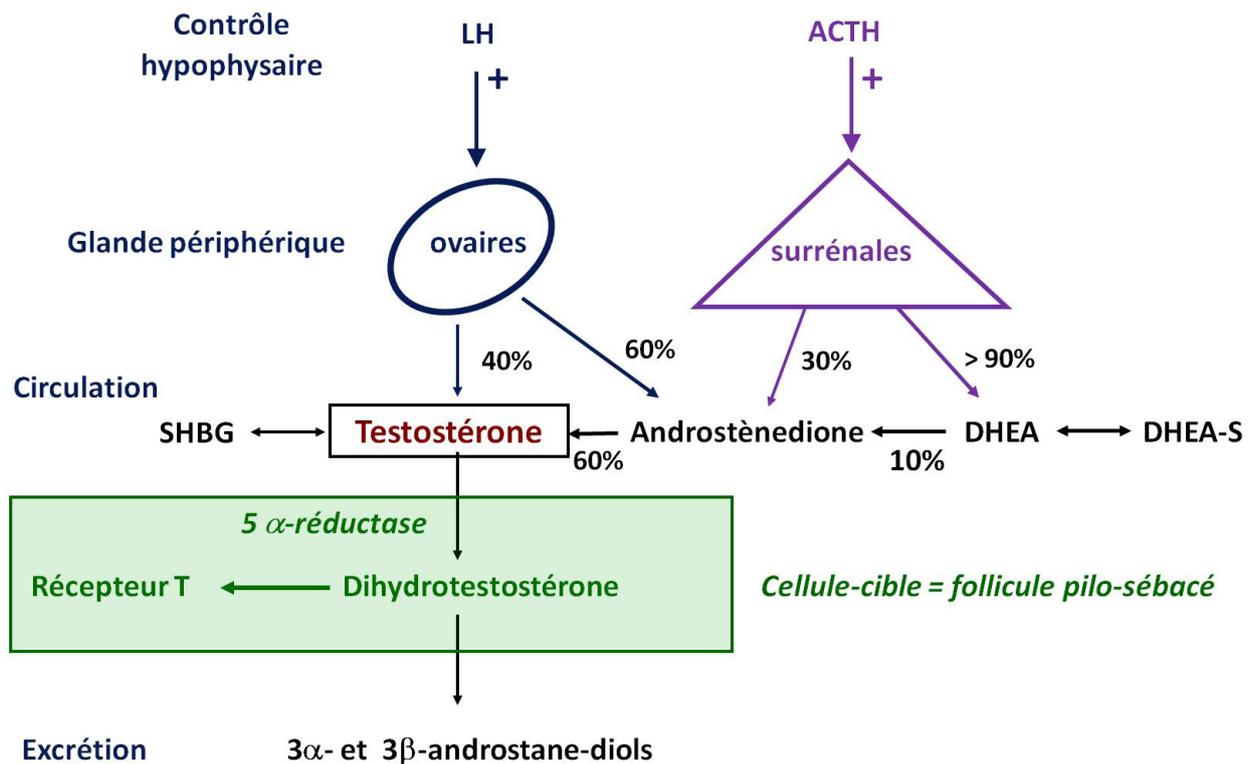


Tableau 1 : Concentrations en androgènes circulants chez la femme

	Femme pré-ménopausée	Femme post-ménopausée	Femme sous pilule oestro-progestative
DHEA-S	2-8 µmol/L (75-300 µg/dl)	↓ avec âge	↓ de 20-30%
Androstènedione	3,5-7,0 nmol/L (100-200 ng/dl)	idem	↓ de 50%
Testo totale	0,7-2,1 nmol/L (20-60 ng/dl)	idem	↓ de 50-70%
Testo libre	< 0,080 nmol/L (< 230 ng/ml)	idem	↓ de 80% (SHBG ↑)

actif est la testostérone. La testostérone se retrouve sous trois formes : liée à la SHBG, liée à l'albumine ou libre. La testostérone libre est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 alpha-réductase au niveau de la cellule cible. C'est la DHT qui stimule localement les follicules pilo-sébacés (Tableau 1)

Cinq mécanismes principaux sont à l'origine de l'hirsutisme :

1. une **production ovarienne excessive** de testostérone et d'androstènedione sous l'influence de la LH ;
2. une **production surrénalienne excessive** d'androstènedione, de DHEA et de DHEA-S sous l'influence de l'ACTH ;
3. une **sensibilité périphérique excessive aux androgènes** avec une activité augmentée de la 5 α-réductase = hirsutisme idiopathique ;
4. une **prise exogène d'androgènes** = hirsutisme iatrogène ;
5. une diminution de la SHBG qui induit une augmentation de la testostérone libre.

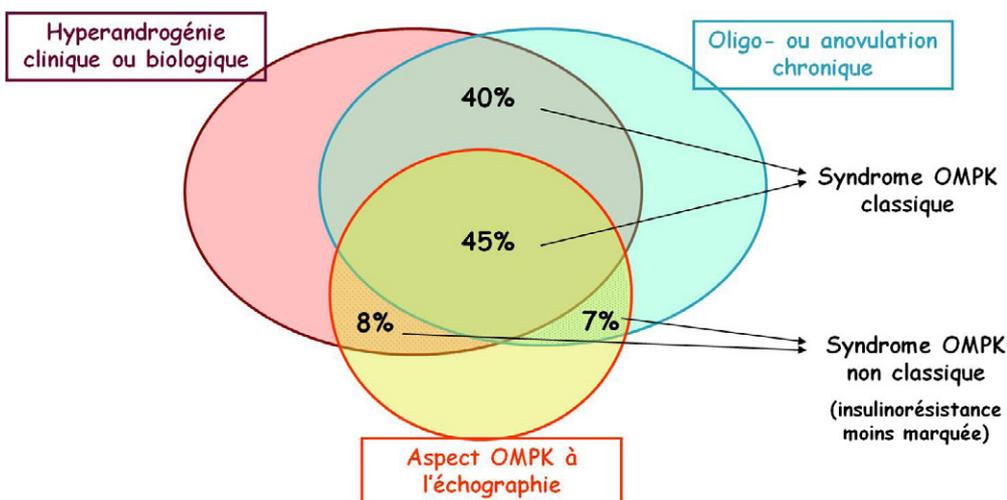
ÉTIOLOGIES

Les causes les plus fréquentes d'hirsutisme sont le syndrome des ovaires micro-polykystiques (75%), l'hirsutisme idiopathique (20%) et l'hyperplasie congénitale des surrénales = « late onset » (1-5%). Les autres causes sont plus rares, le syndrome de Cushing (< 1%), les tumeurs surrénaliennes androgéno-sécrétantes (< 1%), les tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes (< 1%), l'hyperthécose ovarienne (< 1%) et l'hirsutisme iatrogène (< 1%). Enfin, le prolactinome, l'acromégalie et de rares syndromes d'insulino-résistance peuvent engendrer également un hirsutisme.

LE SYNDROME DES OVAIRES MICRO-POLYKYSTIQUES

Le SOMPK est défini selon les **Critères de Rotterdam** (2008) : tous les critères étant requis (Figure 2).

Figure 2 : SOMK : une entité hétérogène



- Signes cliniques ou biologiques d'hyperandrogénie.
- Signes de dysfonction ovarienne : oligo-anovulation et/ou OMPK à l'échographe (≥ 12 follicules de 2-9 mm et volume ovarien augmenté > 10 mL).
- Exclusion d'autres causes d'hyperandrogénie (bloc surrénalien, syndrome de Cushing, tumeur virilisante, ...).

Les patientes atteintes du SOMPK possèdent souvent un phénotype d'insulino-résistance. Leur sensibilité à l'insuline est diminuée et la plupart sont en surpoids (environ 1/2). Celles-ci sont alors plus à risque de développer un syndrome métabolique, un diabète de type 2 et des complications cardiovasculaires.

Le SOMPK se manifeste également par des anomalies neuroendocrines : augmentation de la sécrétion pulsatile de LH favorisée par l'hyper-oestrogénémie et la diminution de la FSH. Cela entraîne des troubles des cycles (infertilité), une hyperprolactinémie fréquente et modérée par feedback positif sur l'hypophyse, une hyperplasie endométriale et une augmentation du risque de cancers de l'endomètre et du sein par excès chronique d'oestrogènes non opposés par la progestérone (Figure 3).

Il existe également des anomalies de la synthèse ovarienne des stéroïdes avec augmentation des cellules thécales et de l'activité 17-hydroxylase mais également, une diminution de l'activité aromatasase et un blocage de la maturation folliculaire. Ces anomalies conduisent à une production d'androgènes favorisant l'hirsutisme, l'acné et l'alopecie.

Le tableau clinique est marqué par un hirsutisme, un virilisme, une infertilité, une aménorrhée ou oligospanioménorrhée, une obésité, un aspect pseudo-Cushing.

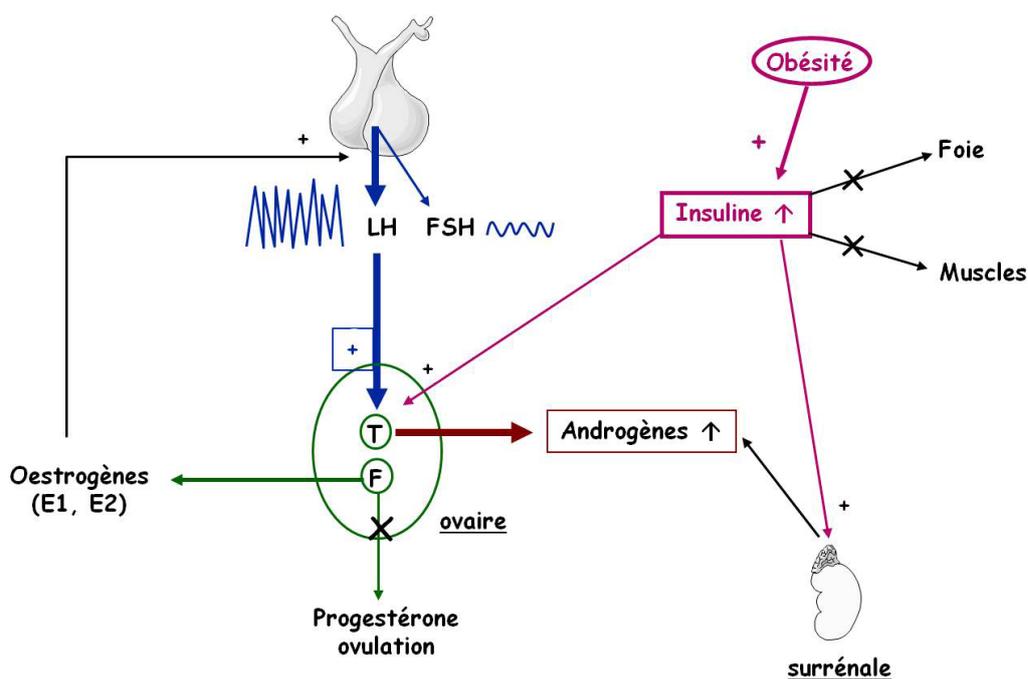
Sur le plan biologique, on observe :

- une augmentation de la LH avec FSH normale et un rapport LH/FSH > 2 .
- une progestérone basse ;
- un oestradiol normal ou légèrement augmenté pour une phase folliculaire (30 à 60 pg/mL) ;
- un hyperandrogénisme ovarien (androstènedione et testostérone), accompagné d'un dérèglement surrénalien secondaire dans la moitié des cas (augmentation de la DHEA-S) ;
- une insulino-résistance mise au point pas test HOMA. On retrouve aussi fréquemment une dyslipidémie athérogène (hypertriglycémie et cholestérol-HDL bas).

HIRSUTISME IDIOPATHIQUE

L'hirsutisme idiopathique est une hypersensibilité des cellules-cibles des bulbes pileux aux androgènes circulants produits en quantité normale. Il est dû à une augmentation de l'activité de la 5 α -réductase (type 1 et 2). Il évolue de façon lente, parfois familiale, sans virilisme. Les cycles menstruels sont réguliers et ovulatoires, avec ovaires normaux à l'échographie. La biologie est tout à fait normale, sauf la testostérone libre, qui est parfois « borderline ». Il existe probablement un continuum entre l'hirsutisme idiopathique et l'OMPK.

Figure 3 : Mécanisme pathogéniques des OMK



LE BLOC PARTIEL EN 21-HYDROXYLASE

Elle représente la troisième cause d'hirsutisme. Le bloc partiel de la 21-hydroxylase diminue la formation de cortisol et d'aldostérone ce qui provoque une stimulation de l'ACTH et une accumulation d'androgènes. L'hirsutisme est souvent précoce et progressif et on retrouve fréquemment des antécédents familiaux.

Le diagnostic est posé par dosage de la 17-OH-progesterone (idéalement en phase folliculaire), principal androgène accumulé. Un déficit enzymatique est suspecté lorsque la 17OHP > 6nmol/L. Un test de stimulation par ACTH (Synacthen® 250 µg IV) peut être réalisé pour confirmer les formes partielles ou hétérozygotes (pic normal < 30 nmol/L, pic > 45 nmol/L lors de déficit partiel en 21-hydroxylase).

QUAND FAUT-IL SUSPECTER UNE TUMEUR ?

Lorsque l'hirsutisme est d'apparition brutale, survient à un âge inhabituel, et est de progression rapide. Egalement en cas d'hirsutisme sévère avec ou sans signe de virilisation (testostérone > 5.2nmol/L, DHEA-S > 19 µmol/L).

ÉVALUATION CLINIQUE DE L'HIRSUTISME

L'anamnèse permet de préciser l'origine ethnique, l'âge d'apparition de l'hirsutisme et son évolution, la présence d'antécédents familiaux et les troubles des cycles menstruels.

Le score de Ferriman et Gallwey permet d'évaluer la sévérité de l'hirsutisme (Figure 4). Pour chaque région du corps (9 en tout), on distingue un score allant de 0 (pas de poils terminaux) à 4 (toute la région est couverte de façon drue). On définit l'hirsutisme par un score $\geq 8/36$ (Figure 5).

ÉVALUATION BIOLOGIQUE DE L'HIRSUTISME ET AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les dosages hormonaux sont à réaliser si possible en début de cycle (phase folliculaire) et en dehors de tout traitement oestro-progestatif. En cas d'aménorrhée, ils peuvent être réalisés à n'importe quel moment.

Dans un premier temps, seuls les androgènes plasmatiques doivent être dosés : testostérone totale ou libre, androstènedione, DHEA-S (marqueur d'hyperandrogénie surrénalienne), 17-OH-progesterone.

En cas de perturbations de cycle, les dosages de l'hCG, la prolactine, de la prolactine, de la LH, de la FSH et de la TSH sont recommandés. En cas d'élévation de certains androgènes, il sera utile d'effectuer les dosages complémentaires de la SHBG (permettant le calcul de l'index de testostérone libre), de l'oestradiol, de la progesterone, de la glycémie, de l'insulinémie à jeun (test HOMA, surtout si BMI > 25), de la T4 libre, et de la TSH. Le bilan sera éventuellement complété, selon le tableau clinique, par le dosage de la cortisolurie de 24h et de l'IGF-I.

Figure 4 : Score de Ferriman et Gallwey

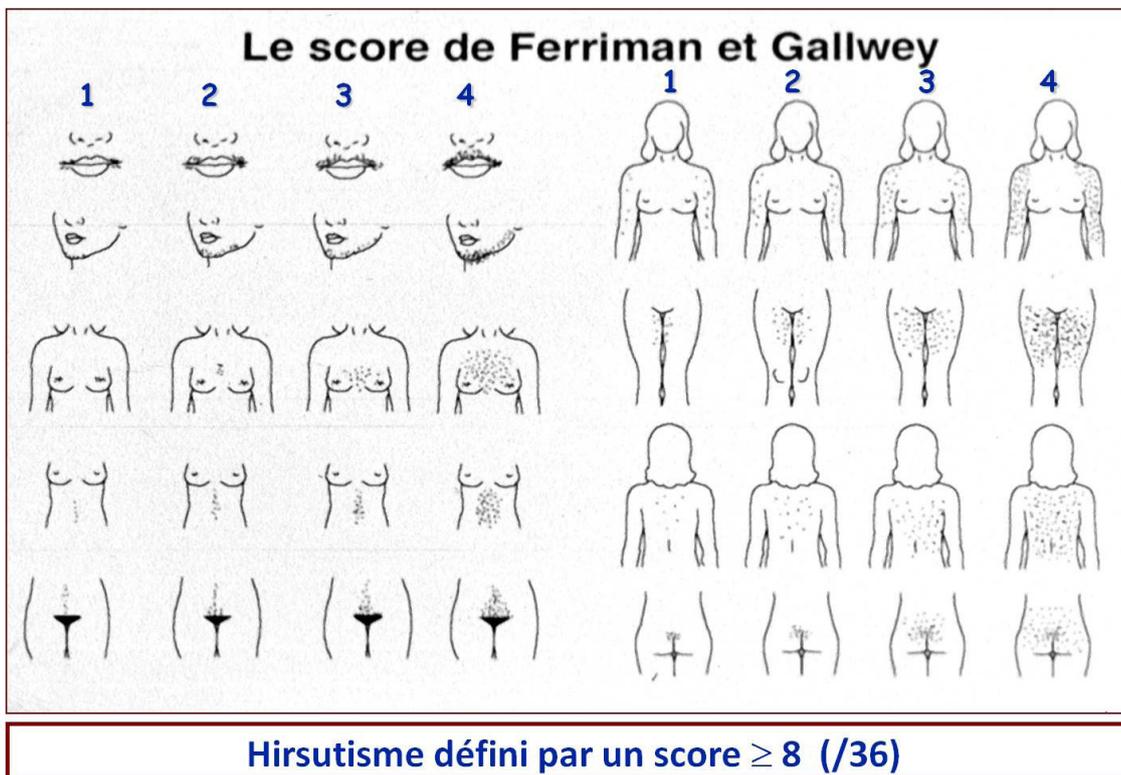


Figure 5 : Score de Ferriman et Gallwey



Un test à l'ACTH en cas de suspicion d'hyperplasie congénitale des surrénales, une échographie ovarienne en cas de suspicion d'OMPK et un CT-scan abdominal et/ou une laparoscopie diagnostique en cas de forte suspicion de tumeur surrénalienne ou ovarienne peuvent également être réalisés.

TRAITEMENTS

Le traitement comporte quatre volets: étiologiques, anti-androgéniques, cosmétiques et les traitements de l'infertilité. Ces derniers ne seront pas abordés ici.

TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Lorsqu'il est possible d'identifier une cause, un traitement étiologique de celle-ci doit-être privilégié : une exérèse chirurgicale accompagnée ou non d'une chimiothérapie dans les cas de tumeur surrénalienne ou ovarienne ; une chirurgie trans-sphénoïdale dans la maladie de Cushing ; éventuellement la prescription de glucocorticoïdes dans

les formes tardives de bloc en 21-hydroxylase, avec déficit en cortisol et augmentation d'ACTH (notons toutefois que ce traitement a peu d'effet sur l'hirsutisme).

TRAITEMENT OESTROPROGESTATIF

Le traitement oestroprogestatif de type contraceptif (à visée anti-gonadotrope) est très utile en cas de syndrome des OMPK et sera en principe prescrit sauf contre-indication. Il permet de diminuer la LH et la production ovarienne d'androgènes, d'augmenter la SHBG et de diminuer la fraction libre des androgènes. Il permet également de diminuer partiellement les androgènes surrénaliens, de régulariser les cycles et de diminuer l'hyperplasie endométriale. Ne négligeons pas cependant l'augmentation du risque thromboembolique et les effets secondaires que ces traitements peuvent entraîner et on choisira de préférence une pilule de 2^{ème} génération faiblement dosée en 17- β -oestradiol (30 μ g).

TRAITEMENT ANTI-ANDROGÉNIQUE

Un traitement anti-androgénique sera idéalement prescrit en association avec un oestroprogestatif dans les cas d'hirsutisme significatif. Font également partie de l'arsenal thérapeutique : l'acétate de cyprotérone (Androcur® 10 et 50 mg), la spironolactone (Aldactone® 25 et 100 mg), la finastéride (Proscar® 5 mg – finastéride 1 ou 2 mg en magistral) et la flutamide (Eulexin® 250 mg).

L'Acétate de cyprotérone doit être prescrit en association avec une contraception OP durant les dix premiers jours du cycle ou en association avec l'oestradiol durant les 21 premiers jours. L'efficacité maximale n'est obtenue qu'après 1 an. Les effets secondaires principaux sont : fatigue, diminution de la libido, mastodynie, et retard ou absence de règles. La grossesse est une contre-indication car l'acétate de cyprotérone est tératogène pour le fœtus masculin. Une surveillance des enzymes hépatiques est à effectuer. L'Androcur® est remboursé en catégorie B si le score de FG est supérieur à 8. En cas de contre-indication des oestrogènes l'acétate de cyprotérone peut être administré en continu à la dose de 12.5 à 25mg/j. Le risque trombo-embolique est alors très faible.

La spironolactone est une alternative un peu moins efficace. C'est un antiandrogène pur qui doit être associé à une pilule contraceptive sous peine d'irrégularités importantes du cycle. La dose quotidienne recommandée est de 50 à 100mg.

La finastéride 5mg/j (alopécie : 1 à 2 mg/j) est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase. Elle inhibe donc spécifiquement la production de DHT et n'induit pas ou peu de suppression des effets androgéniques généraux.

La metformine présente une efficacité nulle dans l'hirsutisme mais améliore la fréquence des cycles et la fertilité en cas d'insulino-résistance.

TRAITEMENTS COSMÉTIQUES

Les traitements cosmétiques sont un volet indispensable du traitement de l'hirsutisme. Il n'y a pas de méthode épilatoire « de choix », la meilleure solution doit être trouvée par la patiente notamment en fonction de la zone à épiler, des caractéristiques de sa peau, de la tolérance au traitement. Les traitements médicamenteux mettent du temps avant d'agir (> 6 mois) et ne sont jamais totalement efficaces. Les traitements cosmétiques doivent donc être proposés en parallèle. Une épilation définitive est utile mais ne doit être envisagée qu'après correction de la cause de l'hirsutisme notamment en présence d'un dérèglement hormonal.

Diane Declaye, Alexia Vanden Daelen

De nombreux lasers épilatoires sont disponibles sur le marché, avec en particulier les lasers de type diode, et les lasers Alexandrite/Yag. Ce dernier comporte deux longueurs d'onde, Nd-YAG long pulse 1064 nm et Alexandrite 755nm. Cette double longueur d'onde permet l'utilisation du laser sur tous les phototypes, des plus clairs aux plus foncés.

La destruction du follicule pileux est réalisée par photothermolyse. Les photons sont absorbés par la mélanine (chromophore sélectif) présente dans la tige et le bulbe pileux durant la phase anagène du poil et convertis en énergie thermique qui sera transmise par conduction aux structures permanentes impliquées dans le renouvellement pileux, à savoir la gaine épithéliale externe et la papille dermique.

Le laser épilatoire est indiqué dans le traitement des hirsutismes, des hypertrichoses (lanugineuses, iatrogènes, secondaires à des affections systémiques), des pseudo-folliculites de la barbe et de la nuque, des pili incarnati. L'utilisation du laser épilatoire en périphérie de la cicatrice des exérèses des kystes pilonidaux réduit le risque de récurrence. Son intérêt dans les hidradénites suppurées est en cours d'évaluation mais les premiers résultats sont encourageants. Il peut également être utilisé dans les hamartomes de Becker afin d'améliorer l'aspect esthétique de la lésion. Il ne faut donc pas réduire son usage aux épilations esthétiques ou « de confort » (Figure 6, 7).

Figure 6 : Hirsutisme lèvres blanche supérieure de score Ferriman et Gallaway 4



Figure 7 : Hirsutisme du menton



Notons que ce laser ne montre aucune efficacité dans l'épilation des poils roux, blanc, gris et décolorés. L'efficacité du traitement dépendra de la zone à traiter et du type de poils. Elle est maximale pour les poils terminaux, il est donc recommandé d'attendre la puberté.

Les complications sont rares et transitoires et sont essentiellement des hypo ou hyperpigmentations suite à des paramètres trop fort ou un bronzage méconnu. Des cas de stimulation de la pilosité initiale sont décrits, essentiellement chez les personnes de phototype foncé, sur les zones androgéno-dépendantes, résultant de la transformation de duvet ou poils intermédiaires en poils terminaux.

Le nombre de séances et l'espacement de celles-ci dépendront du temps de repousse des poils, des régions et du type de poils. Un minimum de 6 séances est recommandé avec un espacement variant entre 4 à 8 semaines.