

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA
SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 235

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

PAR

Ariane GRANDHAIE

Née le 07 décembre 1995 à Paris XIVème

**Étiologies et profils androgéniques de femmes ayant une testostérone totale
≥ 0,5 µg/l dosée au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg entre
2013 et 2021**

Président de thèse : Professeur Cherif AKLADIOS
Directeur de thèse : Docteur Thibault BAHOUAGNE



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024
Année universitaire 2023-2024

- président de l'université
- doyen de la faculté
- première vice doyenne de la faculté
- doyens honoraires : (1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- chargé de mission auprès du doyen
- responsable Administratif

M. DENKEN MICHEL
M. BIBLIA JEAN
MME CHARLOUX ANNE
M. VINCENDON GUY
M. GERLINGER PIERRE
M. LUDS BERTRAND
M. VICENTE GILBERT
M. STEEGMANN GEOTFRY



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
directeur général : M. HENNI SAMIR

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL JEAN-LOUIS chaire "généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM SÉIAMAK immunologie biologique
DOLLFUS HÉLÈNE génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPO CS	- pôle de l'Appareil locomoteur - service d'hospitalisation des urgences de traumatologie / HP	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPO CS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation/HP	53.02 chirurgie générale
AKLADIOS cherif	NRPO CS	- pôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / HP	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale option : gynécologie-obstétrique
ANDRES EMMANUEL	RPD CS	- pôle de Médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNEO) - service de Médecine interne, diabète et maladies métaboliques/HC	53.01 option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRPO NCS	- pôle Tête et cou-CETO - service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
MME ANTAL Maria Cristina	NRPO CS	- pôle de Biologie - service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et cytogénétique (option biologique)
MME ANTONI Delphine	NRPO	- pôle d'imagerie - service de radiothérapie / ICANS	47.02 cancérologie ; radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPO NCS	- pôle MIRNEO - service de rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPD CS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation/HP	53.02 chirurgie générale
BAHRAM Séiamak	NRPO CS	- pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / nouvel hôpital civil - Institut d'Hématologie et d'immunologie / Hôpital civil / Faculté	47.03 immunologie (option biologique)
BAUMERT THOMAS	NRPO CS	- pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital civil - Institut de recherche sur les Maladies virales et hépatiques/fac	52.01 gastro-entérologie ; hépatologie option : hépatologie
MME BEAU-FALLER Michèle	NRPO NCS	- pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPO CS	- pôle d'imagerie - CME / Activités transversales - unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPO CS	- pôle de psychiatrie, santé mentale et Addictologie - service de psychiatrie I / Hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes ; Addictologie option : psychiatrie d'adultes
BERTSCHY Gilles	RPD CS	- pôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychiatrie II / Hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPO NCS	- pôle d'imagerie - service d'imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-pédiatrie/HP	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPD CS	- pôle d'urgences / réanimations médicales / CAP - service des urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 réanimation ; Médecine d'urgence option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPO NCS	- pôle de gériatrie - service évaluation - gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPO NCS	- pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de chirurgie plastique et maxillo-faciale / Hôpital civil	50.04 chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; arthrologie
BONNEMAINS Laurent	NRPO NCS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 pédiatrie
BONNOMET François	NRPO CS	- pôle de l'Appareil locomoteur - service d'orthopédie-traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPO NCS	- pôle de spécialités médicales-ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel Hôpital civil	55.02 ophtalmologie

NOM et prénoms	CS ^a	services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
BOURGIN Patrice	NRPO CS	- pôle tête et cou - CETO - service de Neurologie - unité du sommeil / Hôpital civil	49.01 neurologie
MME BRIGAND Cécile	NRPO NCS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HP	53.02 chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPO CS	- pôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie plastique et maxillo-faciale / HP	50.04 option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MME CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPO NCS	- pôle de spécialités médicales-ophtalmologie / SMO - service de néphrologie-dialyse et transplantation / NHC	52.03 néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPO NCS	- pôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 réanimation
MME CEBULA Hélène	NRPO NCS	- pôle tête-cou - service de Neurochirurgie / HP	49.02 neurochirurgie
CHAKFE Nabli	NRPO CS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - serv. de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPO NCS	- pôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie du rachis / chirurgie B / HC	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MME CHARLOUX Anne	NRPO NCS	- pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / NHC	44.02 physiologie (option biologique)
MME CHARPIOT Anne	NRPO NCS	- pôle tête et cou - CETO - serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 oto-rhino-laryngologie
MME CHENARD-NEU Marie-pierre	NRPO CS	- pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPO CS	- pôle de l'appareil locomoteur - service d'orthopédie-traumatologie du membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPO NCS	- pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - service d'anesthésiologie-réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-réanimation - type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPO NCS	- pôle tête et cou-CETO - centre d'investigation clinique / NHC et HP	49.01 neurologie
CRIBIER Bernard	NRPO CS	- pôle d'urologie, morphologie et dermatologie - service de dermatologie / Hôpital civil	50.03 dermato-vénéréologie
DE BLAY DE BAIX Frédéric	RPD CS	- pôle de pathologie thoracique - service de pneumologie / nouvel hôpital civil	51.01 pneumologie
DE SEZE Jérôme	NRPO CS	- pôle tête et cou - CETO - centre d'investigation clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.01 neurologie
DEBRY Christian	RPD CS	- pôle tête et cou - CETO - serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPD NCS	- pôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPO CS	- pôle de biologie - service de génétique médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPO NCS	- pôle de l'appareil Locomoteur - service d'orthopédie-traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MME ENTZ-WERLE Natacha	NRPO NCS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 pédiatrie
MME FACCA Sybille	NRPO CS	- pôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie de la main - 308 main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MME FAFI-KREMER Samira	NRPO CS	- pôle de biologie - Laboratoire (institut) de virologie / PTM HUS et faculté	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
FAITOT François	NRPO NCS	- pôle de pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation / HP	53.02 chirurgie générale
FALDOZ Pierre-Emmanuel	NRPO NCS	- pôle de pathologie thoracique - service de chirurgie thoracique / nouvel hôpital civil	51.03 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER LUC-Matthieu	NRPO NCS	- pôle d'onco-hématologie - service d'hématologie / ICANS	47.01 hématologie ; transfusion option : hématologie
FOUCHER Jack	NRPO NCS	- pôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychiatrie I / Hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoît	NCS	- IHU - Institut Hospitalo-universitaire - Hôpital civil	43.02 radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPD CS	- pôle d'imagerie - service d'imagerie A interventionnelle / nouvel hôpital civil	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPO NCS	- pôle d'imagerie - service d'imagerie A interventionnelle / nouvel hôpital civil	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPO NCS	- pôle des spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel hôpital civil	55.02 ophtalmologie
GENY Bernard	NRPO CS	- pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / NHC	44.02 physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPO NCS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - serv. de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPO CS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPO CS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service de médecine interne et de nutrition / HP	54.04 endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MME GONZALEZ Maria	NRPO CS	- pôle de santé publique et santé au travail - service de pathologie professionnelle et médecine du travail/HC	46.02 médecine et santé au travail

NOM et prénoms	CS ¹⁰	services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPO CS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service de rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 rhumatologie
HANSMANN Yves	RPD NCS	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service des maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 option : maladies infectieuses
MME HELMS Julie	NRPO NCS	- pôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / nouvel Hôpital civil	48.02 médecine intensive-réanimation
HIRSCH Edouard	NRPO NCS	- pôle tête et cou - CETO - service de neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPO NCS	- pôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPD CS	- pôle de médecine physique et de réadaptation - institut universitaire de réadaptation / ciémenceau	49.05 médecine physique et réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPO CS	- pôle de biologie - institut (laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)
MME JEANDIER Nathalie	NRPO CS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service d'endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MME JEBEL-MOREL Laurence	NRPO NCS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de cardiologie / nouvel Hôpital civil	51.02 cardiologie
KALTENBACH Georges	RPD CS	- pôle de gériatrie - service de médecine interne - gériatrie / Hôpital de la Robertsau - secteur évaluation - gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 option : gériatrie et biologie du vieillissement
MME KESSLER Laurence	NRPO NCS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service d'endocrinologie, diabète, nutrition et addictologie / Méd. B / HC	54.04 endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPO NCS	- pôle de pathologie thoracique - service de pneumologie / nouvel Hôpital civil	51.01 pneumologie
KINDO Michel	NRPO NCS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de chirurgie cardio-vasculaire / nouvel Hôpital civil	51.03 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MME KORGANOW Anne-Sophie	NRPO CS	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPO CS	- pôle d'imagerie - service imagerie II - Neuroradio ostéoarticulaire - pédiatrie / HP	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPO CS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de néonatalogie et réanimation néonatale (pédiatrie II)/HP	54.01 pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPD NCS	- pôle d'onco-hématologie - service d'hématologie / ICANS	47.02 option : cancérologie (clinique)
MME LALANNE Laurence	NRPO CS	- pôle de psychiatrie, santé mentale et addictologie - service d'addictologie / Hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes ; Addictologie (option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPO NCS	- pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de chirurgie urologique / nouvel Hôpital civil	52.04 urologie
LAUGEL Vincent	RPD CS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
MME LEJAY Anne	NRPO NCS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - service de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 option : chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPO NCS	- pôle d'imagerie - institut d'anatomie normale / faculté de médecine - service de neuroradiologie, d'imagerie ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPD CS	- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie générale et spécialisée / LBS / NHC - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 sciences biologiques de pharmacie
LIPSKER Dan	NRPO NCS	- pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de dermatologie / Hôpital civil	50.03 dermato-vénéréologie
LIVERNEUX Philippe	RPD NCS	- pôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie de la main - SOS main / Hôpital de Hautepierre	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPO NCS	- pôle d'onco-hématologie - service d'oncologie médicale / ICANS	47.02 cancérologie ; radiothérapie option : cancérologie
MARTIN Thierry	NRPO NCS	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 immunologie (option clinique)
MME MASCAUX Céline	NRPO NCS	- pôle de pathologie thoracique - service de pneumologie / nouvel Hôpital civil	51.01 pneumologie ; Addictologie
MME MATHELIN Carole	NRPO CS	- pôle de gynécologie-obstétrique - unité de sénologie / ICANS	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPO CS	- pôle d'onco-hématologie - Laboratoire d'hématologie biologique - Hôpital de Hautepierre - institut d'hématologie / faculté de médecine	47.01 Hématologie ; transfusion option hématologie biologique

NOM et prénoms	CS*	services Hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPO CS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital civil	51.03 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPO NCS	- pôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPD CS	- pôle d'anesthésiologie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - service d'anesthésiologie-réanimation chirurgicale / NHC	48.01 option : Anesthésiologie-réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPO NCS	- institut de physiologie / Faculté de médecine - pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / NHC	44.02 physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPO NCS	- pôle de santé publique et santé au travail - Laboratoire de biostatistiques / Hôpital civil - biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / Hôpital civil	46.04 biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPO CS	- pôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / Nouvel Hôpital civil	48.02 réanimation
MONASSIER Laurent	NRPO CS	- pôle de pharmacie-pharmacologie - Labo. de neurobiologie et pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 option : pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPO NCS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de cardiologie / Nouvel Hôpital civil	51.02 cardiologie
MUTTER Didier	RPD NCS	- pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital civil - service de chirurgie viscérale et digestive / NHC	52.02 chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPO CS	- pôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPO NCS	- pôle d'imagerie - service de radiothérapie / ICANS	47.02 cancérologie ; radiothérapie option radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPO NCS	- pôle d'anesthésie réanimation chirurgicale SAMU-SMUR - service Anesthésiologie et de réanimation chirurgicale - HP	48.01 anesthésiologie-réanimation
OHANA Mickael	NRPO NCS	- pôle d'imagerie - service d'imagerie a - imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPD CS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de cardiologie / Nouvel Hôpital civil	51.02 cardiologie
MME OLLAND Anne	NRPO NCS	- pôle de pathologie thoracique - service de chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital civil	51.03 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MME PAILLARD Catherine	NRPO CS	- pôle médico-chirurgicale de pédiatrie - service de pédiatrie II / Hôpital de Haute-pierre	54.01 pédiatrie
RELACCIA Thierry	NRPO NCS	- pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 réanimation ; Médecine d'urgence option : Médecine d'urgences
MME PERRETTA Silvana	NRPO NCS	- pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital civil - service de chirurgie viscérale et digestive / Nouvel Hôpital civil	52.02 chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPO CS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie viscérale et digestive / Nouvel Hôpital civil	52.02 chirurgie digestive
PETIT Thierry	CDP	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 cancérologie ; radiothérapie option : cancérologie clinique
PIVOT Xavier	NRPO NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 cancérologie ; radiothérapie option : cancérologie clinique
POTTECHER Julien	NRPO CS	- pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPO NCS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 nutrition
PROUST François	NRPO CS	- pôle tête et cou - service de neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPO CS	- pôle de biologie - service de Médecine Légale, consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPO NCS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service d'Hépatito-gastro-entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 option : gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPO NCS	- pôle de biologie - Département alogie du développement et cellules souches / ISBMC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPO CS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HP	53.02 chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPO NCS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HP	53.02 chirurgie générale
MME ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPO NCS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 pédiatrie
MME ROY Catherine	NRPO CS	- pôle d'imagerie - service d'imagerie a - imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPO NCS	- pôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / HP	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale option : gynécologie-obstétrique

NOM et prénoms	CS*	services Hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
BAUER Arnaud	NRPD NCS	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel hôpital civil	55.02 ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPD NCS	- pôle de santé publique et santé au travail - service de santé publique / hôpital civil - biostatistiques et informatique / faculté de médecine / HC	46.04 biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPD CS	- pôle d'urologie, morphologie et dermatologie - service de chirurgie urologique / nouvel hôpital civil	52.04 urologie
MME SCHATZ Claude	NRPD CS	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel hôpital civil	55.02 ophtalmologie
MME SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPD NCS	- pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / nouvel hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPD CS	- pôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / hôpital de Hautepierre	48.02 réanimation
MME SCHRÖDER Carmen	NRPD CS	- pôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychothérapie pour enfants et Adolescents / HC	49.04 pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPD NCS	- pôle tête et cou - CETO - service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPD CS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service d'hépto-gastro-entérologie et d'assistance nutritive/HP	52.01 gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPD NCS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service de rhumatologie / hôpital de Hautepierre	50.01 rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPD CS	- pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service des maladies vasculaires-HTA-pharmacologie clinique/NHC	51.04 option : médecine vasculaire
MME TALON Isabelle	NRPD NCS	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de chirurgie pédiatrique / hôpital de Hautepierre	54.02 chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPD NCS	- pôle de biologie - service de biologie de la reproduction / CMCO schiltigheim	54.05 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MME TRANCHANT Christine	NRPD CS	- pôle tête et cou - CETO - service de neurologie / hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPD CS	- pôle d'imagerie - service d'imagerie 1 - imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPD NCS	- pôle de santé publique et santé au travail - département de santé publique / secteur 3 - épidémiologie et économie de la santé / hôpital civil - Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	NRPD CS	- pôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychiatrie d'urgences, de liaison et de psychotraumatologie / hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPD NCS	- pôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de pathologies tropicales / Faculté	54.05 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPD CS	- pôle de gériatrie - service de soins de suite et réadaptation gériatrique/hôpital de la Robertsau	51.01 option : gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPD CS	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne / nouvel hôpital civil	53.01 option : médecine interne
WOLF Philippe	NRPD NCS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et de transplantations multiorganes / HP - coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 chirurgie générale
MME WOLFF Valérie	NRPD CS	- pôle tête et cou - unité neurovasculaire / hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : hôpital civil - HP : hôpital de Hautepierre - NHC : nouvel hôpital civil - PTM = plateau technique de microbiologie

* : CS (chef de service) ou NCS (non chef de service hospitalier) - CSPI : chef de service par intérim - CSP : chef de service provisoire (un an)

CU : chef d'unité fonctionnelle

RPD : pôle RPD (responsable de pôle) ou NRPD (non responsable de pôle)

cons. : consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

dir : directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et prénoms	CS*	services Hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
CALVEL Laurent	NRPD CS	- pôle spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	- pôle Hépto-digestif - service de gastro-entérologie - NHC	52.02 gastro-entérologie
SALVAT Eric	CS	- pôle tête-cou - centre d'évaluation et de traitement de la douleur / HP	48.04 thérapeutique, médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et prénoms	CS*	services Hospitaliers ou Institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
AGIN AMBAUD		- rôle d'imagerie - service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
MME AYMÉ-DIETRICH Estelle		- rôle de pharmacologie - unité de pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE THIBAUT		- rôle de Médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNED) - service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques / HC	53.01 option : médecine interne
BECKER Guillaume		- rôle de pharmacologie - unité de pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		- rôle de spécialités médicales-ophtalmologie / SMO - service de Néphrologie-transplantation / NHC	52.03 néphrologie
MME BIANCALANA Valérie		- rôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		- rôle d'imagerie - service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
MME BOICHARD Amélie		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.01 biochimie et biologie moléculaire
BOUSIDES Olivier		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.01 biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		- rôle de biologie - Institut de bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
MME BRU Valérie		- rôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale/PTM HUS - Institut de parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
MME BUND Caroline		- rôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		- rôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital civil	47.03 immunologie
CAZZATO Roberto		- rôle d'imagerie - service d'imagerie à interventionnelle / NHC	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERLINE Jocelyn		- rôle de biologie - Département de biologie structurale intégrative / IGSMC	47.02 cancérologie ; radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		- rôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital civil	47.03 immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		- rôle d'imagerie - UFR237 - imagerie préclinique / HP	43.01 biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		- rôle urgences - réanimations médicales / centre antidépresseur - service de réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 réanimation
MME CORDEANU Elena Mihaela		- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service des maladies vasculaires-HTA-pharmacologie clinique / NHC	51.04 option : médecine vasculaire
DALL-YOUCHEF Ahmed Nassim		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
DANION François		- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service des maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 option : maladies infectieuses
DEVYS Didier		- rôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
MME DINKELACKER Véra		- rôle tête et cou - CETO - service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 neurologie
DOLLÉ Pascal		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
MME ENACHE Irina		- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / IGSMC	44.02 physiologie
MME FARRUGIA-JACAMON Audrey		- rôle de biologie - service de Médecine Légale, consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 médecine légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		- rôle tête et cou - CETO - centre d'investigation clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	48.04 thérapeutique, médecine de la douleur, addictologie
FILIBETTI Denis	CS	- rôle de biologie - Labo. de parasitologie et de mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		- rôle de biologie - Laboratoire (Institut) de virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
GIANNINI Margherita		- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / NHC	44.02 physiologie (option biologique)
GIES Vincent		- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		- rôle de biologie - Institut (Laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)

NOM et prénoms	CS*	services Hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
GUERIN ERIC		- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.03 biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 immunologie (option clinique)
MME HARSAN-RASTEI LAURA		- pôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		- pôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS - service de biophysique et de médecine nucléaire / NHC	43.01 biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		- pôle de biologie - département génomique fonctionnelle et cancer / IGSMC	47.04 génétique (option biologique)
MME KEMMEL Véronique		- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.01 biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- institut d'anatomie normale / Faculté de médecine	42.01 Anatomie (option clinique)
MME KRASNY-PACINI Agata		- pôle de médecine physique et de réadaptation - institut universitaire de réadaptation / Clémenceau	49.05 médecine physique et réadaptation
MME LAMOUR Valérie		- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.01 biochimie et biologie moléculaire
MME LANNES Séatrice		- institut d'histologie / Faculté de médecine - pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 histologie, embryologie et cytogénétique (option biologique)
LAVAL Thomas		- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.03 biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		- pôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale option : gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		- pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de dermatologie / Hôpital civil	50.03 dermato-vénéréologie
LHERMITTE Benoît		- pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		- pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de chirurgie plastique et maxillo-faciale / Hôpital civil	55.03 chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		- pôle de biologie - Laboratoire d'hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 biologie cellulaire (type mixte : biologique)
MME MOUTOU Céline		- pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic préimplantatoire / CMCO schiltigheim	54.05 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Ép. GUNTHER	CS	- pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
MME NICOLAE Alina		- pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option clinique)
MME NOUNRY Nathalie		- pôle de santé publique et santé au travail - service de pathologie professionnelle et de médecine du travail / HC	46.02 médecine et santé au travail (option clinique)
PFÄFF Alexander		- pôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale / PTM HUS	45.02 parasitologie et mycologie
MME PITON Amélie		- pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / NHC	47.04 génétique (option biologique)
POP ABUL		- pôle d'imagerie - unité de neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		- pôle de biologie - institut (Laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 option : Bactériologie-virologie (biologique)
MME RADOSAVLJEVIC Mirjana		- pôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital civil	47.03 immunologie (option biologique)
MME REIX Nathalie		- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / NHC - service de chirurgie / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
MME RIOU Marianne		- pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 physiologie (option clinique)
MME ROLLAND Delphine		- pôle de biologie - Laboratoire d'hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
MME ROLLING Julie		- pôle de psychiatrie et de santé mentale - service psychothérapeutique pour enfants et adolescents / HC	49.04 pédopsychiatrie ; Addictologie
MME RUPPERT Elisabeth		- pôle tête et cou - service de neurologie - unité de pathologie du sommeil / HC	49.01 neurologie
MME SABOU Alina		- pôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale/PTM HUS - institut de parasitologie / Faculté de médecine	45.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service d'hépto-gastro-entérologie / HP	52.01 gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
MME SCHEIDECKER Sophie		- pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 génétique

NOM et prénoms	CS ^a	services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
SCHRAMM Frédéric		- rôle de biologie - institut (laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)
MME SOLIS Morgane		- rôle de biologie - Laboratoire de virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option : bactériologie-virologie
MME SORDET Christelle		- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIRNEC) - service de rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 rhumatologie
MME TALAGRAND-REBOUL Emilie		- rôle de biologie - institut (laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)
VALLAT Laurent		- rôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 hématologie ; transfusion option hématologie biologique
MME VELAY-RUSCH Aurélie		- rôle de biologie - Laboratoire de virologie / Hôpital civil	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
MME VILLARD Odile		- rôle de biologie - Labo. de parasitologie et de mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
MME ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		- rôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 pédiatrie
ZOLL Joffrey		- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / HC	44.02 physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

PR BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

MME CHABRIAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - équipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLENBERGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - équipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
MR KESSEL Nils	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques
MR LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - équipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
MME MIRALLES Célia	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques
MME SCARFONE Marianna	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques
MME THOMAS Marion	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques
MR VASNERON Frédéric	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques
MR ZIMMER Alexis	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LESVS) institut d'anatomie pathologique	72.	épistémologie - Histoire des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

PR^{ESS} ASS. DUMAS Claire
 PR^{ESS} ASS. GROB-BERTHOU Anne
 PR ASS. GUILLOU Philippe
 PR ASS. HILD Philippe
 PR ASS. ROUGERIE Fabien

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

DR^E CHAMBE Juliette
 DR LORENZO Mathieu

C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

DR^E DELACOUR Chloé
 DR GIACOMINI Antoine
 DR HERZOG Florent
 DR HOLLANDER David
 DR^E SANSELME Anne-Elisabeth
 DR SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

MME la DR ^E DARIUS Sophie	- permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital civil
MME DR ^E SOURIEUX Bénédicte	- pôle de pharmacie-pharmacologie - service de pharmacie-stérilisation / nouvel Hôpital civil
DR ^E GUILBERT Anne-Sophie	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
DR LEBEVRE Nicolas	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie - hygiène (SMO) - service des maladies infectieuses et tropicales / nouvel Hôpital civil
DR LEPAGE Tristan	- USM1 «UF9317» - unité médicale de la maison d'arrêt de Strasbourg
MME la DR ^E LICHTBLAU Isabelle	- pôle de gynécologie et d'obstétrique - Laboratoire de biologie de la reproduction
DR NISAND Gabriel	- pôle de santé publique et santé au travail - service de santé publique - DIM / Hôpital civil
DR RIRRELLO Olivier	- pôle de gynécologie et d'obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / CMCO
DR REY David	- pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - centre de soins de l'infection par le VIH / nouvel Hôpital civil
MME DR ^E RONDE OUSTEAU Cécile	- pôle Locomax - service de chirurgie séptique / Hôpital de Haute-pierre
MME DR ^E RONGIERES Catherine	- pôle de gynécologie et d'obstétrique - centre clinique biologique d'assistance médicale à la procréation / CMCO
DR TCHOMAKOV Dimitar	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service des urgences médico-chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
DR WAECHTER Cédric	- pôle de gériatrie - service de soins de suite de longue durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
MME DR ^E WEISS Anne	- pôle urgences - SAMU67 - médecine intensive et réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (généétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (service de pathologie)
DANION Jean-Marie (psychiatrie)
KOPFERSCHEMITT Jacques (urgences médico-chirurgicales Adultes)
MULLER André (centre d'évaluation et de traitement de la douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNBOCH Pierre (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
MME QUOIX Elisabeth (pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
GRUCKER Daniel (physique biologique)
HANNEDOUCHE Thierry (néphrologie)
KEMPF Jean-François (chirurgie orthopédique et de la main)
MOULIN Bruno (néphrologie)
PINGET Michel (endocrinologie)
ROQUE Patrick (biochimie et biologie moléculaire)
ROUL Gérald (cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER LUC ONU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

PR DETAPPE Alexandre	47-02
PRE LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
PR LECOCQ J��han	49-05
PR MASTELLI Antoine	49-03
PR MATSUSHITA Kensuke	51-02
PR REIS Jacques	49-01
PRE RONSIERES Catherine	54-03
PRE SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

AOLDF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMAN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BARESS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Synecologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECHMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BODIM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURIAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génétique fonctionnelle et cancer-IGMCM) / 01.07.23
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	DUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHILLY Jemellidine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PASQUAU Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUT Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPUYON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SALVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.10	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIS Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAGELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOX Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VELLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. Interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KERH Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WELLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREISER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GEDEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Malin - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.90.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Crenach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.76.67.67

CMCO : Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - B.P. 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 95 - F - 67403 Ilkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - B.P. N°36 - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

IURC : Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse, Docteur Thibault BAHOUGNE qui a su m'initier au monde passionnant de l'endocrinologie gynécologique. Merci pour l'originalité de ce sujet, pour sa passion de l'endocrinologie et de l'enseignement, pour sa patience et ses conseils précieux.

J'exprime ma gratitude au Professeur AKLADIOS qui nous fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et nous apporte savoir et expertise.

Je remercie les membres du jury, Docteur Nathalie REIX, Professeur Catherine RONGIERES d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'être présentes le jour de la soutenance. Mention particulière au Docteur Nathalie REIX sans qui cette thèse n'aurait pas pu être réalisée.

Merci à Docteur Bastien MISGAULT, à Docteur Olivier SCHNEEGANS et à Docteur Elsa FASCIGLIONE pour leur disponibilité et leurs explications sur les dossiers médicaux difficiles lesquelles nous ont permis de progresser chaque jour. Votre sollicitude est une véritable source d'énergie.

Merci à « L'Internat en rose », mes co-externes et compagnons de Lyon ; Quentin, Justine, Vanessa, Jean-Baptiste, Dina, Florian, Mado et Marie qui sont présents depuis les premiers jours. A nos journées et week-ends à la bibliothèque universitaire, à nos premières gardes et nos soirées sur les quais du Rhône qui m'ont permis de traverser ces années d'externat dans les meilleures conditions. Leur ténacité, leur force de caractère et leur intelligence ont été un exemple pour moi.

Milles mercis à mes co-internes et collègues devenus amis ; Jean, Lucie, Cédric, Guillaume, Grégoire, Valentine, Jacob, Racha, Nathan, Sarra, Sarah et Léa. Leur bonne humeur, leur humour, leur empathie, leur sincérité, nos discussions ont transformés les journées difficiles en de belles journées.

Merci à l'équipe infirmière, Estelle, Andrée, Julie, Sandra, Mélanie, Tatiana, Camille, Justine, Antoine et Bénédicte pour leur bienveillance, leur solidarité et leur rire.

Aux pauses strasbourgeoises et à la folle équipe qui les a menées, Yann, Laurine, Amélie, Agathe et Jean. L'internat est passé si vite à leurs côtés.

A Sophia et Pauline, mes co-internes d'hôpital de jour, toujours solidaires, toujours sympathiques et toujours partantes pour de nouvelles aventures œnologiques ou dansantes.

A Louisa, Anne et Inès, merci pour ces précieux échanges et ces instants de complicité qui ont marqués ces dernières années. Un week-end au soleil (ou pas) avec vous efface toutes les difficultés du quotidien.

A Eloïse Néphro, ma plus belle rencontre Strasbourgeoise. Je ne serai jamais loin en cas de besoin.

A Rama, merci d'être un ami si fidèle dans des circonstances variées. Merci pour tous ces fous rires.

A mes grands-parents, Max et Paulette, Maggie et Henri qui voient grand pour leurs petits enfants et leurs donnent des ailes. Leur indépendance et leurs ambitions ont été une source d'inspiration.

A ma tante Foflo qui de près ou de loin m'a toujours accompagnée sans jugement. Sa détermination, sa passion pour la nouveauté et son extraordinaire sens de l'humour m'ont bercée depuis l'enfance.

A mes parents, Mams et Paps, et à mon petit frère Hugo, merci pour leur soutien indéfectible. Merci de m'avoir conseillée, consolée, encouragée quelque soit la distance ou le problème qui se présentent. Merci d'avoir répondu au téléphone tard le soir, merci pour les repas, les heures de voitures, les déménagements, les voyages improvisés qui ont raccourcis ces 11 ans de travail. Leur humanisme, leur goût de l'aventure et du dépassement de soi ont façonné la personne que je suis devenue aujourd'hui.

A Guillaume, mon fiancé, quel bonheur de t'avoir à mes côtés. Merci pour ton amour, ta bienveillance, ton optimisme et des petits plats. Merci d'écouter mes histoires et de me suivre dans mes projets farfelus. Chaque jour, tu réinventes notre quotidien. Ensemble nous sommes plus forts, plus créatifs, plus compétitifs, plus résilients. J'ai hâte de voir ce que nous réserve l'avenir.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	19
1 Fabrication des différents androgènes présents chez la femme	20
1.1 Généralités.....	20
1.2 Production des androgènes à partir du cholestérol au niveau surrénalien : voie $\Delta 5$	20
1.3 Production des androgènes au niveau ovarien : voie $\Delta 4$	22
2 Rôle des androgènes et leurs excès, généralités	24
3 Les différentes molécules androgéniques et leur rôles individuels	27
3.1 DHEA et SDHEA.....	27
3.2 Androsténedione	29
3.3 Testostérone.....	29
3.4 Dihydrotestostérone	30
4 Dosage de la testostérone	31
5 Pathologies à l'origine d'hyperandrogénie	32
5.1 SOPK	33
5.2 Syndrome de Cushing	42
5.3 Hyperthécose ovarienne	46
5.4 Tumeurs virilisantes ovariennes	47
5.5 Hyperplasies congénitales des surrénales.....	50
5.6 Hirsutisme iatrogénique	55
5.7 Hirsutisme idiopathique	55
MATERIEL ET METHODES	57
Analyses statistiques	59
Définitions.....	60
RESULTATS.....	64
DISCUSSION.....	90
CONCLUSION.....	105
BIBLIOGRAPHIE	109

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Stéroïdogénèse surrénalienne	22
Figure 2 Stéroïdogénèse ovarienne	23
Figure 3 : Structures des différents androgènes et stéroïdogénèse.....	27
Figure 4 : Arbre diagnostic des pathologies virilisantes féminines.....	33
Figure 5 Diagramme de flux de la population.....	64
Figure 6 : Étiologies des pathologies responsables d'hyperandrogénie chez les patientes non ménopausées.....	68
Figure 7 : Étiologies des pathologies responsable d'hyperandrogénie chez les patientes ménopausée	69
Figure 8 : Analyse de l'IMC des femmes en fonction de la pathologie responsable d'une testostérone totale $\geq 0.5 \mu\text{g/l}$	70
Figure 9 : Testostérone totale en fonction de la pathologie responsable d'hyperandrogénie...	71
Figure 10 : Testostérone libre en fonction de la pathologie responsable de hyperandrogénie.	73
Figure 11 : Taux de TeBG en fonction de la pathologie responsable de l'hyperandrogénie....	74
Figure 12 : Delta 4 androsténédione en fonction de la pathologie à l'origine d'hyperandrogénie.....	75
Figure 13, Taux de S-DHEA en fonction de la pathologie à l'origine de l'hyperandrogénie ..	77
Figure 14 : DHEA en fonction de la pathologie à l'origine de l'hyperandrogénie	78
Figure 15 : Prolactine en fonction de la pathologie à l'origine d'hyperandrogénie.....	79
Figure 16 : Testostérone totale en fonction des groupes de patientes avec ou sans signes de virilisations.....	80
Figure 17 : Testostérone totale en fonction des groupes de patientes avec ou sans hirsutisme	81
Figure 18 : Testostérone totale chez les patientes ayant des troubles du cycles menstruels comparativement aux patientes ne présentant pas de troubles du cycle menstruels	82
Figure 19 : Corrélation entre testostérone totale et FSH.....	83
Figure 20 : Corrélation entre testostérone totale et LH.....	84
Figure 21 : Corrélation entre testostérone totale et TeBG.....	85
Figure 22, Corrélation entre TeBG et IMC	86
Figure 23, Corrélation entre TeBG et poids	87
Figure 24, Corrélation entre TeBG et âge	88
Figure 25 : 17 OHprogestérone chez les patientes ayant un SOPK comparativement aux patientes ayant un hirsutisme idiopatique	89

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

CHRU : Centre hospitalier Universitaire

CMCO : Centre médico-chirurgical et obstétrical des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

CRH : Corticotropin-releasing-hormon

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHT : Dihydrotestostérone

ETV : Echographie trans-vaginale

GnRH : Gonadotropin-releasing-hormon

HCS : Hyperplasie congénitale des surrénales

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDLc : Lipoprotéines de basses densités

LH : Hormone lutéinisante

PNDS : Protocole nationaux de diagnostic et de soins

SDHEA : Sulfate de déhydroépiandrostérone

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TeBG : Testosterone-Estradiol Binding Globulin

3 H β -HSD : 3 β -Hydroxysteroid dehydrogénase

Δ 4 ou Δ 5 : Androstènedione

17 H β -HSD : 17 β -hydroxysteroid dehydrogénase

17 OHP : 17 hydroxyprogestérone

INTRODUCTION

L'hyperandrogénie chez la femme est secondaire à des pathologies liées à un excès en androgènes ovariens et/ou surrénaliens qui peuvent avoir de nombreuses conséquences sur les plans physiques, biologiques et psychologiques. Se manifestant par des symptomatologies similaires mais ayant des traitements très hétérogènes en fonction de l'étiologie, il est nécessaire de savoir correctement les diagnostiquer afin de pouvoir optimiser la prise en charge de ces patientes. Sur le chemin du diagnostic, on retrouve de nombreux obstacles du fait de la pluralité des profils pathologiques, des difficultés à obtenir des données biologiques reproductibles et des limites de nos connaissances sur le sujet. Ce travail cherchera à dresser des profils biologiques androgéniques des pathologies responsables d'une hyperandrogénie clinique chez des femmes prises en charge au CHRU de Strasbourg en s'intéressant principalement au syndrome des ovaires polykystiques et à l'apport de la testostérone totale dans le diagnostic de cette pathologie. Nous détaillerons ci-dessous les différents androgènes, leurs rôles et leurs fabrications ainsi que les méthodes de dosage de la testostérone puis nous aborderons dans un second temps les pathologies responsables d'une hyperandrogénie clinique chez la femme.

1 Fabrication des différents androgènes présents chez la femme

1.1 Généralités

Les principaux androgènes sécrétés chez la femme sont le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA), la déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione ($\Delta 4$ ou $\Delta 5$), la testostérone (T) et la dihydrotestostérone (DHT). Le SDHEA, la DHEA et l'androstènedione sont trois androgènes mineurs considérés comme des pro-androgènes qui doivent être transformés en testostérone afin d'acquérir une action androgénique, tandis que la testostérone et le DHT sont des hormones actives, se liant directement aux récepteurs aux androgènes. La concentration de ces hormones est inversement proportionnelle à leur activité. Voici donc un classement des hormones en fonction de leur concentration : SDHEA > DHEA > $\Delta 4$ > T > DHT (1).

La biosynthèse des androgènes chez la femme se déroule en sous le contrôle de la LH (hormone lutéinisante) qui agit au niveau des ovaires et de l'ACTH (hormone corticotrope) qui agit au niveau des glandes surréaliennes. Les gonadotrophines sont-elles même sous le contrôle de la sécrétion pulsatile de la GnRH (gonadolibérine). Cette dernière est sécrétée au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus et sa libération débute au début de la puberté. En revanche l'ACTH est sécrétée sous le contrôle de la CRH (corticotéline) qui est libérée au niveau de l'hypothalamus (2). Sa sécrétion suit un rythme nyctéméral. La sécrétion d'androgènes surréaliens débute entre 6 à 8 ans. Il existe également une production mineure d'androgènes par mécanisme intraglandulaire paracrine au niveau du foie, du tissu adipeux et de la peau du fait de la présence de différentes enzymes participant à l'élaboration des androgènes (3 h β -HSD et 17 β -HSD) (1).

1.2 Production des androgènes à partir du cholestérol au niveau surrénalien : voie $\Delta 5$

Le cholestérol utilisé pour la production des androgènes dérive à 80 % des LDLc. Ceux-ci sont captés via des récepteurs spécifiques situés au niveau du cortex de la glande surrénalienne. Ce

cholestérol subit un retrait du groupement ester puis est transféré à l'intérieur de la mitochondrie cellulaire grâce à l'action régulatrice de la protéine STAR. Ce transport est un point de régulation de la fabrication des hormones surrénaliennes. Il est entre autres soumis à des signaux extérieurs tel que l'ATCH. C'est ensuite que commence la stéroïdogénèse. Celle-ci se produit entre autres au niveau de la zone réticulée et glomérulée de la surrénale. La première étape du processus consiste en la transformation de la molécule de cholestérol en prégnénolone grâce à l'action du cytochrome p450 SCC qui clive la chaîne latérale de la molécule. C'est par la suite qu'intervient le deuxième cytochrome C17 P450 qui hydroxyle la molécule puis clive la liaison 17-20 de cette dernière. Ainsi la prégnénolone se transforme en 17 OH prégnénolone puis en DHEA. Enfin la DHEA se transforme ensuite en androsténédione grâce à $\Delta 5$ -isomérase-3 β -hydroxystéroïde déhydrogénase de type 2 puis en testostérone après action de la 17 β -HSD. La DHEA peut également donner naissance au SDHEA via une sulfotransférase située quasi exclusivement dans les surrénales (3).

Dans la surrénale, il existe une autre voie de production de la testostérone passant par la transformation de la progestérone. En effet, la prégnénolone peut également être transformée en progestérone qui est ensuite modifiée en 17 OH progestérone puis en androsténédione et enfin en testostérone. Il s'agit d'une voie de production androgénique minoritaire car l'action 17-20 lyase du cytochrome C17 P450 est cinquante fois moins effectifs sur le 17 OH progestérone que sur la 17 OH prégnénolone. Le chemin majoritaire de production des androgènes surrénaux dépend donc de la voie $\Delta 5$ (2).

De manière générale, le DHT, produit final androgénique est majoritairement produite au niveau des tissus périphériques mais une petite partie du DHT provient de la surrénale. Le DHT s'obtient suite grâce à l'action de la 5 α réductase sur la testostérone.

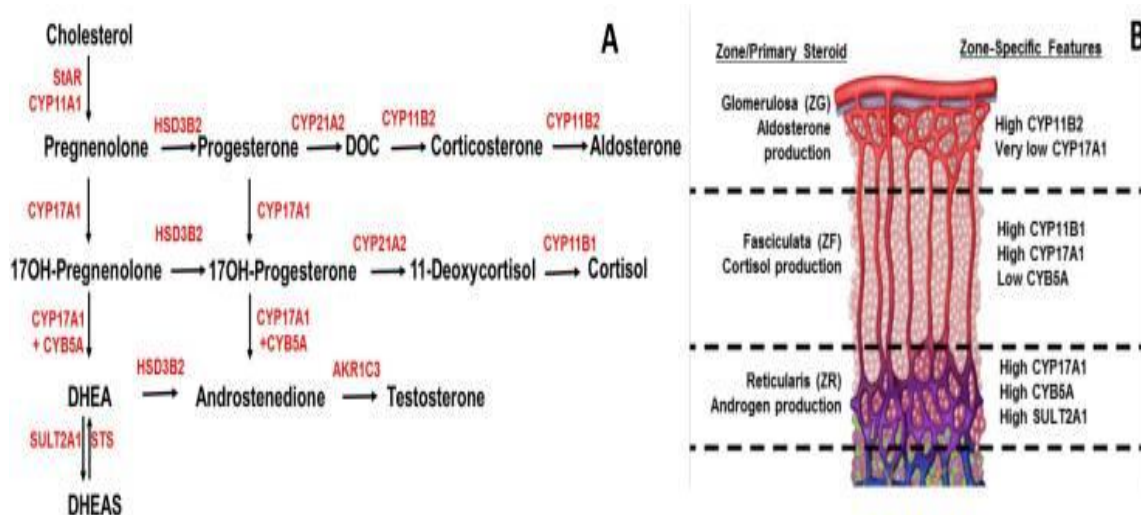


Figure 1: Stéroïdogénèse surrénalienne

[Extrait de *Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia*, Turcu et al, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016]

1.3 Production des androgènes au niveau ovarien : voie $\Delta 4$

La production d'androgène au niveau ovarien se déroule sous le contrôle de la LH dans les cellules thécales ovariennes. Les cellules thécales sont équipées pour réaliser les différentes étapes de la stéroïdogénèse avec la présence des deux cytochromes P450 SCC et C17P450. La production d'androgènes emprunte en revanche le chemin $\Delta 4$ avec transformation de cholestérol en progestérone puis en androsténédione via l'isoforme $\Delta 4$ -isomérase-3 β -hydrostéroïde déshydrogénase. L'action de la 17 β -HSD permet une transformation de la molécule en testostérone. Ces molécules et les substrats de la cellule thécale sont utilisés en partie par les cellules de la granulosa pour la formation des œstrogènes. Les androgènes produit dans les petits follicules avant la sélection folliculaire se transforment majoritairement en DHT du fait de la forte concentration en 5 α -réductase au niveau des cellules thécales, stromales et de la granulosa. Il faut noter que la production d'androgènes diminue avec la ménopause mais persiste avec une diminution d'environ 50 % de leur taux dix ans après la ménopause. Les

femmes présentant des ovariectomies bilatérales voient leur taux d'androgènes chuter de manière définitive (4).

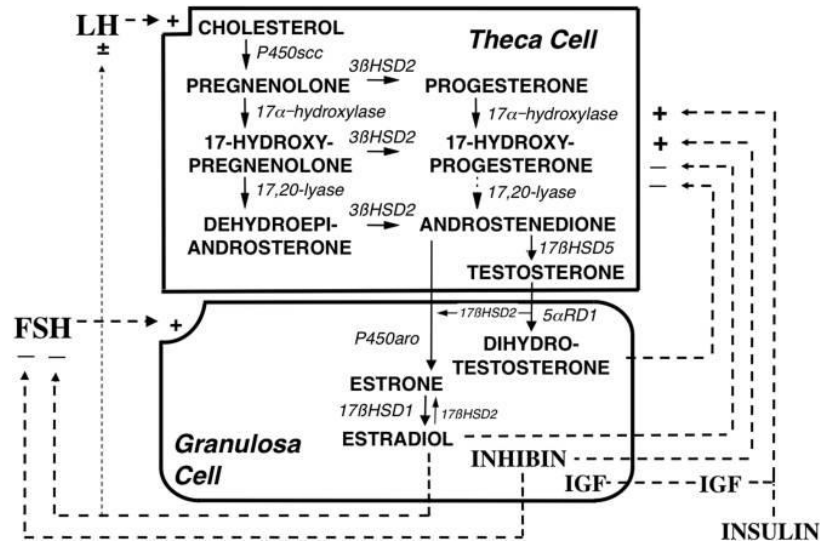


Figure 2 Stéroïdogénèse ovarienne

[Extrait de *The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited*, Rosenfield et al, *Endocr Rev*, 2016]

2 Rôle des androgènes et leurs excès, généralités

Pendant longtemps, la société scientifique a pensé que les androgènes étaient majoritairement des hormones masculines. Cependant, plusieurs expériences réalisées dans les années 1970 ont montré que celles-ci sont nécessaires chez la femme entre autres pour la fonction reproductive. En effet, certaines études menées sur des rats avec création de femelles présentant des récepteurs aux androgènes non fonctionnels (ARKO)(5) présentaient des taux de fertilité normaux à la puberté mais avec une décroissance très rapide de la fonction reproductive après la puberté. On retrouvait une réduction de follicules primordiaux et des ovocytes dégénérés (diminution de la réserve ovarienne) dans les ovaires des rats ARKO. On constatait donc une diminution de la fertilité par atresie ovarienne et par diminution de l'épaisseur endométriale. Plusieurs études réalisées par la suite, ont montré que la testostérone permettait une action optimale des facteurs de croissance avec action de la FSH pour le développement des cellules de la granulosa. A l'inverse, un excès d'androgènes est délétère pour l'ovulation comme dans le SOPK. Il est nécessaire d'avoir un équilibre androgénique correct pour le bon déroulement du cycle menstruel. Cela est nécessaire pour un développement satisfaisant du follicule surtout dans les stades précoces et afin qu'il évite l'apoptose. Un excès d'androgène est à l'origine d'un arrêt de maturation du follicule et donc de l'anovulation.

La testostérone et la DHT joueraient également un rôle dans le désir sexuel chez la femme. Il semblerait que la baisse de la testostérone après la ménopause ou après une chirurgie par ovariectomie bilatérale expliquerait une partie de la baisse de la libido. En effet, une étude réalisée en Norvège en 2020 avec mise en place de patch transdermique de testostérone à 300 µg (équivalente à la production pré ménopause de testostérone) chez des femmes ménopausées permettrait d'augmenter la satisfaction sexuelle (6).

Certaines études ont également montré que la testostérone permettrait une augmentation de la fabrication osseuse et une diminution de la destruction du tissu osseux chez l'homme et la femme en activant les ostéoblastes et en réduisant le signal pro-apoptotique osseux via la régulation de la protéine kinase B (inhibition de la formation de l'ostéoclaste) (7). En pratique, nous manquons d'études randomisées montrant une liaison entre le taux de testostérone et le risque de fracture chez la femme.

En pré ménopause, la testostérone aurait un effet sur le système cardiovasculaire par son action directe et indirectement par sa transformation en œstrogènes. Elle permettrait une augmentation de l'oxyde nitrique influençant ainsi les canaux calciques et potassiques permettant ainsi la vasorelaxation des vaisseaux et en limitant la formation d'athérosclérose et en réduisant l'inflammation. En revanche, son action en post ménopause semble inverse. C'est ce que nous montre une étude prospective de 2800 femmes. Les femmes présentant un ratio testostérone/œstrogènes élevé semblaient avoir plus d'insuffisance cardiaque et de pathologies coronaires. Un taux de testostérone augmenté à la ménopause est associé aux maladies métaboliques telles que l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2(8)(9).

Il existe des récepteurs androgéniques dans le système nerveux central suggérant des effets bénéfiques des androgènes avec une action anti inflammatoire et neuroprotectrice (10). Chez l'homme, les androgènes affectent le désir sexuel, la thermorégulation, le sommeil, la cognition, les capacités visuelles et le langage. Chez la femme ménopausée, des études à petits effectifs ont été menées après supplémentation en testostérone montrant des résultats discordants. Certaines montrent une amélioration des capacités verbales et de la mémoire après traitement par testostérone à 300 µg/j pendant 26 semaines tandis que d'autres études randomisées ne trouvent pas de différence sur le plan cognitif chez des patientes présentant des taux physiologiques versus supra physiologiques (11).

Chez l'homme, la DHT joue un rôle sur les follicules pileux en miniaturisant le follicule et en réduisant le nombre de follicules ce qui peut conduire jusqu'à l'alopécie. Un taux supra physiologique de DHT chez la femme peut donc provoquer une chute de cheveux (12). Parallèlement et de manière contradictoire, il existe une activation du récepteur aux androgènes au niveau des follicules pileux du menton, du dessus de la lèvre supérieure, de la joue, du torse et du dos pouvant conduire à l'hirsutisme lorsque la personne est exposée à des taux de testostérone supra physiologiques (13). Les androgènes stimulent également la production de sébum des glandes sébacées pouvant conduire à une prolifération de *Cutibactérium* acnés. Le risque de développer de l'acné chez les femmes sous testostérone était de 7 % versus 4.7 % par rapport aux personnes sous placebo selon les résultats d'une méta-analyse.

En cas de taux très élevés de testostérone, il peut exister d'autres signes de virilisations caractéristiques du phénotype masculin tels que la raucité de la voix et l'hypertrophie des masses musculaires. Une clitoridomégalie peut également être observée.

Lorsque les enfants de caryotype XX sont exposées à des taux d'androgènes élevés, il peut exister une ambiguïté sexuelle à la naissance (14).

3 Les différentes molécules androgéniques et leur rôle individuels

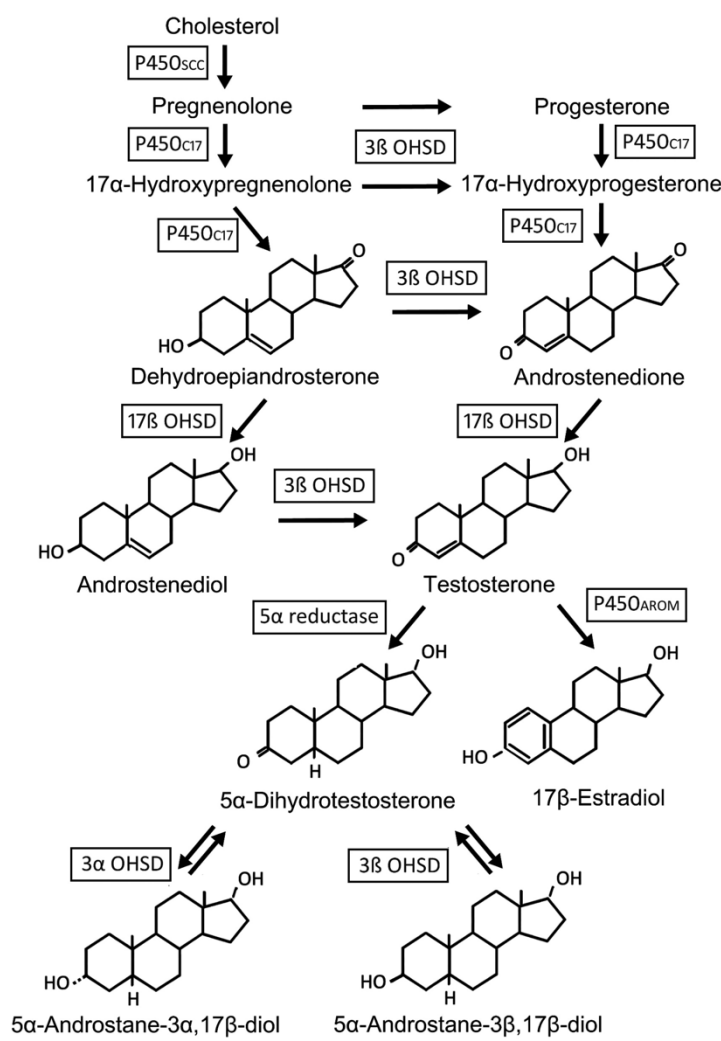


Figure 3 : Structures des différents androgènes et stéroïdogenèse

[Extrait de *androgens effects in neural plasticity*, Kuwahara et al, *Androgens : clinical Research and therapeutics*, Vol 2, 2021]

3.1 DHEA et SDHEA

Il s'agit des principaux précurseurs des androgènes et des œstrogènes chez la femme en préménopause. La déhydroépiandrostérone est une molécule produite au niveau de la zone réticulée des surrénales (50 %), au niveau des cellules thécales des ovaires (20%) et au niveau périphérique à partir du SDHEA (30%). Il existe un fort lien entre le SDHEA et la DHEA. En

effet, le SDHEA est produit dans la zone réticulée de la surrénale à partir du DHEA via une sulfotransférase (15). Au contraire, au niveau périphérique, le SDHEA produit du DHEA par retrait de son groupement sulfate (via une sulphotase) permettant une production périphérique de cette hormone. Les sécrétions du DHEA/ SDHEA dépendent de la sécrétion d'ACTH mais leur taux sanguin n'est pas directement lié au taux d'ACTH du fait de leur plus longue durée de vie. La DHEA peut être liée à la TeBG tandis que le SDHEA présente une plus forte affinité pour l'albumine. La sécrétion de DHEA débute vers 6 à 8 ans et dépend du niveau nutritionnel de l'enfant. Cette sécrétion entraîne l'adrénarche avec apparition de poils au niveau axillaire et pubien, l'activation des glandes sébacées et apocrines. Le taux du DHEA total est estimé dans certaines études entre 1 et 10 ng/ml (16) et dépend des méthodes de dosages.

Le taux de DHEA réduit drastiquement après la ménopause pour atteindre 5 % de son taux maximal à 75 ans (nadir). Étant le principal précurseur des androgènes, ses implications semblent multiples. En effet, des études menées chez les rats ont montré de nombreux effets bénéfiques de cette molécule tandis ses implications individuelles chez l'Homme à l'âge adulte reste difficile à prouver. Vu qu'il s'agit de l'hormone présentant la plus grosse chute de son taux avec l'âge, les scientifiques pensent qu'elle serait potentiellement impliquée dans plusieurs changements physiologiques liés au vieillissement. Dans ce contexte, des suppléments ont été réalisés chez des femmes dans des petites études randomisées en post ménopause montrant quelques effets telles que l'augmentation de la densité osseuse. Il permettrait également une discrète diminution de la masse adipeuse viscérale, une diminution de l'atrophie vulvovaginale ainsi que des effets potentiels sur la dépression et l'anxiété entre autres (17). Les études sur ses effets sont toujours en cours.

3.2 Androstènedione

L'androstènedione est sécrétée à 50 % par la zone fasciculée de la surrénale et à 50 % par la cellule thécale ovariennes. Les deux voies de production de l'androstènedione passent par la voie $\Delta 4$, majoritairement ovarienne (à partir de la 17 OH progestérone) et par la voie $\Delta 5$ majoritairement surrénalienne (à partir du DHEA). Les deux mécanismes de production de l'androstènedione ont été détaillés ci-dessus. Son taux est de 0,5 à 2 ng/ml dans le sang et dépend des méthodes de dosages. Son taux augmente en période pré ovulatoire. On constate que lors d'ovariectomies bilatérales réalisées après la ménopause, son taux diminue de 30 % (18). Ses effets individuels restent discutés.

3.3 Testostérone

Il s'agit de l'androgène le plus connu et le mieux étudié. La testostérone est sécrétée chez la femme par les ovaires (25%), par la zone fasciculée de la surrénale (25 %) et au niveau des tissus périphériques (50%). La majorité de la testostérone circule dans le sang lié à des protéines (19). La forme majoritaire de la testostérone est liée à la TeBG et représente 66 % de la forme circulante, 33 % de la testostérone circulante est liée à l'albumine et 1 à 2 % sont libres. L'affinité de la testostérone à l'albumine est faible avec une séparation facile des deux molécules, permettant ainsi à la molécule de pénétrer dans les tissus cibles. La testostérone libre et liée à l'albumine sont facilement utilisables par les cellules, ils correspondent donc à la testostérone biodisponible.

La sécrétion de testostérone suit un cycle circadien avec une sécrétion maximale tôt dans la matinée. Le taux de testostérone totale est au plus bas au début de la phase folliculaire puis augmente pour atteindre un pic avant l'ovulation. Il existe des fluctuations de testostérone totale en fonction du poids. En effet, une situation d'obésité entraîne une diminution de la TeBG avec diminution de la testostérone totale et augmentation de la testostérone libre/biodisponible. Il

existe une baisse du taux de testostérone qui initie sa décroissance entre 20 et 45 ans pour atteindre son nadir à 60 ans. Son taux chez la femme adulte en activité génitale est changeant en fonction des phases du cycle et dépend des méthodes de dosages.

3.4 Dihydrotestostérone

La dihydrotestostérone est créée grâce à l'action de la 5 α réductase par clivage de la double liaison Δ (4, 5) à partir de la testostérone. Cette molécule peut également être produite par d'autres précurseurs dans les tissus périphériques (voie mineure). Il s'agit de l'androgène naturel ayant l'activité androgénique la plus forte. Son action est 4 fois plus puissante que la testostérone sur le récepteur aux androgènes du fait de sa meilleure affinité, de sa faible capacité de dissociation au récepteur ainsi que la stimulation de la synthèse du récepteur aux androgènes (20). La DHT ne peut pas être aromatisée (21). Elle est principalement créée au niveau de la peau, du foie, des follicules pilosébacés chez la femme. La dihydrotestostérone est essentiellement intra cellulaire du fait de la présence de la 5 α réductase à l'intérieur des cellules. Lorsqu'elle circule dans le sang, elle est majoritairement liée à la TeBG et à l'albumine (liaison plus faible). Du fait de ses faibles concentrations sanguines chez la femme, la DHT n'est pas dosée en routine. On ne note pas de diminution de l'action de la 5 α réductase à la ménopause.

4 Dosage de la testostérone

Le dosage de la testostérone a été développé chez l'homme qui présente des taux de testostérone cinq à dix fois plus élevés que la femme. De ce fait, le dosage de la testostérone chez la femme est moins précis donc moins fiable. De plus, Il n'existe pas de standardisation des taux de testostérone en fonction de l'âge et du sexe compliquant l'interprétation des résultats de ce dosage (16).

En Europe, dans certains laboratoires, le dosage de la testostérone utilise une méthode d'analyse immunologique sans extraction préalable qui est rapide mais possède une faible précision. En effet, cette méthode manque de spécificité et tend à surestimer les valeurs de la testostérone. Au vu de la fiabilité médiocre de cette méthode, Herold et al nous indique que « deviner les résultats de testostérone des patientes est une meilleure alternative à cette méthode au vu sa fiabilité » (16). Il est donc aisé de comprendre pourquoi elle n'est plus recommandée en Europe même si elle est toujours pratiquée.

La seconde méthode employée pour le dosage de la testostérone est une méthode radio-immunologie avec extraction préalable qui est relativement simple et rapide mais limitée pour des taux inférieurs à 300 µg/dl (22). Sa sensibilité est bonne chez l'homme mais compromise pour de faibles concentrations. Plus récemment, on utilise la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse devenue le gold standard avec une meilleure spécificité et une moindre variabilité inter et intra-dosage mais qui présente d'importantes variations inter laboratoires. De plus, cette technique est plus chère et nécessite des techniciens entraînés.

5 Pathologies à l'origine d'hyperandrogénie

Les pathologies à l'origine d'hyperandrogénie chez la femme sont un groupe de maladie d'étiologies diverses dont la cause la plus fréquente est le syndrome des ovaires polykystiques. Ces pathologies se présentent souvent avec des signes d'hyperandrogénies cliniques telles que l'hirsutisme, l'acné et/ou des troubles du cycle menstruel. Du fait de leur physiopathologie et des mécanismes de celles-ci, on constate que certaines de ces pathologies sont plus fréquemment retrouvées avant la ménopause tel que l'hyperplasie congénitale des surrénales, le SOPK, la maladie de Cushing tandis que d'autres causes se retrouvent majoritairement en post ménopause telles que l'hyperthécose ovarienne, le corticosurrénalome et les tumeurs virilisantes ovariennes. Parmi ces pathologies certaines sont « bénignes » tandis que d'autres sont « tumorales » (23). Les pathologies tumorales se présentent plus souvent de manière brutale, à distance de la puberté, avec une apparition brutale des signes d'hyperandrogénies cliniques voire même avec une virilisation des patientes. Leurs bilans biologiques retrouvent des taux de testostérone souvent plus élevés que dans les autres pathologies. Il faut donc rester attentif aux « drapeaux rouges » orientant vers une pathologie tumorale puisqu'il s'agit d'une urgence diagnostic.

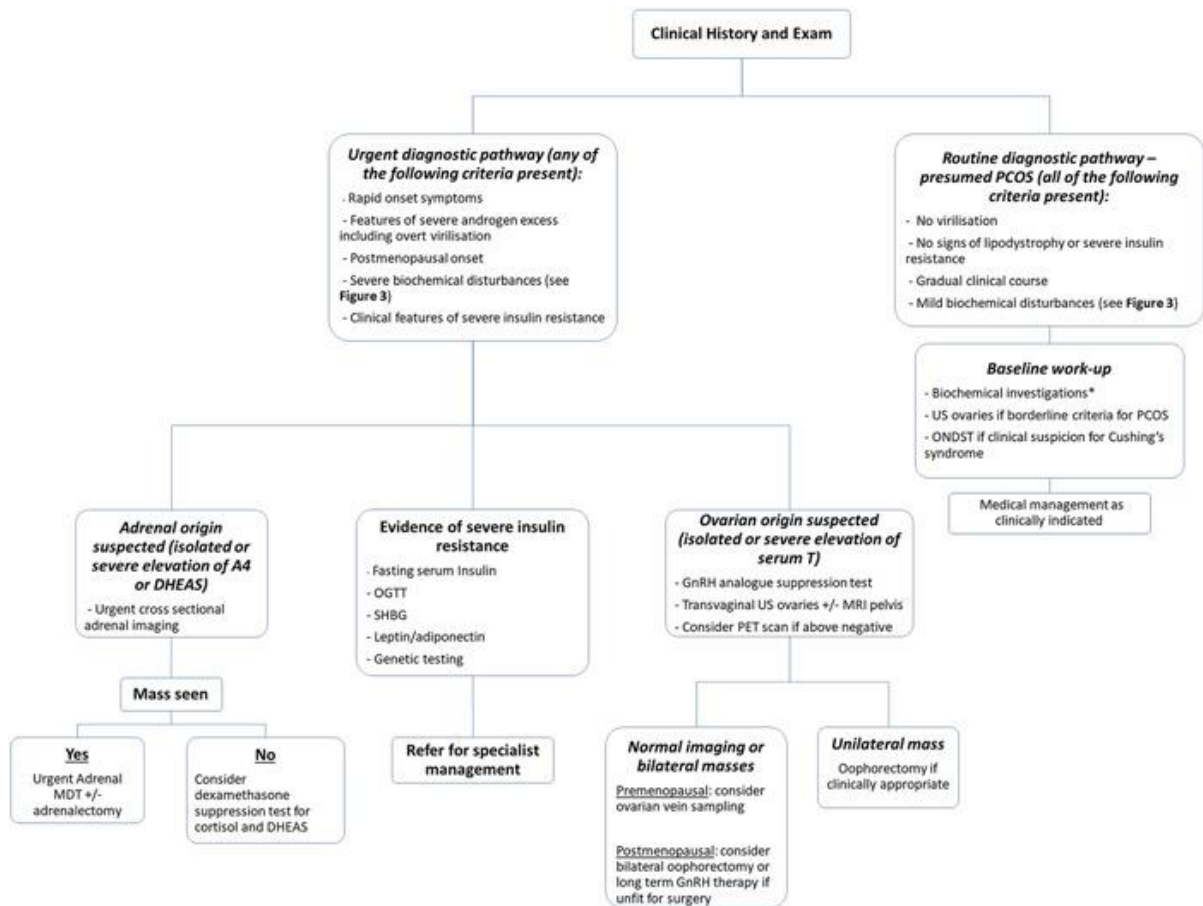


Figure 4 : Arbre diagnostic des pathologies virilisantes féminines

[Extrait de *Approach to androgen excess in women: clinical and biochemical insights*, Cussen et al, *Clinical Endocrinology*, 2022]

5.1 SOPK

5.1.1 Histoire

Le Syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie naissant d'une dysfonction ovarienne. Ce syndrome a été découvert par deux chercheurs ; Irving F. Stein et Michael L. Leventhal en 1935. Ses deux scientifiques avaient mis en évidence un groupe de femme présentant des cycles longs avec des ovaires d'apparence « polykystiques » aux coupes anatomopathologiques accompagné de manière inconstante par un hirsutisme, une obésité ou de l'acné (24). Ce terme « d'ovaires polykystique » est erroné compte tenu des connaissances

actuelles (il s'agit en réalité de follicules) mais à l'époque l'échographie n'existait pas encore (1957) et les chercheurs pensaient qu'ils s'agissaient de kystes ovariens.

5.1.2 Epidémiologie

Le SOPK est un syndrome très courant estimé entre 5 et 18 % (25). Il s'agit de l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Une étude prospective réalisée à Copenhague de 2008 à 2010 chez les femmes de 20 à 40 ans travaillant à Rigshospitalet retrouvait une prévalence de ce syndrome à 16,6 % selon les critères de Rotterdam (26). La prévalence du syndrome diminuait avec l'âge avec une prévalence de 10,2 % chez les femmes de plus de 35 ans.

5.1.3 Critères diagnostiques

Le diagnostic du SOPK se fait selon les critères de Rotterdam de 2003 révisés en 2018 et en 2023 (27) (28).

Il s'agit donc d'un syndrome qui nécessite un spectre de signes cliniques-biologiques et échographiques pour en faire le diagnostic.

En effet, il est nécessaire d'avoir deux des trois critères suivants pour parler de SOPK :

- Une oligo-anovulation
- Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Des ovaires multifolliculaires à l'échographie

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, il faut avoir préalablement éliminé les autres causes d'oligoanovulation et d'hyperandrogénie avant de pouvoir poser le diagnostic de SOPK.

- Oligo-anovulation

La dysfonction ovulatoire peut être définie par une oligoménorrhée, une spanioménorrhée ou une aménorrhée qui se retrouve chez 80 % des femmes environ. Il s'agit de cycles <21 jours ou >35 jours ou < 8/cycles par an sur une période comprise 3 ans après les ménarches et s'arrêtant à la péri ménopause (28), (29). Les femmes étant en aménorrhée dans le contexte de SOPK, présente des profils plus sévères avec des taux androgéniques plus élevés et un compte de follicule antral plus conséquent (30).

- Hyperandrogénie clinique

Le principal signe d'hyperandrogénie présenté par les patientes atteintes de SOPK est l'hirsutisme. C'est un symptôme courant retrouvé chez 75 % des patientes. Il est défini par l'échelle de Ferriman Gallwey modifié avec un score supérieur ou égal à 4-6 (31). Ce score doit être interprété en fonction de l'ethnie et selon les traitements cosmétiques préalablement réalisés par la patiente (épilation, rasage...). La prévalence de l'hirsutisme ne varie pas selon l'ethnie en revanche la sévérité de l'hirsutisme change ainsi que sa présentation (effectivement on note une densité de poils majorée dans certaines populations conduisant à une surestimation de l'hirsutisme par exemple).

La présence d'acné et d'alopécie androgénique doit également être recherchée même si leur présence sans association avec l'hirsutisme ne permet pas d'évoquer un SOPK. En effet, différentes études sur l'acné ne permettent pas d'établir l'exacte prévalence de l'hyperandrogénie biologique dans cette population (32). L'alopécie non associée à une oligo-anovulation et sans hirsutisme n'a pas été suffisamment étudiée pour être considérée comme un critère d'hyperandrogénie à lui seul (33).

- Hyperandrogénie biologique

Un certain nombre de patientes présentant un SOPK ont des perturbations du bilan androgénique. Il faut cependant noter que les perturbations du bilan androgénique ne sont pas constantes. Le marqueur androgénique principalement pris en compte pour le diagnostic du SOPK est la testostérone totale. En effet, celle-ci a démontré une meilleure valeur prédictive positive dans le syndrome des ovaires polykystiques comparativement à l'index d'androgènes libres dans une étude d'Asie de l'Est menée sur 294 patientes en 2020 (34). La mesure de la testostérone totale doit cependant être mesurée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse mais cette méthode n'est pas toujours disponible (35) (28).

Les recommandations internationales de 2023 proposent le dosage en 2^{ème} intention du S-DHEA et de l'androstènedione dans les cas où la testostérone totale et libre calculée est normale. L'élévation de ces stéroïdes peut également témoigner d'une hyperandrogénie biologique. Le dosage de la testostérone libre n'est pas fiable ni le DHEA (28).

Enfin le dosage des androgènes est perturbé par une éventuelle contraception hormonale, qu'il est nécessaire d'arrêter au minimum trois mois avant le dosage (28). En effet, les contraceptions oestro-progestatives modifient le taux de TeBG et altèrent les gonadotrophines dont dépend la production d'androgènes ovariens.

- Ovaires multifolliculaires à l'échographie

Il consiste au décompte des follicules pré-antraux et des petits follicules et s'effectue à l'aide de l'échographie transvaginale au minimum 8 ans après la ménarche. Le délai post ménarche est long du fait de la forte prévalence d'ovaires multifolliculaires sans traduction pathologique durant cette période. L'échographie transvaginale s'effectue chez la femme sexuellement active

et suit un protocole particulier. L'échographe doit être doté de hautes fréquences incluant une bande de 8 MHz.

Pour être évocateur de SOPK, l'échographie trans vaginale doit décompter une somme ≥ 20 follicules dans au moins un des deux ovaires avec des follicules de 2 à 9 mm et/ou un volume ovarien >10 ml sur au moins un des ovaires également (31). Les recommandations de 2023 rapportent qu'une échographie transvaginale retrouvant un nombre de follicules par section échographique ≥ 10 par ovaires est également un critère diagnostique du SOPK. L'échographie doit être refaite en cas de présence d'un follicule unique de taille >10 mm ou d'un corps jaune. L'échographie doit se faire à distance de l'utilisation d'une pilule contraceptive car celle-ci fait disparaître l'aspect multifolliculaire ovarien.

- Phénotypes (24)

Il existe 4 phénotypes de patiente atteinte de SOPK :

- Phénotype n°1 : SOPK classique
 - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
 - Oligo-anovulation
 - Critères échographiques de SOPK

- Phénotype n°2 :
 - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
 - Oligo-anovulation

- Phénotype 3 : SOPK ovulatoire
 - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
 - Critères échographiques de SOPK

- Phénotype 4 : SOPK sans hyperandrogénie

-Oligo-anovulation

-Critères échographiques de SOPK

Les différents phénotypes sont classés par ordre décroissant de sévérité. Le troisième phénotype comporte souvent un hirsutisme modéré sans oligo-anovulation et est souvent classé comme hirsutisme idiopathique en l'absence d'échographie dédiée. Le quatrième phénotype est discuté car on ne constate pas d'hyperandrogénie chez les patientes porteuses de ce phénotype. La littérature rapporte que nombre de ces patientes auraient plutôt des aménorrhées fonctionnelles que de véritables SOPK.

▪ Diagnostic d'élimination

Le syndrome des ovaires polykystiques est un diagnostic d'élimination. Il faut au préalable éliminer les autres causes d'hyperandrogénies (36) tel que l'hyperplasie congénitale des surrénales, une prise d'androgènes exogènes, le syndrome de Cushing ainsi que les tumeurs virilisantes surrénaliennes et ovariennes, les syndromes de résistance à l'insuline et l'hyperthécose ovarienne. Il faut également vérifier qu'il n'y est pas d'autres causes d'oligo-anovulation tel que l'hyperprolactinémie et les aménorrhées hypothalamiques.

5.1.4 Particularité chez l'adolescente

Le diagnostic de SOPK peut être évoqué à l'adolescence mais ne peut être confirmé durant cette période. En effet, il est fréquent d'avoir une oligo-anovulation physiologique dans les 3 ans suivant la ménarche. Par ailleurs, un aspect multifolliculaire se trouve chez de nombreuses patientes sans valeur pathologique. Dans cette situation, il conviendra de réévaluer

régulièrement les patientes en cas de forte suspicion clinique de SOPK. Il faut cependant attendre 8 ans après la ménarche pour affirmer le diagnostic (28).

5.1.5 SOPK et ménopause

Il existe une amélioration de la présentation du SOPK lors de la période pré ménopausique avec une possible régularisation des cycles menstruels. Ce phénomène est lié à la diminution du nombre de follicules qui est accompagné par une baisse de l’Inhibine B et une hausse de la FSH qui maintient ou restaure une sécrétion en œstrogènes. Il faut toutefois rester prudent car le risque métabolique reste présent et tend à augmenter à l’approcher de la ménopause (24). Le diagnostic en pré /post ménopause n’est pas aisé du fait de la décroissance du taux d’androgène lié à l’âge, de la diminution du volume et du nombre de follicules ovariens et de la régularisation des cycles expliqués ci-dessus. Une société experte d’endocrinologie au niveau international indiquait que le diagnostic de SOPK pouvait être évoqué à cette période en cas d’irrégularité menstruelle et de signes d’hyperandrogénie durant la période génitale. L’aspect multifolliculaire à l’échographie peut également aider mais est rarement présent dans ces situations (37).

5.1.6 SOPK et reproduction

Du fait de l’oligo-anovulation, il peut exister des problématiques liées à la fertilité avec une possible résistance aux traitements conventionnels d’induction ovulatoire. Par ailleurs, la méta-analyse de Boomsma et al, 2006 rapportent des complications fœto-maternelles augmentées avec une augmentation de l’HTA maternelle, de la pré éclampsie (également lié à l’IMC augmenté dans les effectifs de cette méta-analyse) avec une augmentation de la mortalité périnatale et de la prématurité infantile (38). Il existe également un surrisque de diabète gestationnel.

5.1.7 *Profil biologique androgénique du SOPK*

Il est difficile d'obtenir un profil androgénique commun aux patientes SOPK du fait de l'hétérogénéité du syndrome et des différents profils présentés par les patientes. Il existe toutefois des études cherchant à établir des profils androgéniques en fonction de l'étiologie de l'hyperandrogénie. C'est le cas d'une étude rétrospective réalisée sur 1205 patientes aux Royaume Unis durant cinq ans. Les patientes de cette étude ont été sélectionnées sur une base de données après réalisation d'un bilan androgénique. Cette étude retrouve un taux de SOPK de 89 % parmi les patientes testées. L'analyse de la testostérone totale et de l'androstènedione a été réalisée par chromatographie couplée à la spectrophotométrie de masse. L'élévation de la testostérone totale a été définie par une valeur $\geq 0.80 \mu\text{g/l}$. Chez les patientes présentant un SOPK, on constatait une augmentation isolée de la testostérone totale dans 49 % des cas en pré ménopause et 27 % des cas en post ménopause. En post ménopause, le $\Delta 4$ androstènedione était plus sensible avec une élévation retrouvée chez 41,3 % des patientes ménopausées. L'élévation du SDHEA était l'anomalie la plus fréquente en pré ménopause avec une $\Delta 4$ androstènedione et une testostérone totale normale (39). Dans cette étude, il est également possible de constater des taux très élevés de testostérone totale en pré ménopause chez les patientes atteintes de SOPK ce qui ne se retrouve pas chez les patientes SOPK en post ménopause.

5.1.8 *Particularités biologiques :*

- LH :

Une élévation de la LH a été constatée chez de nombreuses patientes atteintes de SOPK avec une proportion de patientes présentant un taux supérieur au 95 % percentile chez 75 % des patientes dans une étude de Taylor et al de 1997 (40). Le ratio LH sur FSH avec une augmentation de la LH et une diminution de la FSH était retrouvé chez 94 % des patientes atteintes de SOPK dans cette étude incluant des femmes avec un SOPK (40). Il semblerait toutefois que cette anomalie soit plutôt présente chez 50 % des patientes dans d'autres études.

Cette perturbation serait liée avec à une haute intensité de pulses de GnRH retrouvé dans cette pathologie.

- AMH :

Il s'agit de l'hormone anti müllerienne de la famille TGF- β produite par les cellules de la granulosa des petits et grands follicules en croissance. Le rôle de l'AMH dans la folliculogénèse est double avec une inhibition du recrutement initial des follicules ovariens (rôle de gardien du stock de follicules primordiaux) et une inhibition de l'effet stimulateur de la FSH sur la croissance folliculaire (rôle de régulateur sur le recrutement follicule cyclique). Dans le SOPK, il y a une production excessive d'AMH qui va être responsable de l'inhibition du recrutement folliculaire cyclique et du blocage de la sélection du follicule dominant (à l'origine de l'anovulation). Ainsi lorsque le follicule grossit, l'AMH augmente permettant d'inhiber le passage du follicule primordial au folliculaire primaire et de bloquer la stimulation de l'activité aromatisation de la FSH. Elle est à l'origine de l'arrêt folliculaire lorsque les follicules sont environ à une taille ≤ 8 mm. Elle est donc l'indicatrice du nombre de follicules en cours de croissance (24). L'AMH peut être une aide au diagnostic chez des patientes ayant une hyperandrogénie et des irrégularités menstruelles mais n'est pas nécessaire au diagnostic, elle doit être utile seulement chez les adultes (28).

5.2 Syndrome de Cushing

5.2.1 Épidémiologie

Le syndrome de Cushing est très rare avec une incidence de 2,3/million par année selon une étude menée au Danemark sur 18 ans. Dans cette étude, l'âge médian au diagnostic était de 41 ans avec un ratio femme/homme de 3/1 (41).

5.2.2 Présentation

Le syndrome de Cushing est défini par un excès chronique en hormone glucocorticoïdes. Il existe deux types de causes à cette sécrétion hormonale excessive ; la première étant dépendante de l'adrénocorticotrophine (ACTH) qui est une hormone sécrétée par les cellules peptidiques de l'antéhypophyse et la seconde étant indépendante de celle-ci.

Le syndrome de Cushing ACTH dépendant est le plus fréquent (70-80%) (42). Il est le plus souvent expliqué par la présence d'un adénome corticotrope au niveau hypophysaire. Cette entité est appelée maladie de Cushing (43). La maladie de Cushing est de loin l'étiologie la plus fréquente des syndromes de Cushing. La deuxième cause du syndrome de Cushing ACTH dépendant regroupe les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH qui ne sont pas situées au niveau de l'hypophyse. Il s'agit de tumeurs neuroendocrines se situant le plus souvent au niveau du poumon (44).

Le syndrome de Cushing ACTH indépendant présente une sécrétion autonome de cortisol sans augmentation de l'ACTH. Les étiologies principales de ce syndrome sont : l'adénome cortisolique surrénalien, le corticosurrénalome et quelques rares causes surrénaliennes bilatérales (45).

5.2.3 Signes cliniques

Le syndrome de Cushing se manifeste par des signes cliniques. Parmi les signes classiquement cités dans la littérature et possédant une bonne spécificité, on retrouve l'obésité facio-

tronculaire, l'amyotrophie proximale, la présence d'une bosse de bison, de vergetures pourpres et d'une peau fine et fragile sujettes aux ecchymoses (46). Ils existent d'autres signes moins spécifiques tel que l'hirsutisme, l'acné, l'ostéoporose, l'hypertension artérielle et l'intolérance au glucose.

5.2.4 *Diagnostic*

Lors de la suspicion d'un syndrome de Cushing, il faut estimer une probabilité clinique. En cas de faible suspicion diagnostic, il faut réaliser un des trois tests ci-dessous. En cas de probabilité intermédiaire ou forte, il est nécessaire de réaliser au minimum deux des trois tests ci-dessous (47) .

Voici les tests biologiques proposés en 1^{ère} intention pour confirmer ou infirmer un hypercorticisme en cas de suspicion clinique :

- Le cortisol urinaire des 24 heures à renouveler 2 fois.
- Le cortisol salivaire nécessairement répété à deux reprises
- Le freinage minute avec ingestion de 1 mg de DEXAMETHASONE la veille au soir du prélèvement.

En cas de forte probabilité clinique et en l'absence de résultats en faveur d'un syndrome de Cushing, les tests pourront être répétés.

Quand le diagnostic est établi, il convient de doser l'ACTH pour voir s'il s'agit d'un syndrome de Cushing ACTH dépendant ou indépendant. Selon le profil biologique, il faudra réaliser une imagerie centrée sur l'hypophyse (IRM) en cas de syndrome ACTH dépendant ou sur les surrénales (scanner non injecté) en cas de syndrome de Cushing ACTH indépendant.

5.2.5 *Syndrome de Cushing et particularités féminines*

La prévalence de l'hirsutisme est de 50 à 80 % chez les femmes atteintes du syndrome de Cushing tandis que la prévalence de l'acné est de 20 à 60 % dans cette population. L'hyperandrogénie clinique et/ou biologique présente chez ses patients est en partie expliquée par la baisse de la production hépatique de TeBG. Cette baisse est provoquée par l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance en lien avec l'excès de cortisol quelqu'un soit sa cause (48).

Dans le syndrome de Cushing ACTH dépendant, l'augmentation de l'ACTH stimule la production d'androgènes au niveau surrénalien alors que dans le syndrome de Cushing ACTH indépendant, les androgènes sont produits par l'adénome ou la tumeur elle-même (48).

Les troubles du cycle menstruels sont estimés entre 70 et 80 % chez les patientes présentant un syndrome de Cushing. Ces troubles sont liés à l'hyperandrogénie et à l'hypogonadisme hypogonadotrope résultant de l'élévation du cortisol (48). L'hypogonadisme hypogonadotrope semble être la conséquence de la sécrétion inappropriée de GnRH en lien avec l'hypercorticisme chronique. La sévérité des troubles menstruels est corrélée au taux de cortisol (49). En effet, dans une étude réalisée par Lado Adeal et al, les patientes présentant des aménorrhées avaient des taux de cortisol plus élevés à minuit comparativement aux patientes ayant des cycles normaux (49). Parallèlement, on notait des taux d'œstrogènes plus bas chez ses patientes secondaires à l'hypogonadisme hypogonadotrope.

Il est à noter que les patientes atteintes de syndrome de Cushing peuvent présenter des similitudes phénotypiques aux femmes atteintes de SOPK par leur morphologie, la présence d'une intolérance au glucose et d'un d'hyperinsulinisme. Il est donc important de faire un diagnostic initial correct.

5.2.6 Hyperandrogénie & Syndrome de Cushing ACTH dépendant

L'ACTH sécrétée en excès dans ces pathologies stimule la production d'androgènes surrénaliens. Il est toutefois difficile d'établir un profil androgénique précis et fiable lié à la maladie de Cushing du fait des variations inter-individuelles et de notre connaissance incomplète du métabolisme surrénalien (46). En revanche, certaines récentes études nous ont permis d'augmenter nos connaissances sur le sujet. C'est par exemple le cas d'une étude réalisée en 2013 mesurant 12 stéroïdes surrénaliens par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse (incluant les androgènes et la testostérone) dans la veine surrénalienne après infusion d'ACTH. Cette étude a pu nous montrer que 9 des 12 stéroïdes étudiés étaient augmentés. Ils s'agissaient entre autres du SDHEA, du DHEA, et du $\Delta 4$ (48). Dans cette étude la testostérone totale n'a pas été dosée. Malheureusement, ses constatations n'ont pas été retrouvées de manière constante en pratique courante. En effet, de nombreuses études comparant les profils androgéniques de patientes atteintes de syndrome de Cushing ACTH dépendant et de patientes de la population générale sont discordantes (48). Il semblerait toutefois que les patientes présentant une sécrétion d'ACTH ectopique présentaient de plus fortes perturbations androgéniques au bilan biologique.

5.2.7 Hyperandrogénie & Syndrome de Cushing ACTH indépendant

Le syndrome de Cushing ACTH indépendant le plus classiquement accompagné d'hyperandrogénie est le corticosurrénalome. Le corticosurrénalome est une pathologie rare présentant une incidence de 0,7 à 2/million par année. Il s'agit d'une tumeur agressive de la glande surrénalienne qui est sécrétante dans 50 à 60 % (50). Il peut s'agir d'une sécrétion de cortisol ou d'une sécrétion mixte (cortisol et androgènes) ou plus rarement d'une sécrétion androgénique pure. La dernière forme est la moins fréquente et représente 10 % des formes sécrétantes (48). Le taux de testostérone totale est supérieur à 2 $\mu\text{g/l}$ pour 41 % des patientes

mais la plupart des patientes présentent une élévation modeste de la testostérone (51). On constate que du fait de la nature de la tumeur, il existe une stéroïdogenèse large avec production de stéroïdes immatures. Le stéroïdogramme urinaire de ses tumeurs peut se révéler informatif avec une bonne sensibilité et spécificité mais n'est pas réalisé en pratique courante.

L'adénome surrénalien peut également être à l'origine d'une sécrétion androgénique. Il s'agit de situation extrêmement rare comme le rapporte le cas clinique d'une patiente chinoise de 67 ans présentant un adénome surrénalien sécrétant des androgènes seulement (52). Il s'agit dans la plupart des cas de sécrétion de DHEA et SDHEA. La plupart du temps on ne retrouve pas de sécrétion de testostérone totale (53).

5.3 Hyperthécose ovarienne

5.3.1 Epidémiologie

Il s'agit d'une pathologie retrouvée principalement en post ménopause avec une incidence de 9,3 % chez les patientes dans une étude de 2018 réalisée par Elhassan et ses collègues sur 1205 patientes atteintes d'hyperandrogénie clinique (39).

5.3.2 Définition

L'hyperthécose ovarienne est une cause non tumorale d'hyperandrogénie dont la physiopathologie n'est pas totalement comprise associant une hyperplasie stromale ovarienne avec une lutéinisation de ces cellules conduisant à un excès d'androgènes aggravé par une importante insulino-résistance (54).

5.3.3 Signes cliniques

Cette pathologie peut se présenter comme un SOPK sévère du fait de la ressemblance de leurs manifestations et de leurs conséquences métaboliques. Les patientes atteintes d'hyperthécose présentent une hyperandrogénie allant fréquemment jusqu'à la virilisation du fait de taux

androgéniques élevés. Cependant, contrairement aux tumeurs ovariennes, l'arrivée de ces symptômes est progressive, s'installant sur plusieurs années (54).

On note dans la littérature que les patientes présentent souvent des $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (55). Dans le contexte d'insulinorésistance, on peut retrouver de l'acanthosis nigricans au niveau des plis et du cou témoignant d'une diminution de l'insulinosensibilité et d'une augmentation de l'insulinorésistance (55).

5.3.4 Profil biologique et échographique

Sur le plan biologique, on retrouve une augmentation de la testostérone totale avec des androgènes surrénaliens normaux (54).

À l'échographie trans-vaginale, il est fréquent de retrouver des ovaires dont le volume $\geq 10 \text{ cm}^3$ ce qui est anormale chez des femmes ménopausées (volume ovarien normalement compris entre 2,5 et 3,7 cm^3) (56).

5.3.5 Diagnostic

Le diagnostic se base sur un faisceau d'arguments mais le diagnostic de certitude est fait par l'anatomopathologie à la suite d'une ovariectomie bilatérale. On peut dans certains cas proposer un cathétérisme des veines ovariennes qui devrait retrouver une sécrétion ovarienne bilatérale androgénique.

5.4 Tumeurs virilisantes ovariennes

5.4.1 Épidémiologie

Les tumeurs virilisantes ovariennes sont un groupe de tumeur hétérogène. Il s'agit de tumeur rare représentant 5 % des tumeurs ovariennes totales (54). Elles sont classées en 3 catégories selon leur origine structurelles et anatomiques ; les tumeurs épithéliales stromales, les tumeurs germinales et les tumeurs mixtes stromales et du cordon sexuel. La plupart de ses tumeurs sont

non sécrétantes ; seulement 1 % de ces tumeurs peuvent provoquer un hyperandrogénisme (52). Elles peuvent être associées à des mutations de la lignée germinale ou somatique.

5.4.2 Présentation

▪ Tumeurs stromales

-Thécome : elles représentent 0,5 à 1 % des tumeurs ovariennes et se manifestent souvent après trente ans. Il s'agit de tumeurs bénignes dans la majorité des cas. Elles se manifestent majoritairement par une hyperoestrogénie, rarement par une hyperandrogénie (57).

-Tumeurs à cellules stéroïdiennes : elles sont estimées à 0,1 % parmi toutes les tumeurs ovariennes (57). Ces cellules peuvent usuellement sécréter des androgènes. Cette sécrétion est associée de manière variable à une sécrétion œstrogénique. Elles se différencient des tumeurs à cellule de Leydig du fait de l'absence de cristaux de Reinke à l'intérieur de celles-ci (58).

-Tumeurs à cellules de Leydig : elles ont une morphologie typique (cytoplasme clair ou granulaire souvent abondant avec des cristaux de Reinke). Elles surviennent majoritairement après la ménopause et peuvent causer une hyperandrogénie. Elles se développent à partir du hile de l'ovaire. Un tiers de ces tumeurs sont malignes avec une hyperplasie leydigienne controlatérale (57).

▪ Tumeurs mixtes du cordon sexuel et du stroma

-Tumeurs de Leydig et de Sertoli (androblastomes) ; elles surviennent majoritairement chez la femme entre 30 et 40 ans (57). Ces tumeurs peuvent être classées en 4 sous-types selon le degré de différenciation. Elles sont souvent associées avec une importante hyperandrogénie accompagnée de signes de virilisation. Le taux de testostérone retrouvé chez les patients porteurs de ces tumeurs est souvent supérieur à 1,5 ng/ml (femme non ménopausée) (59). Elles sont souvent de petites tailles et peuvent ne pas être détectées à l'échographie transvaginale.

L'IRM pelvienne peut être nécessaire pour le diagnostic voire le cathétérisme des veines ovariennes (57) (60) qui retrouvera une hyperandrogénie unilatérale.

- Tumeurs du cordon sexuel

-Tumeurs de la granulosa : elles sont très fréquemment malignes (90 % des cas) et surviennent à tous âges avec un pic de fréquence entre 30-50 ans. Elles sont rarement virilisantes plutôt oestrogéno-sécrétantes (61).

5.4.3 Présentation clinique

Elle s'articule en deux temps avec une phase initiale de « déféminisation » avec apparition de troubles du cycle menstruel suivi d'une phase de virilisation plus ou moins rapide (59). Il faut néanmoins se méfier, certaines tumeurs ovariennes se présentent de manière indolente mimant des causes d'hirsutismes non tumorales. Une présentation typique de masse pelvienne peut également être observée avec des douleurs abdominales voire même une torsion annexielle.

5.4.4 Profil biologique

La plupart de ces tumeurs sont associées à un taux de testostérone totale élevé avec une Δ^4 androstènedione augmentées alors que SDHEA/DHEA resteraient normaux (59).

5.4.5 Imagerie

L'examen de premier choix est l'échographie trans-vaginale ou trans-abdominale choisie en fonction de la localisation permettant une meilleure vision ovarienne. Si l'échographie est couplée au doppler couleur, elle permettra d'avoir une idée de la vascularisation de la tumeur.

Malheureusement comme le rapporte l'article de Macut et al (59) parfois les tumeurs ovariennes sont de petites tailles, intégrées dans le parenchyme ovarien et donc non détectées à l'échographie. Dans ce contexte, l'article propose de poursuivre jusqu'à l'IRM pelvienne en

cas de forte suspicion diagnostic. En effet l'IRM serait plus sensible et spécifique que l'échographie avec une valeur prédictive positive de 78 % et une valeur prédictive négative de 100 % dans une étude française réalisée en 2011 (62). Dans tous les cas, une anamnèse en faveur d'une cause tumorale associée à un scanner surrénalien normal posera le diagnostic d'hyperandrogénie d'origine ovarienne.

Concernant l'imagerie nucléaire (notamment le TEP au 18 FDG) usuellement utilisée en oncologie, il n'y a pas assez des données concernant leur intérêt pour la localisation de tumeur ovarienne sécrétante.

Enfin, la dernière option disponible serait le cathétérisme des veines ovariennes et surrénaliennes. Il s'agit d'une procédure exigeante nécessitant la cathétérisation des 2 veines surrénaliennes et des 2 veines ovariennes pour une interprétation correcte des résultats. Cette procédure est délicate comme le décrit l'audit réalisé à l'hôpital de St Bartholomé de Londres entre 1980 et 1996. Cet audit retrouvait un succès de la procédure dans seulement 27 % des cas ce qui est assez faible (63). Aux vues des résultats inconstants de cette méthode et sachants que les imageries conventionnelles deviennent de plus en plus efficaces, le cathétérisme est à garder pour les rares cas où l'imagerie ne détecterait pas de tumeur dans une situation d'activité génitale. En cas de ménopause, une chirurgie avec ovariectomie bilatérale sera proposée en première intention.

5.5 Hyperplasies congénitales des surrénales

5.5.1 Épidémiologie et découverte

L'hyperplasie congénitale de surrénales a été décrite pour la première fois en 1865 par un anatomiste Napolitain, Luigi de Crecchio (64). Les constatations de cet anatomiste retrouvait un individu présentant une ambiguïté sexuelle (présence d'un phallus, d'une fusion labioscrotale

avec un vagin et des ovaires) accompagnée de surrénales d'aspect élargies. Le décès de cet individu était probablement dû à un épisode d'insuffisance surrénalienne (64). Cent ans après, l'hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique est décrite par Jacques Decourt, Etienne Baulieu et Max Fernand Jayle (64).

La prévalence de la forme classique cette maladie est de 1/5 000 à 1/15 000 en fonction de l'origine ethnique (65). Aux États Unis, les études rapportent une prévalence plus faible dans la population Afro américaines comparativement à la population d'origine caucasienne (population hispanique, population juive ashkénaze par exemple) (66).

5.5.2 Généralités

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une pathologie de la stéroïdogénèse surrénalienne avec un déficit d'action de la 21 hydroxylase pouvant conduire à un blocage de la fabrication du cortisol et de l'aldostérone (dans la forme complète). Parallèlement, il existe une accumulation des androgènes surrénaliens.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive associée à une mutation du CYP21A2. Il existe plus de 200 mutations rapportées de ce gène. Les patientes atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales ont souvent deux allèles différents avec deux mutations distinctes sur chaque allèle. Selon les associations de mutations, la fonction de la 21 hydroxylase est plus ou moins impactée avec une activité de cette enzyme qui peut être totalement abolie (<1 % - forme complète/classique) à une activité enzymatique modérément diminuée (40-50% - forme non complète/non classique) sans atteinte du pronostic vital (14).

Il existe trois formes principales de cette pathologie. Ces formes sont séparées en catégorie mais font partie d'un continuum lié à l'activité résiduelle de la 21 hydroxylase.

5.5.3 Différentes formes de la pathologie

Les différentes catégories sont :

- La forme classique avec perte de sel qui est la forme la plus sévère avec une activité de la 21 hydroxylase estimé <1 %.
- La forme classique virilisante pure correspondant à une activité de la 21 hydroxylase entre 2 et 10 %.
- La forme non classique avec une activité résiduelle de la 21 hydroxylase estimé entre 30 à 50 % avec des mutations moins sévères plutôt intermédiaires que dans les deux premières formes.

5.5.4 Présentation et signes cliniques chez la femme aux différents âges

- Chez le fœtus :

On peut retrouver des malformations ou des atypies urogénitales dépistées lors des échographies prénatales.

- Chez le nouveau-né :

On diagnostique à cette période les formes classiques du fait de leur sévérité.

- Le diagnostic de la forme d'HCS avec perte de sel est une urgence thérapeutique du fait du risque d'hyponatrémie, d'hyperkaliémie et d'hypotension avec possible issue fatale dès deux ou trois semaines de vie. Parallèlement, les nouveau-nés XX présentent fréquemment des signes de virilisation qui sont détaillés ci-dessous.
- Chez les nouveau-nés XX présentant une forme virilisante pure, on retrouve des signes de virilisation avec des organes génitaux internes normaux (utérus et ovaires en place) mais des organes génitaux externes possiblement ambigus. Les signes de virilisations les plus fréquents sont : une clitoridomégalie, une fusion des lèvres labioscrotales, un orifice périnéal unique accompagnés de manière inconstante par d'autres signes d'ambiguïté des organes génitaux externes. Le degré de virilisation dépend du taux d'hormone androgénique prénatal et peut être estimé dès la naissance via l'échelle de Prader (67).

- Chez les enfants :

On peut retrouver dans cette population des formes virilisantes pures non diagnostiquées à la naissance et des formes non classique d'HCS. Le diagnostic d'HCS fait souvent suite à une pubarche précoce avec apparition de poils au niveau pubien ou à une accélération de la croissance staturale. Il peut également être secondaire à une clitoridomégalie qui peut également se développer durant cette période (14).

Dans une étude réalisée par Moran et al, réalisée chez 220 patientes de tous âges atteints de HCS de forme non classique, on observait une pubarche précoce dans 92 % des cas avec une prévalence de la clitoridomégalie et de l'acné à 20 % pour chaque paramètre chez les filles de moins de 10 ans (68).

- Chez la femme :

Il s'agit essentiellement de forme non classique d'HCS se présentant comme un SOPK avec de l'hirsutisme, de l'acné ainsi qu'une oligo-anovulation voire une aménorrhée. La dernière étude citée ci-dessus (Moran et al) retrouvait chez les patientes âgées de 10 ans ou plus, une prévalence de l'hirsutisme à 59 % avec présence d'oligoménorrhée à 53 %, de l'acné dans 33 % des cas et une infertilité dans 13 % des cas (68). Une clitoridomégalie était également constatée dans 10 % des cas et une aménorrhée primaire dans 4 % des cas (68). Dans d'autres études la prévalence de l'hirsutisme dans cette population est estimée entre 60 et 80 % (69). Un aspect OPK des ovaires était retrouvé chez 80 % des femmes adultes.

5.5.5 *Diagnostic*

- Il se fait au troisième jour de vie, de manière systématique en France par dosage de la 17 hydroxyprogestérone sur papier buvard selon le PNDS de l'hyperplasie congénitale de l'HAS. Cette méthode permet seulement de dépister les formes classiques d'HCS. En cas de résultats évocateurs, un séquençage génétique est nécessaire.

-En cas de symptômes évocateurs d'hyperplasie congénitale des surrénales durant l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte, il convient de réaliser un dosage de la 17 hydroxyprogestérone sanguine. Ce dosage doit se faire durant la phase folliculaire sans contraception et sans prise de glucocorticoïdes depuis plus de 1 mois. L'usage de la 17 OH progestérone pour l'approche

diagnostic de l'HCS est validé (70) mais son seuil diagnostique minimal est débattu. En effet, il est d'usage de considérer qu'un taux basal >10 ng/ml est pathologique et doit conduire à des analyses génétiques.

Plusieurs études ont démontré qu'entre un taux basal minimal entre 2 ng/ml et 10 ng/ml, il faut réaliser un test de stimulation surrénalien par injection de 250 µg de cosyntrophine (70). Si le taux est > 10 ng/ml après stimulation, le résultat est évocateur du diagnostic, un séquençage du gène est indiqué (69). On note cependant quelques critiques quant au choix du seuil de 2 ng/ml qui seraient à l'origine de 4,6 à 8 % de faux négatif dont 25 à 50 % de forme sévère selon une équipe française (71). L'usage d'un taux basal minimal à 1 ng/ml serait donc préférable (70).

5.6 Hirsutisme iatrogénique

Il existe des médicaments à l'origine d'hyperandrogénie. Classiquement on retrouve les androgènes et stéroïdes anabolisants tels que le DANAZOL, les androgénothérapies pour les troubles de la libido ainsi que le traitement par DHEA. La DEPAKINE peut également favoriser le développement du SOPK.

5.7 Hirsutisme idiopathique

L'hirsutisme idiopathique pourrait être secondaire à une augmentation de l'action de la 5- α réductase à l'origine d'une production périphérique majorée de DHT à partir de la testostérone. Le DHT permet la différenciation des follicules pileux avec transformation du duvet en poils. Il s'agit d'une cause d'hirsutisme sans oligo-anovulation et sans perturbation des taux androgéniques. Le diagnostic d'hirsutisme idiopathique peut être posé après élimination des autres causes d'hirsutisme via la réalisation d'un bilan biologique complet comprenant les androgènes surrénaliens et ovariens, la 17 OH progestérone après injection de synacthène et après avoir exclu un syndrome de Cushing. Les résultats biologiques doivent être normaux (72).

Une échographie transvaginale doit également être réalisée vu que 40 % des femmes présentant une oligo-anovulation ont des cycles d'apparence normaux (73).

MATERIEL ET METHODES

Cette étude est une étude de cohorte rétrospective monocentrique observationnelle réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sur plusieurs sites (Hôpital de Hautepierre, Hôpital Civil) incluant les patientes de plusieurs services.

Le critère d'inclusion principal était un dosage de testostérone totale $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$ réalisé aux hôpitaux universitaires de Strasbourg chez des individus de sexe déclaré comme féminin dans le logiciel de données des HUS (Dx Care). Ces patientes ont été recrutées via le laboratoire d'hormonologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg durant la période allant de janvier 2013 à décembre 2021 inclus. Six cent quatre-vingt-une patientes ont été incluses sur ce critère dans notre étude.

Le recueil des données a été réalisé via Dx Care et peut être divisé en plusieurs parties :

- La première partie a consisté en la récupération de caractéristiques générales des patientes tel que la date de naissance, le service d'origine, les comorbidités principales ainsi que de la taille, le poids et l'IMC.
- La deuxième partie concernait la lecture des courriers et observations ayant mené au dosage des androgènes avec un recueil des signes cliniques évoquant une hyperandrogénie (hirsutisme, acné, signe de virilisation) et ces conséquences sur l'axe gonadotrope : oligo-anovulation voire aménorrhée et infertilité.
- La troisième partie était l'analyse des autres paramètres biologiques synchrones au dosage de la testostérone $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$ dans le dossier biologique entre 2013 et 2021. Il s'agissait de l'albumine, de la testostérone libre, du SDHEA, du DHEA, de l'androstènedione, de la LH, de la FSH, de la TeBG, de la prolactine totale, du cortisol libre urinaire des 24h, de la 17 hydroxyprogestérone, de l'œstradiol et de la progestérone.

- La quatrième partie comprenait les examens d'imageries permettant d'avancer vers le diagnostic. Il s'agissait de l'échographie ovarienne par voie endovaginale, du scanner abdominal ou surrénalien, de l'IRM ovarienne et de l'IRM hypophysaire.
- La cinquième partie est un enregistrement du diagnostic à l'origine de l'hyperandrogénie.

Les critères d'exclusions de l'étude étaient les suivants :

- Les patientes des hôpitaux périphériques ont été exclues du fait de l'absence de données disponibles (LAM des Vignes, HCC de Colmar, ICANS de Strasbourg).
- Les patientes exclusivement prises en charge au CMCO de Strasbourg, en pédiatrie, au laboratoire d'hémophilie, en consultation de génétique, en néphrologie, en dermatologie, au Centre d'Investigation Clinique, en consultation de chirurgie digestive, au service d'hépatologie, en rhumatologie, en réanimation, en neurologie, en hospitalisation de psychiatrie, à la PASS et les agents hospitaliers ont également été exclues en l'absence de données consultables.
- Les patientes sous pilule/patch/implant contraceptifs hormonaux ou enceintes ont été exclues du fait des modifications hormonales attendues dans ces situations.
- Les patientes sous traitement pouvant provoquer une hyperandrogénie ont été exclues notamment une patiente sous DHEA et une patiente entamant une transition de genre.
- Enfin quatre patientes de phénotype féminin mais de caryotype XY ayant un syndrome d'insensibilité aux androgènes diagnostiqués à l'âge adulte ont été également exclues pour des raisons évidentes.

Le but de notre étude a été de définir des profils androgéniques en fonction de l'origine de l'hyperandrogénie et d'en évaluer l'impact sur l'axe gonadotrope en fonction de son importance. Nous avons également essayé de déterminer s'il existe une corrélation entre diverses données d'intérêt connu pour être corrélée ou non dans la littérature.

Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de GraphPadPrism 10 (San Diego, USA). Les hypothèses ont été prises en compte (toutes les hypothèses ont été vérifiées). Le test d'Agostino et Pearson a été utilisé pour vérifier la normalité. Si le test n'était pas réalisé en cas de n trop faible alors un test non paramétrique a été effectué.

En cas de normalité, l'homoscédasticité a été vérifiée avec le test de Bartlett. Les analyses statistiques ont été faites avec une analyse de variance (ANOVA). Des tests post hoc de Newmann Keuls ont été effectués selon les besoins pour déterminer des interactions spécifiques.

En l'absence de normalité, si les hypothèses n'étaient pas vérifiées, un test non paramétrique de Kruskal Wallis a été effectué et des comparaisons post hoc ont été réalisées avec le test de Dunn.

En cas d'absence de normalité avec deux groupes seulement, nous avons réalisé un test de Mann-Whitney.

Définitions

Concernant les signes cliniques recueillis :

- L'hirsutisme a été retenu en cas de description ou de cotation d'un hirsutisme correspondant à un score de Ferriman Gallwey modifié ≥ 6 .
- L'acné a été définie par le report de lésions dermatologiques évocatrices d'acné.
- L'oligo-anovulation a été définie comme des cycles >35 jours ou <8 /cycles par an tandis que l'aménorrhée secondaire a été retenue en l'absence de menstruations depuis plus de 3 mois.
- L'infertilité a été reportée en cas d'incapacité à obtenir une grossesse après 12 mois de rapports sexuels non protégés.
- Les signes de virilisations pris en compte dans le recueil de données ont été l'alopécie des vertex, la raucité de la voix, une clitoridomégalie, des signes génitaux externes ambigus, une hypertrophie des masses musculaires, une atrophie mammaire et un hirsutisme sévère.

Concernant les pathologies virilisantes :

- Le SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques a été défini selon les critères de Rotterdam de 2003 révisé en 2018 et 2023 par la présence de deux critères sur trois mentionnés ci-dessous après exclusion des diagnostics différentiels :

- Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique. L'hyperandrogénie clinique a été retenue en cas de description ou cotation d'un hirsutisme correspondant à un score de Ferriman Gallwey modifié ≥ 6 . L'hyperandrogénie biologique a été retenue en cas de norme de testostérone totale supérieure ou égale à $0,8 \mu\text{g/l}$. Pour l'analyse de la testostérone totale, deux kits ont été utilisés par les hôpitaux universitaires de Strasbourg durant la période d'intérêt, les valeurs de testostérone ont été harmonisées via la formule fournie par le laboratoire des HUS (Dr REIX). Le premier kit a été utilisé de juin 2013 à octobre 2017 retrouvant des valeurs normales entre

0,16 et 0,65 µg/l en préménopause et de 0,08 à 0,35 µg/l après la ménopause. Le kit utilisé depuis octobre 2017 retrouvant des valeurs normales entre 0,24 et 0,94 µg/l en pré ménopause et de 0,13 à 0,62 µg/l après la ménopause. Les données ont été retrouvées via des analyses radio-immunologiques avec extraction préalable. Les valeurs du kit de 2013 à 2017 ont été transformées avec une équation de corrélation $Y : 1,006 x + 0,06$ (méthode 2xméthode 1).

- L'oligo-anovulation a été définie comme étant des cycles >35 jours ou < 8/cycles par an.
- L'aspect ovarien multifolliculaire a été défini après un décompte folliculaire ou par la mesure du volume ovarien avec un échographe possédant une bande de 8 MHz par voie transvaginale selon les critères suivants : ≥ 20 follicules/ovaires de 2 à 9 mm et/ou un volume ovarien >10 ml et/ou sur plan de coupe échographique > 10 follicules infra centimétrique. La présence d'un volume ovarien >10 ml d'au moins un des deux ovaires à l'IRM pelvienne rentraient dans les critères diagnostic du SOPK.

Pour conclure à un SOPK, il était également nécessaire d'avoir éliminé les autres causes d'oligo-anovulation et/ou d'hyperandrogénie via la réalisation de :

- D'une prolactine sanguine.
- D'une 17 OH progestérone qui devait être ≤ 1 ng/ml en taux basal ou <10 ng/ml après test de stimulation par injection de 250 µg de cosyntrophine.
- L'absence de signes cliniques d'un syndrome de Cushing ou en cas de signes évocateurs de ce syndrome, un cortisol libre urinaire des 24h normal.
- Taux de testostérone > 1,5 à 2 µg /l qui évoquerait une pathologie tumorale en première intention nécessitant la réalisation d'une imagerie surrénalienne et ovarienne dédiée.
- Par l'élimination des causes d'hyperandrogénies iatrogène.

- Hyperplasie congénitale des surrénales a été définie :

- À la suite d'un taux de 17 OHP >10 ng/ml en basal ou une heure après stimulation par 250 µg/l de cosyntrophine avec des analyses génétiques retrouvant une mutation sur chacun des allèles du CYP21A2.

- Tumeurs virilisantes ovariennes ont été définies :

Par une tumeur ovarienne sécrétant des androgènes après constatation biologique d'une élévation de la testostérone totale et/ou de la $\Delta 4$ androstènedione (par une valeur au-dessus de la norme du laboratoire) et une preuve anatomopathologique de cette lésion.

- L'hyperthécose ovarienne a été retenue :

Devant un tableau d'hyperandrogénie avec une testostérone totale au-dessus de la norme supérieure du laboratoire pour l'âge et après anatomopathologies des deux ovaires en faveur d'une hyperthécose ovarienne bilatérale.

- La maladie de Cushing avec hyperandrogénie a été définie :

- Par un syndrome de Cushing clinique et un excès de cortisol mis en évidence par un test au DEXTANCYL pathologique et/ou un cortisol libre urinaire des 24h augmenté en lien avec un excès d'ACTH. Ce tableau doit être accompagné d'une lésion hypophysaire évocatrice d'un adénome hypophysaire à l'IRM hypophysaire. Enfin, ce tableau est associé à une hyperandrogénie clinique et d'une augmentation de la testostérone $\geq 0,5$ µg/l.

-Le diagnostic est confirmé via l'examen anatomopathologique.

- Le corticosurrénalome

Il a été défini par l'analyse anatomopathologique de la tumeur et la preuve d'une sécrétion androgénique surrénalienne par augmentation d'un des stéroïdes androgéniques surrénaliens tels que le SDHEA et/ou le DHEA et/ou la testostérone totale et/ou la delta 4 androstènedione.

- L'hyperandrogénie idiopathique

Elle a été définie après des investigations correctement menées avec bilan biologique complet comprenant une testostérone totale $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$, une prolactine totale dans les normes, une 17 OH progestérone $< 1 \text{ ng/ml}$ et une échographie transvaginale normale. En cas d'obésité ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), la testostérone libre dosé ou calculée devait être dans les normes.

- Le diagnostic incomplet

Nous avons désigné le diagnostic comme incomplet lorsque l'interrogatoire et/ou l'examen clinique étaient non exhaustifs ou si le bilan biologique ne comprenait pas tous les éléments situés ci-dessus ou si les examens d'imageries nécessaires à la conclusion du dossier n'étaient pas réalisés.

RESULTATS

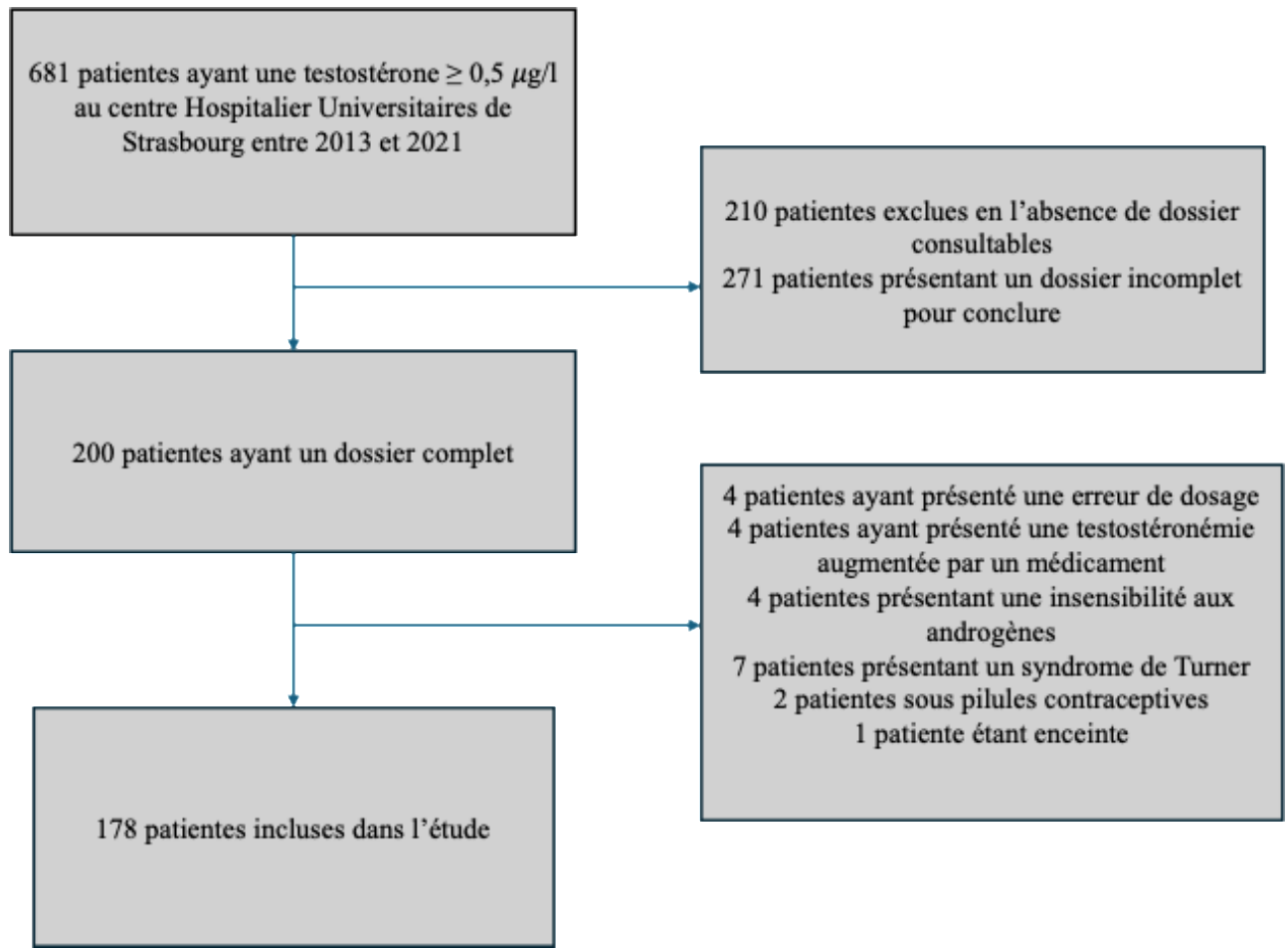


Figure 5 Diagramme de flux de la population

	Population entière (N=178)	SOPK (N=88)	Hyperandrogénie idiopathique (N=47)	HCS (N=15)	Syndrome de Cushing ACTH dépendant (N=12)	Corticosurrénalome (N=9)	Hyperthécose ovarienne (N=4)	Tumeur ovarienne (N=2)
Age médian au dosage (années)	29±15,7	24±9,2	32±16,8	29±10,6	49,5±16,7	48±11,9	58,5±12,5	54,5±10,6
IMC médian kg/m ²	31±9,1	30±9,6	32±9,2	24,5±6,1	30±9,8	25±11,1	34,5±4,3	38,5±6,1
IMC ≤25	61 (36,5%)	34 (41,5%)	12 (26,7%)	7 (31,8%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	0 (0%)	0 (0%)
25<IMC<30	15 (9%)	6 (7,3%)	5 (11,1%)	10 (45,5%)	2 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IMC ≥30	91 (54,5%)	42 (51,2%)	28 (62,2%)	5 (22,7%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	4 (100%)	2 (0%)
0,5≤ Testostérone <0,8 (µg/l)	102 (57,3%)	50 (56,8%)	38 (80,9%)	3 (20%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0 (0%)	1 (50%)
Testostérone ≥0,8 (µg/l)	76 (42,7%)	38 (43,2%)	9 (19,1%)	12 (80%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	4 (100%)	1 (50%)
Statut génital (% ,n)								
Ménopause	14,04, n=25/178	4,55, n=4/88	25,53, n=12/47	6,67, n=1/15	33,33, n=4/12	11,11, n=1/9	75,00, n=3/4	0,00, n=0/2
Signes clinique (% ,n)								
Hirsutisme	61,42, n=109/178	77,27, n=68/88	21,28, n=10/47	60,00, n=9/15	83,33, n=10/12	66,67, n=6/9	100,00, n=4/4	50,00, n=1/2
Acnée	16,29, n=29/178	18,18, n=16/88	6,38, n=3/47	26,67, n=4/15	25,00, n=3/12	33,33, n=3/9	0,00, n=0/4	0,00, n=0/2
Signes de virilisation sévère	7,87, n=14/178	7,95, n=7/88	4,26, n=2/47	20,00, n=3/15	0,00, n=0/12	0,00, n=0/9	25,00, n=1/4	50,00, n=1/2
Trouble du cycles menstruels	59,55, n=106/178	89,77, n=79/88	12,77, n=6/47	53,33, n=8/15	58,33, n=7/12	55,56, n=5/9	25,00, n=1/4	0,00, n=0/2
Aménorrhée	33,15, n=59/178	46,59, n=41/88	10,64, n=5/47	26,67, n=4/15	41,67, n=5/12	44,44, n=4/9	0,00, n=0/4	0,00, n=0/2
Oligoménorrhée	38,20, n=68/178	65,50, n=55/88	2,13, n=1/47	40,00, n=6/15	25,00, n=3/12	22,22, n=2/9	25,00, n=1/4	0,00, n=0/2
Infertilité	21,35, n=38/178	22,73, n=20/88	12,77, n=6/47	60,00, n=9/15	16,67, n=2/12	0,00, n=0/9	25,00, n=1/4	0,00, n=0/2

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et profil présenté selon la pathologie

Les pathologies responsables d'une hyperandrogénie chez la femme ont été classées en différentes catégories. Le syndrome de Cushing ACTH dépendant regroupe les maladies de Cushing (9 patientes) et les syndromes de Cushing avec probable sécrétion ectopique d'ACTH (3 patientes). L'hyperplasie congénitale des surrénales renseignée dans le tableau comporte 3 patientes atteintes de forme classique, les autres patientes présentant des formes non classiques. La catégorie « troubles du cycle menstruel » est un ensemble constitué par la catégorie oligoménorrhée et aménorrhée.

	Population entière (N=178)	SOPK (N=88)	Hyperandrogénie idiopathique (N=47)	HCS (N=15)	Syndrome de Cushing ACTH dépendant (N=12)	Corticosurrénalome (N=9)	Hyperthécose ovarienne (N=4)	Tumeur ovarienne (N=2)
Testostérone médiane (µg/l)	0,75±1,30 (N=178)	0,76±0,49 (N=88)	0,66±0,13 (N=47)	1,00±4,19 (N=15)	0,81±0,15 (N=12)	0,78±0,48 (N=9)	1,47±0,69 (N=4)	1,01±0,64 (N=2)
% Augmentation testostérone	27,59%	25,29%	18,00%	26,09%	11,11%	33,33%	100,00%	50,00%
Min - Max	0,5-17,2	0,5-4,8	0,5-1,0	0,6-17,2	0,9-2,5	0,6-1,8	0,9-2,5	0,6-1,5
Testostérone libre médiane (ng/l)	15,5±55,58 (n=70)	15,45±10,77 (n=32)	13,85±5,37 (n=20)	19,3±202,61 (n=5)	22,5±8,27 (n=5)	19,36±19,75 (n=4)	34,7±24,41 (n=3)	25,5 (n=1)
% Augmentation testostérone libre	70,00%	75,00%	59,09%	50,00%	75,00%	50,00%	100,00%	100,00%
Min - Max	5,05-474	7,1-50,6	5,05-21	15-474	9-26,4	5,81-48,6	15,3-63,8	25,5-25,5
Androstenedione médiane (µg/l)	2±1,74 (n=126)	2,2±0,93 (n=65)	1,45±2,20 (n=36)	3,15±1,31 (n=9)	1,6±1,37 (n=5)	6,8±2,67 (n=4)	1,5±0,96 (n=4)	1,8±0,42 (n=2)
% Aug Androsténédione	33,66%	31,03%	25,00%	42,86%	50,00%	100,00%	0,00%	50,00%
Min - Max	0,4-14	0,83-4,3	0,4-14	2-5,4	1,5-4,3	3,5-10	0,7-3	1,5-1,5
DHEA médiane (µg/l)	8,4±13,39 (n=31)	8,39±6,02 (n=21)	7,68±3,07 (n=4)	26,5 (n=1)	7,94±1,01 (n=2)	11,90±40,15 (n=3)	N/A	N/A
% Aug DHEA	48,28%	47,62%	20,00%	N/A	50,00%	100,00%	N/A	N/A
Min - Max	1,45-76,3	1,45-24,9	2,16-10,5	26,5-26,5	7,22-8,65	2,55-76,3	N/A	N/A
S-DHEA médiane (µg/l)	198±191,67 (n=141)	241±122,08 (n=67)	140±3,07 (n=43)	259±127,45 (n=10)	194±186,54 (n=9)	278,5±688,47 (n=6)	39,4±33,17 (n=3)	88,8±52,61 (n=2)
% Aug S-DHEA	22,02%	20,34%	18,18%	7,69%	66,67%	60,00%	N/A	0,00%
Min - Max	0,7-1880	32,4-653	5,57-451	70,6-440	88,9-701	79,4-1880	0,7-3	51,6-124
Prolactine médiane (µg/l)	14,8±41,06 (n=97)	15,1±36,57 (n=52)	15,2±54,50 (n=29)	29,45±19,29 (n=4)	8,87±2,48 (n=7)	11,7 (n=1)	8,86 (n=1)	17±0,57 (n=2)
% Aug Prolactine	27,27%	25,00%	26,09%	60,00%	0,00%	0,00%	N/A	0,00%
Min - Max	4,96-268	4,96-268	5,2-233	6,21-52,7	6,29-12,2	11,7-11,7	8,86-8,86	16,6-17,4
Albumine médiane (g/l)	42±5,43 (n=84)	43±3,47 (n=42)	42±5,02 (n=26)	42±3,30 (n=4)	41±8,46 (n=5)	28±15,16 (n=3)	41,5±3,51 (n=2)	47 (n=1)
TEBG médiane (nmol/l)	36,05±40,30 (n=116)	26,9±5,94 (n=58)	48,00±38,10 (n=34)	65±98,89 (n=7)	18,20±19,30 (n=7)	61,3±61,72 (n=3)	28,65±14,36 (n=4)	42,8±6,22 (n=2)
Min-Max		3,77-141	10-170	16,2-300	6,57-55,8	44,8-159	18,9-49,9	38,4-47,2
LH médiane (UI/l)	9,24±10,47 (n=135)	9,20±7,37 (n=75)	9,76±11,94 (n=34)	5,72±12,56 (n=6)	8,24±8,50 (n=11)	0,73±1,03 (n=2)	21,05±19,79 (n=4)	20,77±21,54 (n=2)
Min - Max	0-58,3	0-38,4	0-48	0-32,4	0-28,7	0-1,46	15,3-58,3	5,54-36
FSH médiane (UI/l)	5,70±21,15 (n=133)	5,57±11,74 (n=74)	6,09±28,70 (n=34)	4,78±22,56 (n=6)	8,86±19,76 (n=10)	1,19±0,52 (n=2)	30,55±34,19 (n=4)	29,45±30,48 (n=2)
Min - Max	0-110	0,699-87,3	0-110	0-58	6,57-55,8	0,82-1,56	15,3-92	7,89-51
Oestradiol médiane (pmol/l)	127±475,91 (n=125)	131,5±163,18 (n=64)	98,7±320,14 (n=34)	163,50±121,02 (n=8)	118,50±823,59 (n=10)	2274,5±2737,21 (n=2)	103,40±35,91 (n=4)	186,00±94,75 (n=2)
Cortisol médiane (nmol/l)	152,00±89,07 (n=97)	152,00±65,94 (n=43)	146,00±57,17 (n=28)	135,50±104,97 (n=10)	210,00±46,91 (n=8)	213,00±212,49 (n=6)	199,50±94,05 (n=2)	N/A
Progestérone médiane (µg/l)	0,45±0,89 (n=74)	0,45±1,11 (n=39)	0,43±0,45 (n=26)	1,8±1,11 (n=3)	0,36±0,37 (n=26)	0,54 (n=1)	N/A	0,25 (n=1)
Hydroxyprogestérone médiane (µg/l)	0,52±19,13 (n=146)	0,52±0,37 (n=82)	0,40±0,28 (n=36)	6±53,15 (n=15)	0,34±0,30 (n=5)	1,4±0,44 (n=3)	0,56±0,26 (n=3)	0,42 (n=1)
Min - Max	0,1-150	0,1-3	0,14-1,5	0,65-150	0,29-1	0,76-1,6	0,28-0,79	0,42-0,42

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la population

Répartition des étiologies chez les femmes avec testostérone totale ≥ 0.5 $\mu\text{g/l}$ en fonction du statut ménopausique

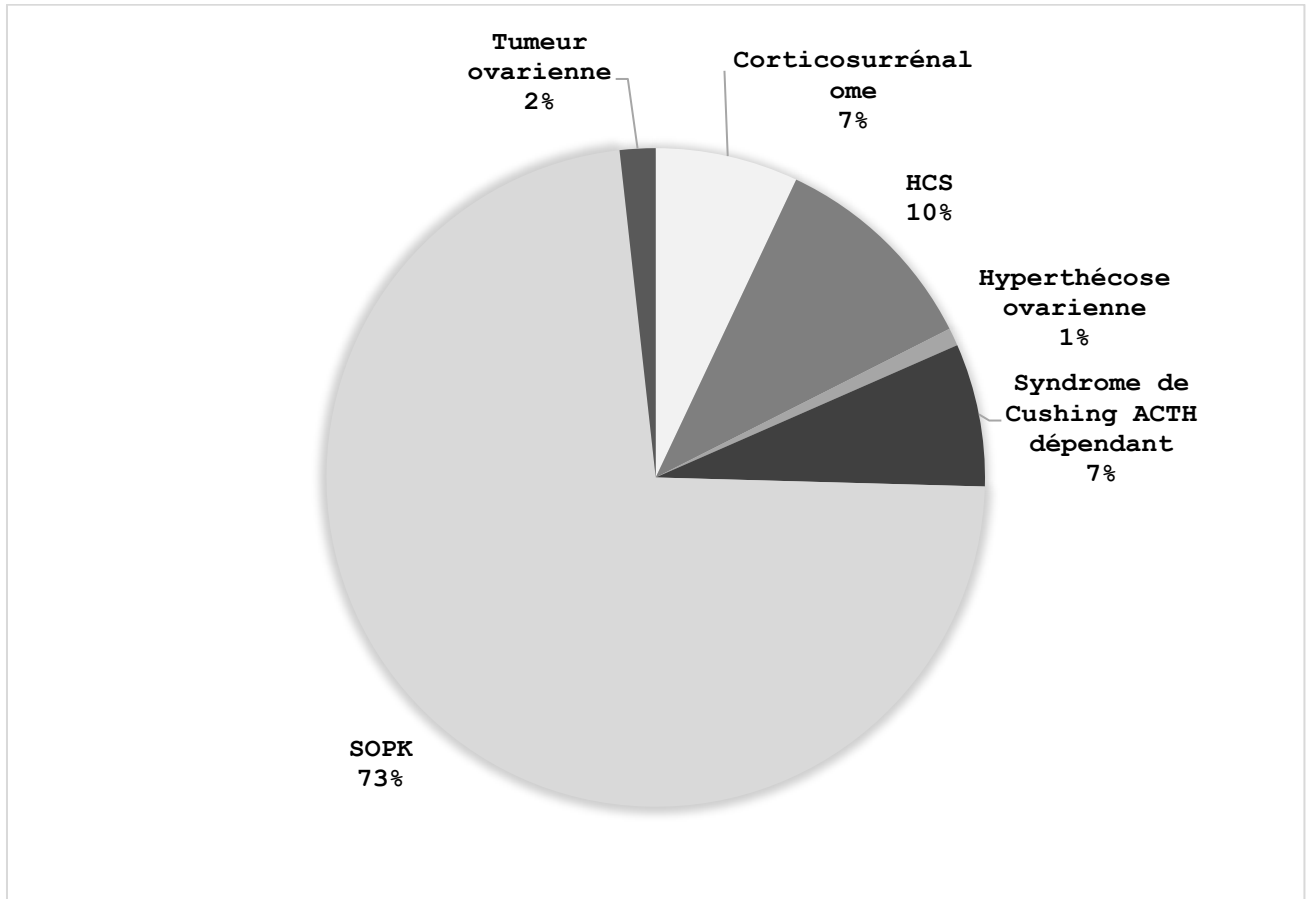


Figure 6 : Étiologies des pathologies responsables d'hyperandrogénie chez les patientes non ménopausées (n=153).

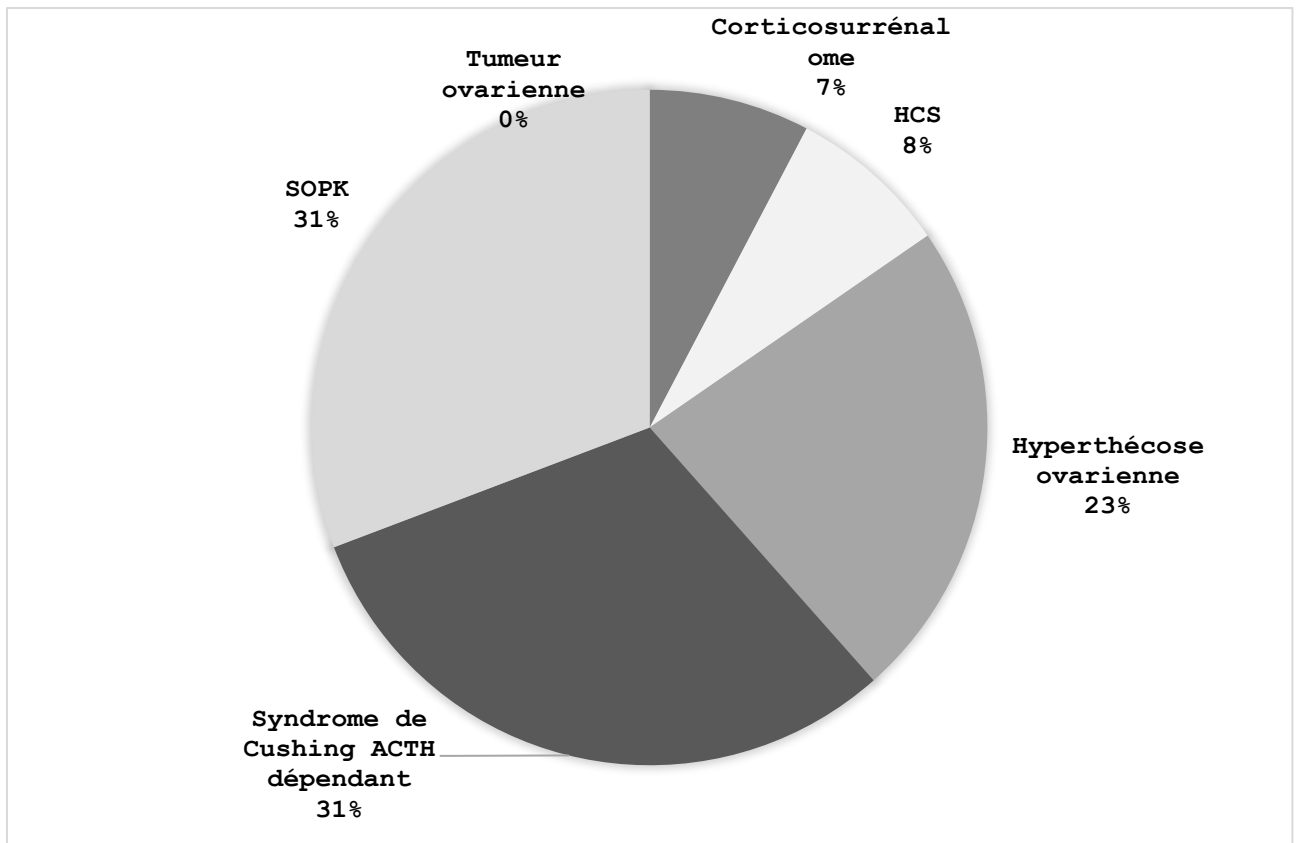


Figure 7 : Étiologies des pathologies responsables d'hyperandrogénie chez les patientes ménopausées (n= 25).

Dans la cohorte, nous retrouvons 25 patientes ménopausées soit 14% de la population et 153 patientes non ménopausées soit 86% des effectifs. Parmi les patientes, 47 patientes n'avaient pas de diagnostic soit un pourcentage de 26% malgré une enquête étiologique bien menée.

Analyse des données clinico-biologique de la cohorte en fonction de la pathologie à l'origine d'une testostérone totale $\geq 0.5 \mu\text{g/l}$.

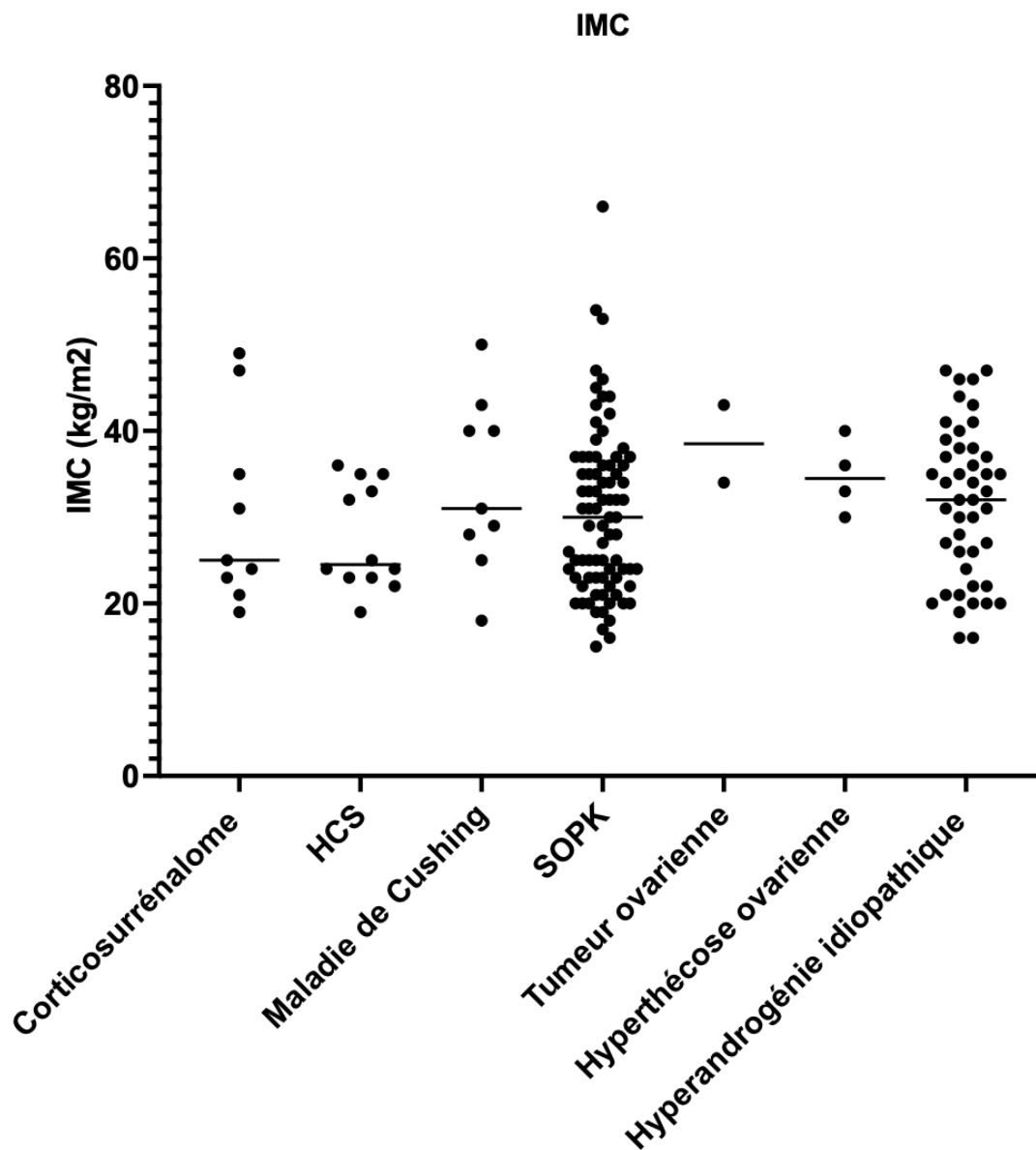


Figure 8 : IMC des femmes en fonction de la pathologie responsable d'une testostérone totale $\geq 0.5 \mu\text{g/l}$ avec $p > 0,05$ ($n=178$)

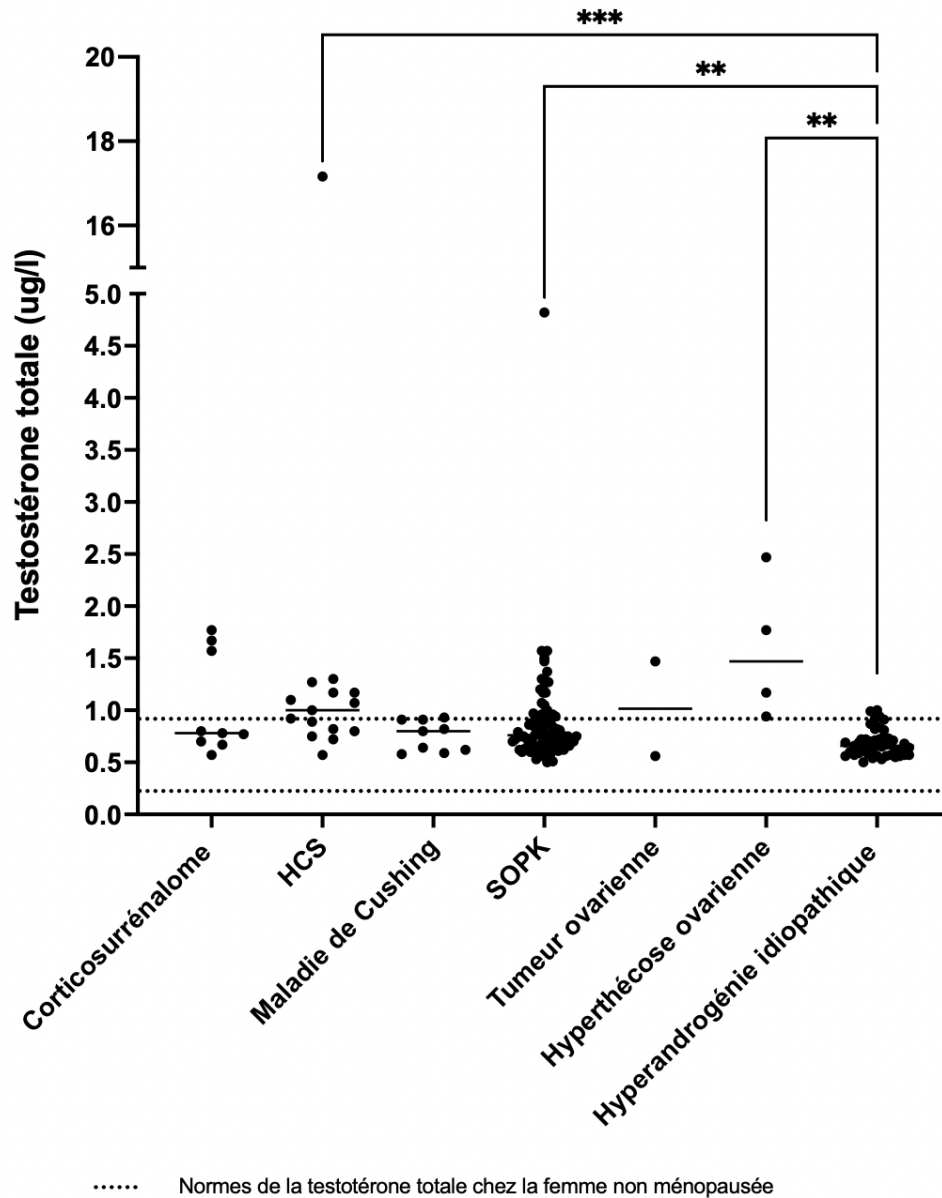


Figure 9 : Testostérone totale en fonction de la pathologie responsable d'hyperandrogénie

(n=178)

*** p à 0,0001 entre la testostérone totale dans le groupe HCS et le groupe hyperandrogénie idiopathique

** p à 0,0023 entre la testostérone totale dans le groupe SOPK et le groupe hyperandrogénie idiopathique

** p à 0,0031 entre la testostérone totale dans le groupe hyperthécose ovarienne et le groupe hyperandrogénie idiopathique

Normes de la testostérone totale ($\mu\text{g/l}$) en préménopause entre 0,24 et 0,94 et en postménopause entre 0,08 et 0,35.

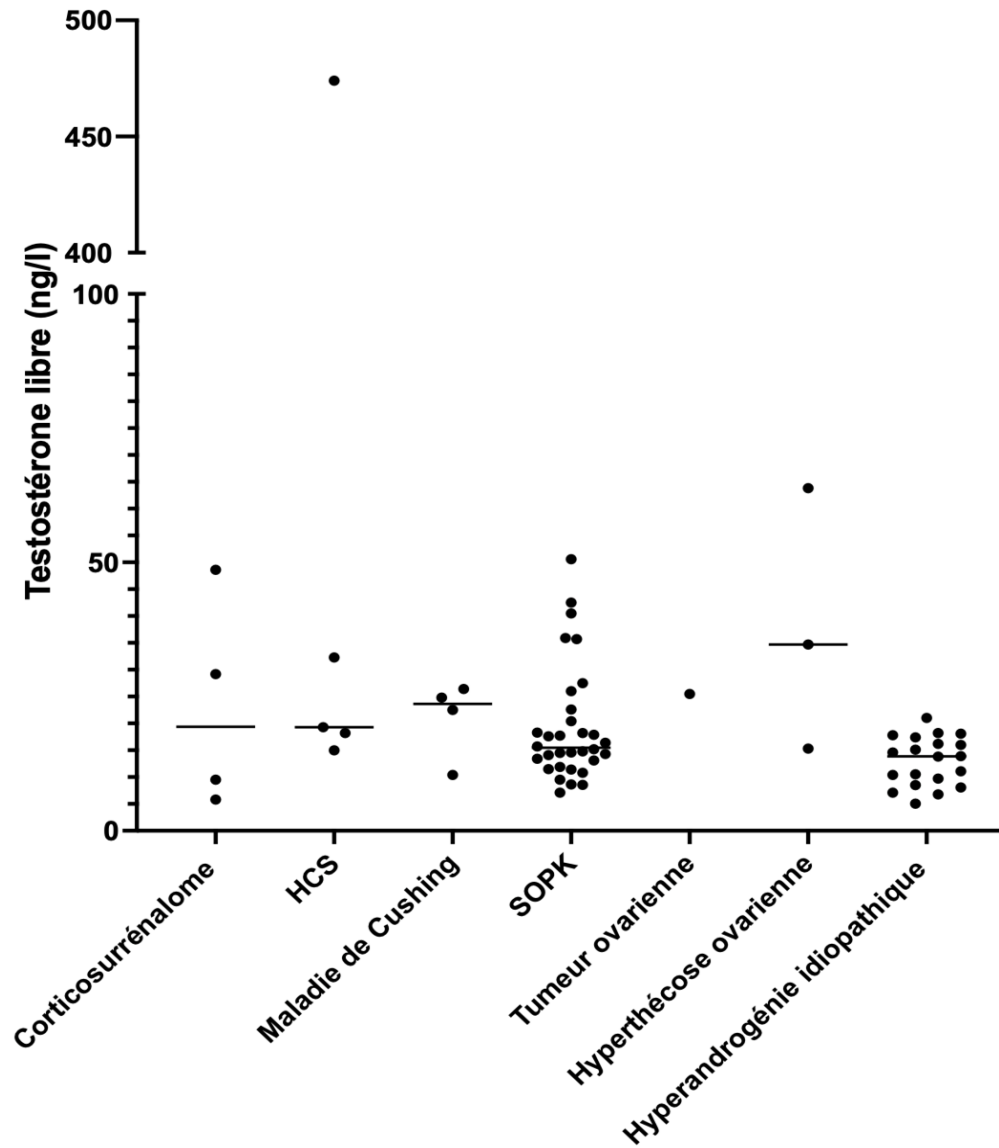


Figure 10 : Testostérone libre en fonction de la pathologie responsable de hyperandrogénie

($p > 0,05$) ($n = 70$)

Normes de la testostérone libre (ng/l) entre 3,5 et 12,5.

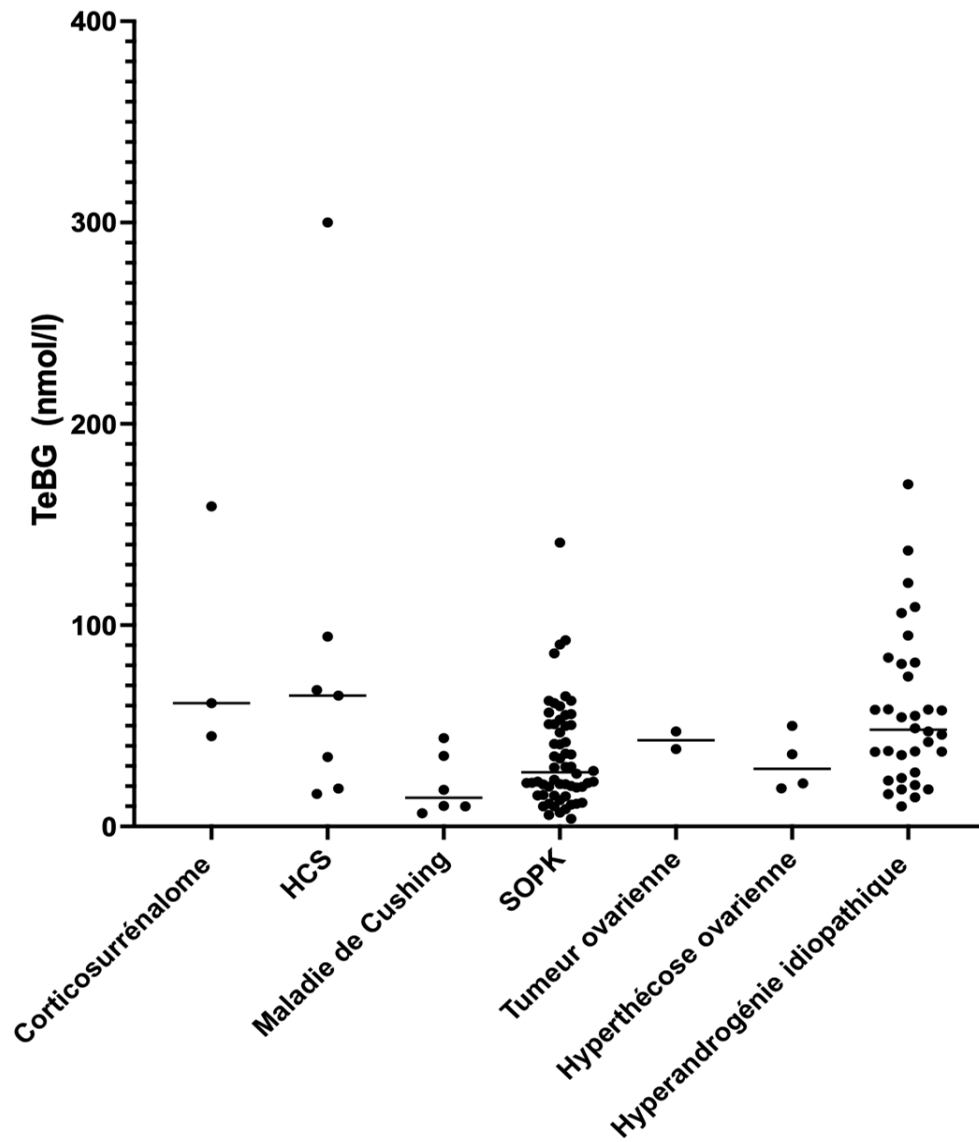
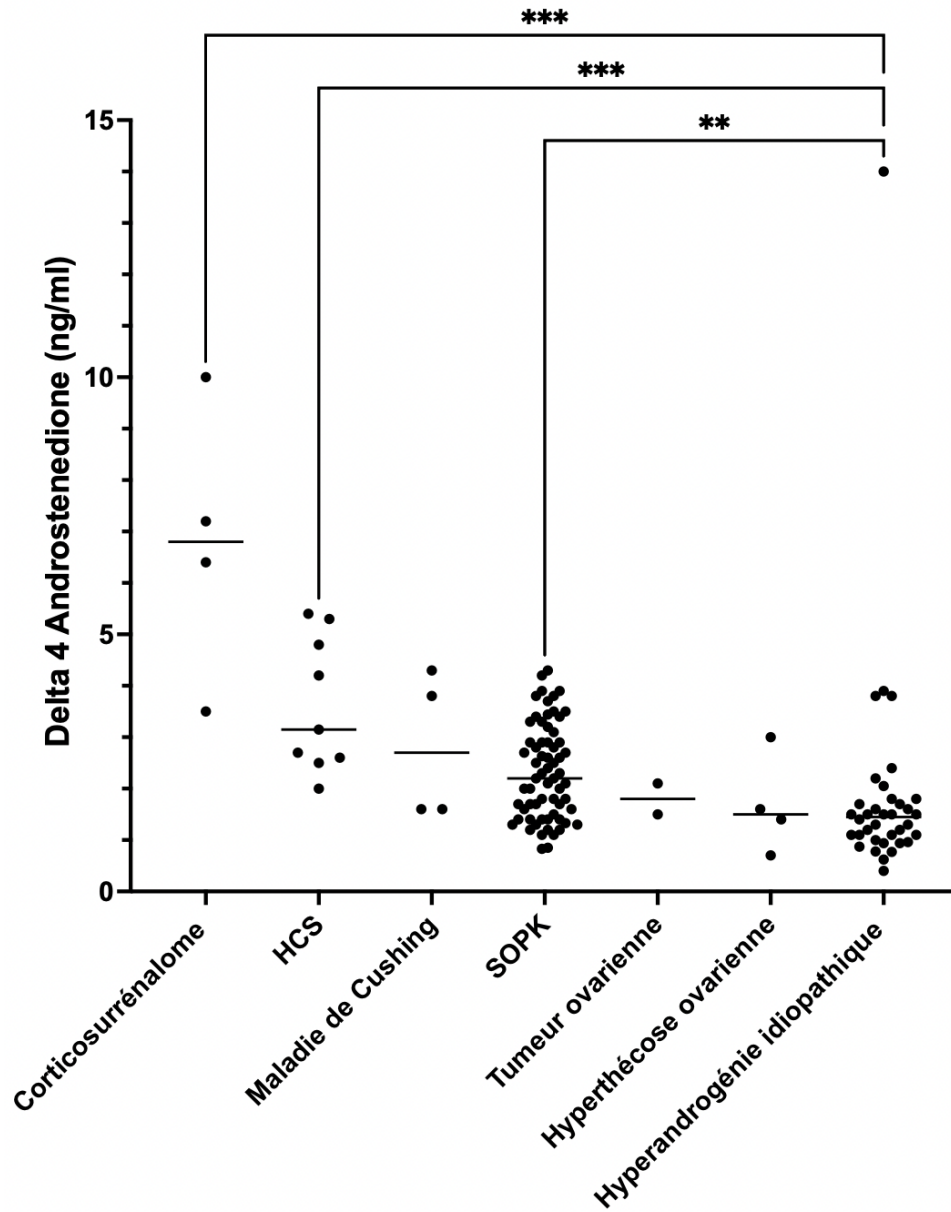


Figure 11 : TeBG en fonction de la pathologie responsable de l'hyperandrogénie

($p > 0,05$)($n = 114$)



*Figure 12 : Delta 4 androsténédione en fonction de la pathologie à l'origine
d'hyperandrogénie (n=124).*

*** p à 0,0009 entre le groupe corticosurrénalome et le groupe avec hyperandrogénie idiopathique.

*** p à 0,0004 entre le groupe HCS et le groupe hyperandrogénie idiopathique

** p à 0,0051 entre le groupe SOPK et le groupe hyperandrogénie idiopathique

Ces résultats sont à prendre avec précautions du fait d'utilisation de trois kits différents sur la période allant de 2013 à 2021. Les normes des différents kits sont relativement proches entre elles.

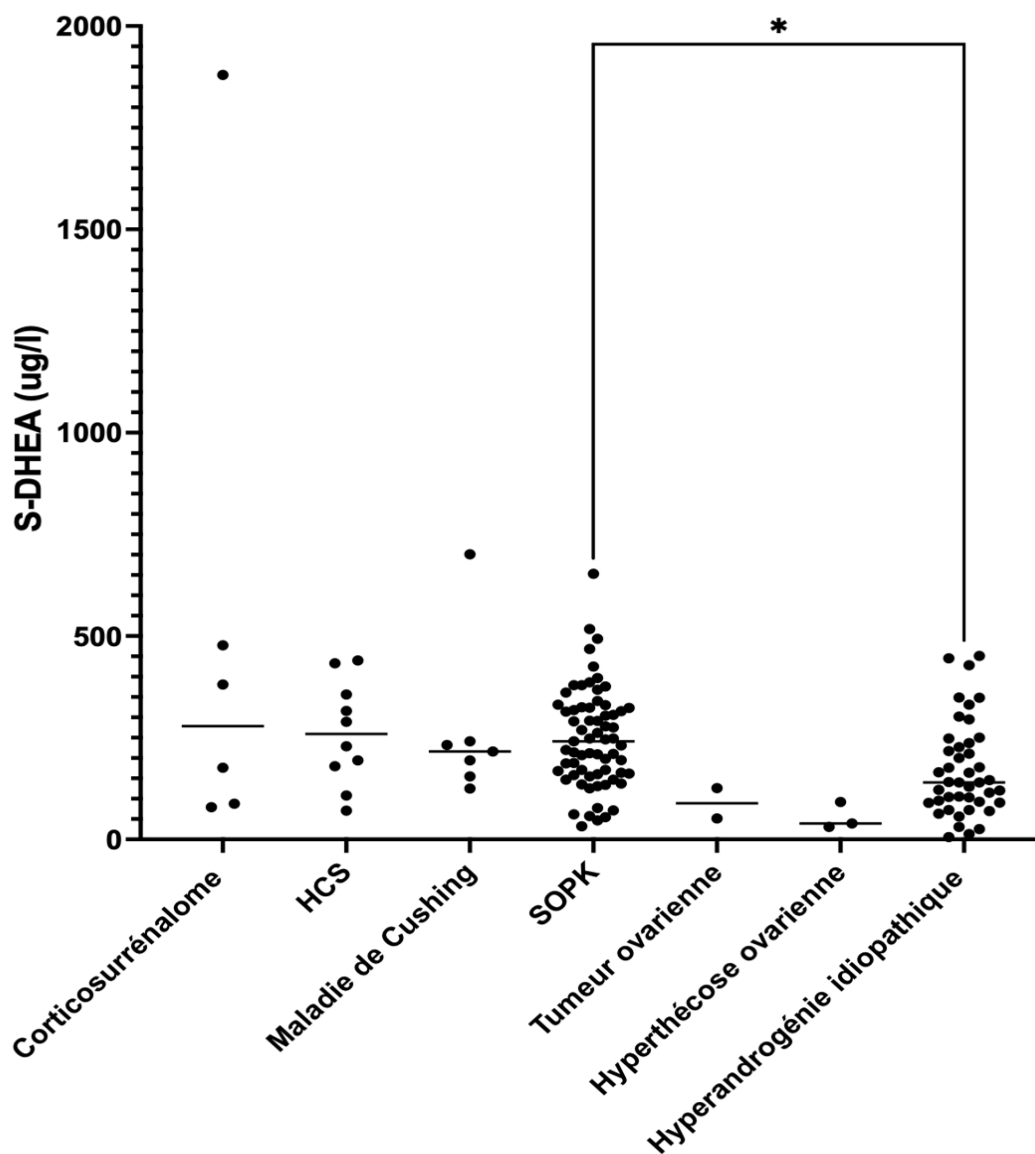


Figure 13 : S-DHEA en fonction de la pathologie à l'origine de l'hyperandrogénie (n=138).

* p à 0,0236 entre le groupe SOPK versus le groupe hyperandrogénie idiopathique.

Les résultats de ce diagramme sont toutefois à prendre avec précautions car il existe 8 kits de dosages différents utilisés pour l'analyse du S-DHEA durant la période étudiée.

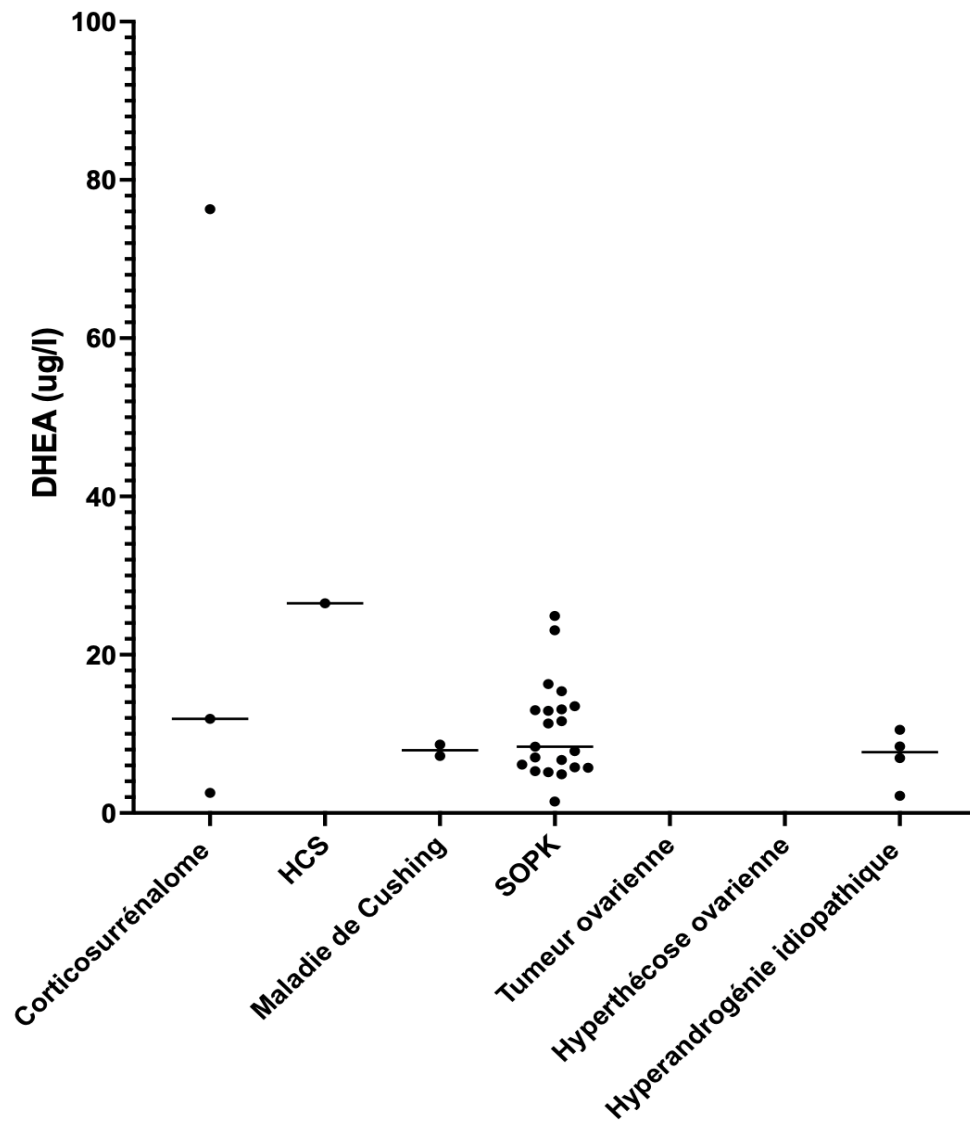


Figure 14 : DHEA en fonction de la pathologie à l'origine de l'hyperandrogénie

($p > 0,05$)($n = 31$)

Normes de DHEA en préménopause $< 10 \mu\text{g/l}$ et en postménopause $< 5 \mu\text{g/l}$

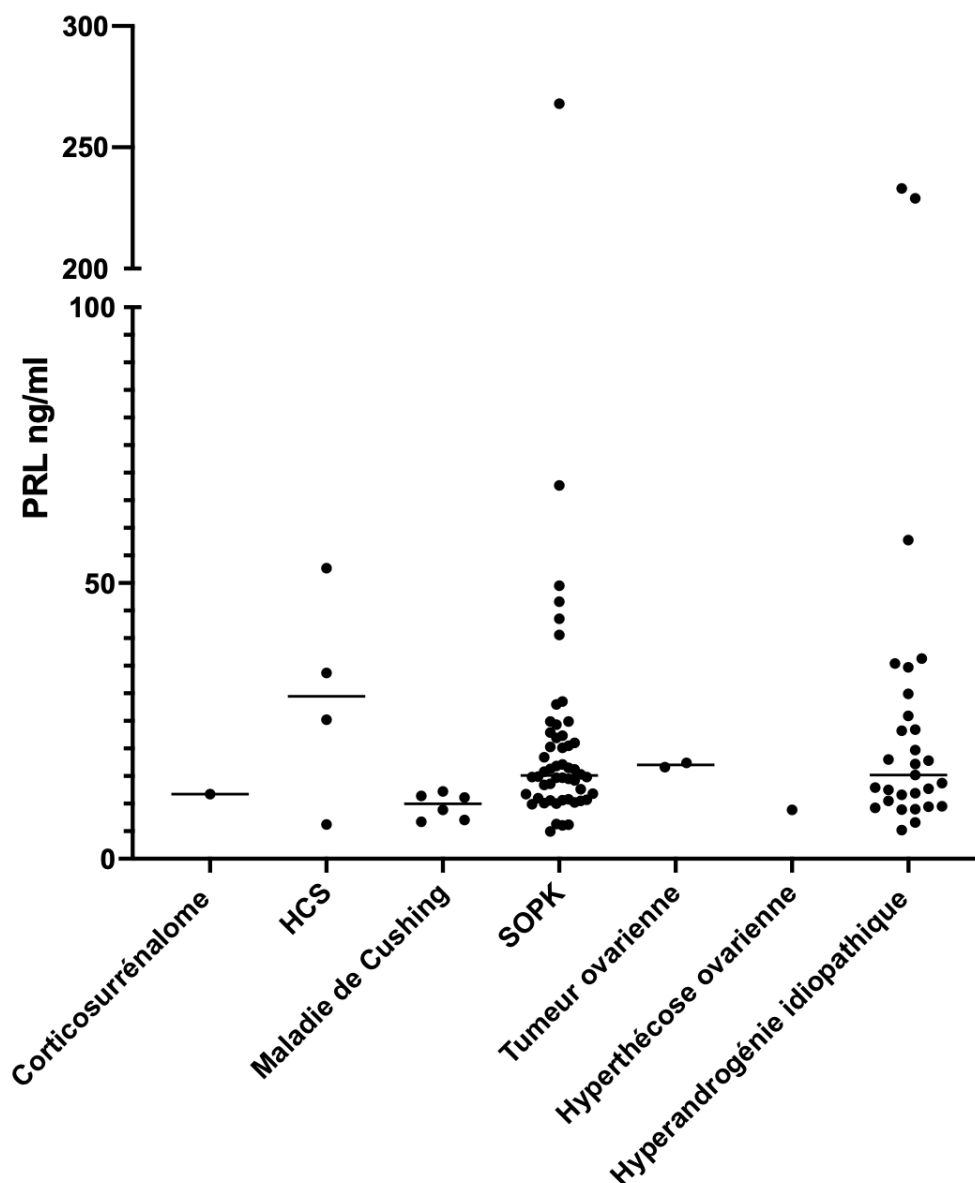


Figure 15 : Prolactine en fonction de la pathologie à l'origine d'hyperandrogénie

($p > 0,05$)($n = 95$)

Normes de la prolactine (ng/ml) entre 4,81 et 23,4

Les hyperprolactinémies avec un taux inférieur à 75 ng/ml n'ont pas été explorées. Parmi les trois femmes ayant une hyperprolactinémie avec un taux de prolactine supérieur à 200 ng/ml, une femme présentait un macro-adénome sécrétant et les deux autres non pas été explorées par imagerie dédiée.

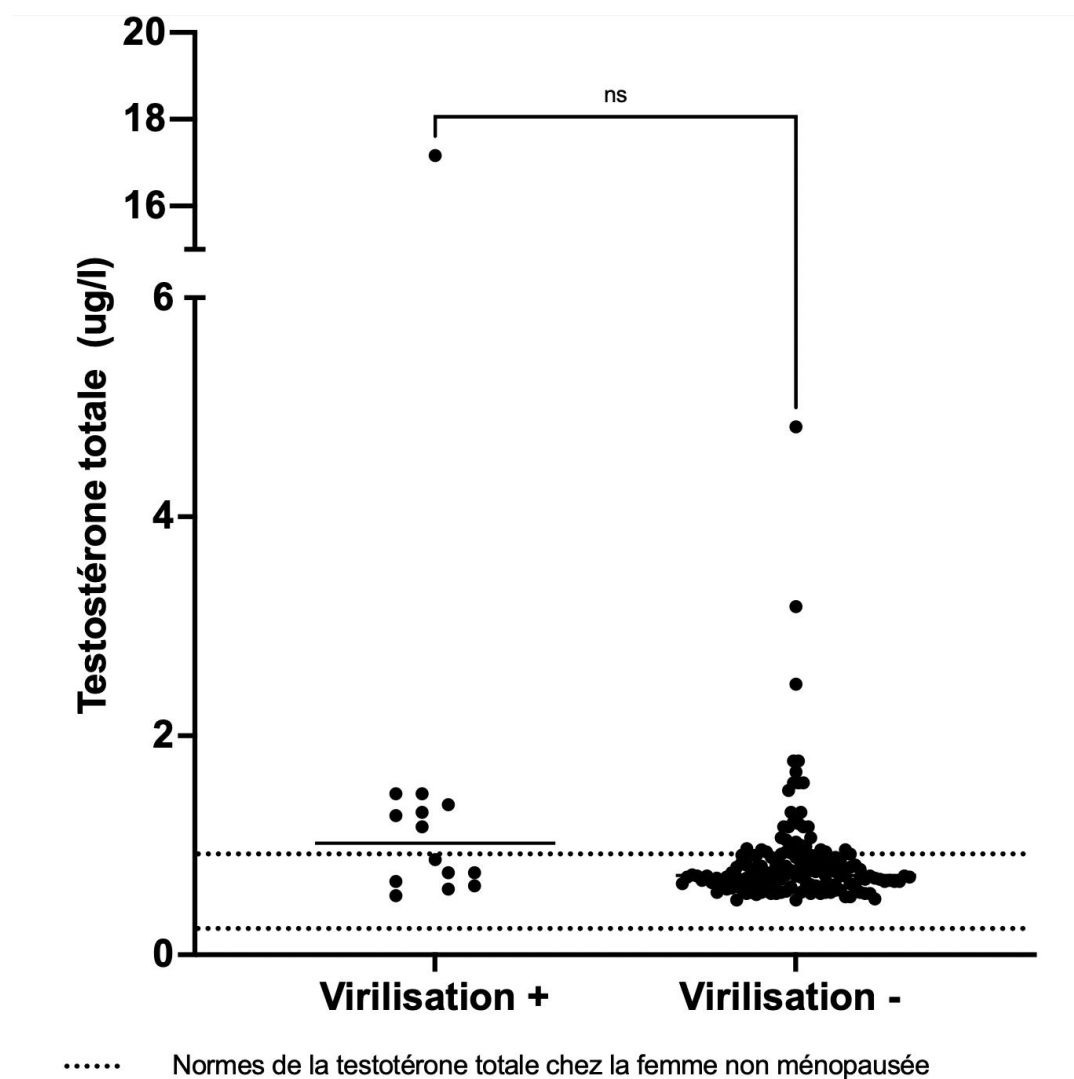


Figure 16 : Testostérone totale en fonction des groupes de patientes avec ou sans signes de virilisations (Test de Mann-Whitney, $p = 0,06$, $n = 170$).

Dans le groupe avec virilisation (virilisation +, $n = 14$) la médiane de la testostérone totale est $1,02 \mu\text{g/l}$, dans le groupe sans virilisation (virilisation -, $n = 156$) la médiane de la testostérone totale est $0,72 \mu\text{g/l}$.

Normes de la testostérone totale ($\mu\text{g/l}$) en préménopause entre $0,24$ et $0,94$.

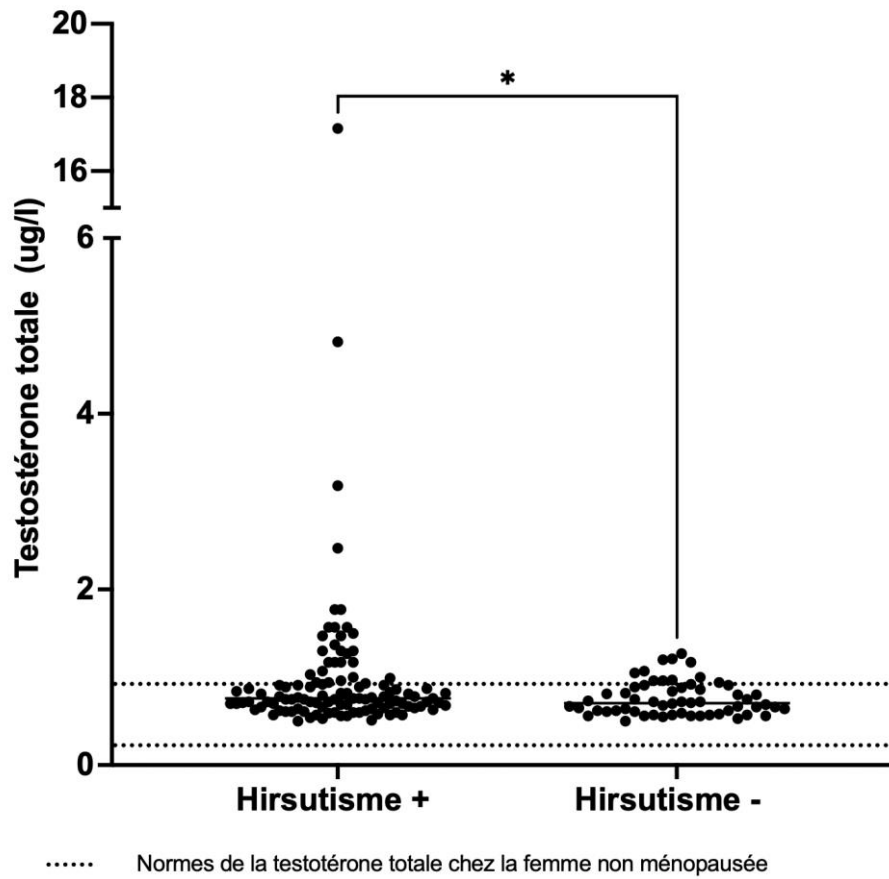


Figure 17 : Testostérone totale en fonction des groupes de patientes avec ou sans hirsutisme

(Test de Mann-Whitney, $p = 0,0036$)($n = 167$)

Dans le groupe avec un hirsutisme (hirsutisme +, $n=109$) la médiane de la testostérone totale est $0,76 \mu\text{g/l}$, dans le groupe sans hirsutisme (hirsutisme -, $n = 58$) la médiane de la testostérone totale est $0,7 \mu\text{g/l}$. Normes de la testostérone totale ($\mu\text{g/l}$) en préménopause entre $0,24$ et $0,94$.

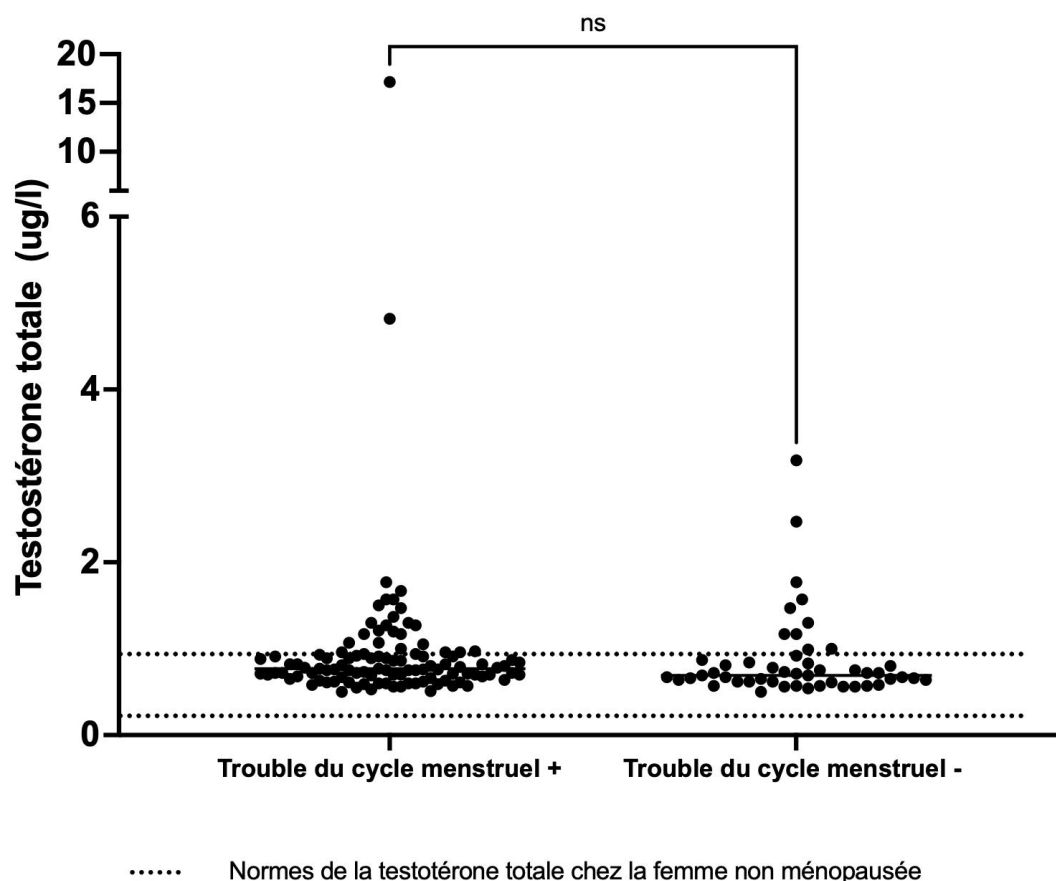


Figure 18 : Testostérone totale chez les patientes ayant des troubles du cycles menstruels comparativement aux patientes ne présentant pas de troubles du cycle menstruels (Test de Mann-Whitney, $p = 0,056$, $n=155$).

Dans le groupe avec trouble du cycle menstruel (trouble du cycle menstruel +, $n=106$) la médiane de la testostérone totale est $0,77 \mu\text{g/l}$, dans le groupe sans trouble du cycle menstruel (trouble du cycle menstruel -, $n = 49$) la médiane de la testostérone totale est $0,69 \mu\text{g/l}$.

Normes de la testostérone totale ($\mu\text{g/l}$) en préménopause entre 0,24 et 0,94

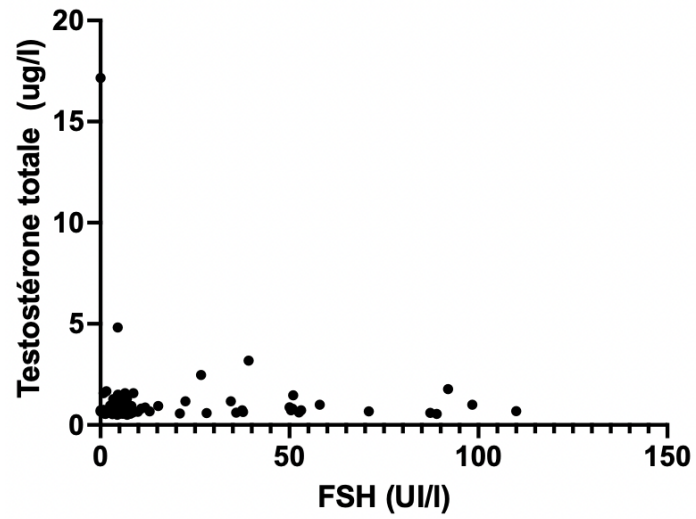


Figure 19 : Corrélation entre testostérone totale ($\mu\text{g/l}$) et FSH (UI/l)

Coefficient de corrélation de Pearson avec r à $-0,027$ $[-0,196 ; 0,143]$, p à $0,075$, avec un nombre de paires analysées à 133.

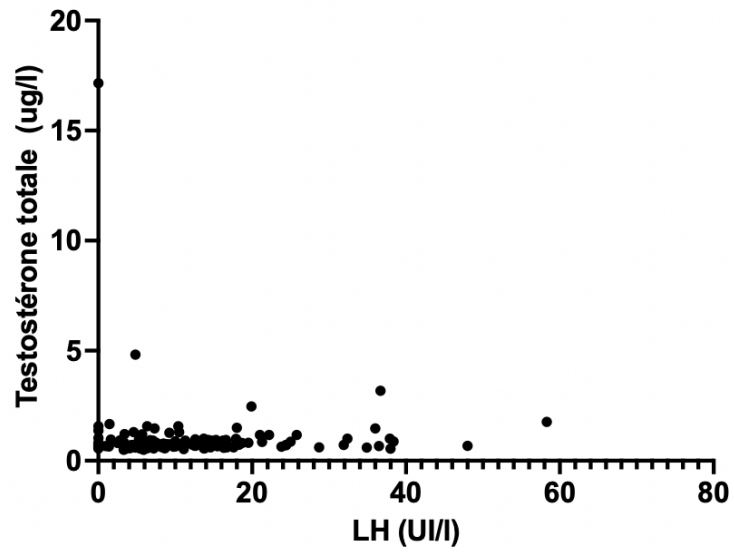


Figure 20 : Corrélation entre testostérone totale et LH

Coefficient de corrélation de Pearson avec r à $-0,045$ $[-0,21 ; 0,124]$, p à $0,06$, avec un nombre de paires analysées à 135.

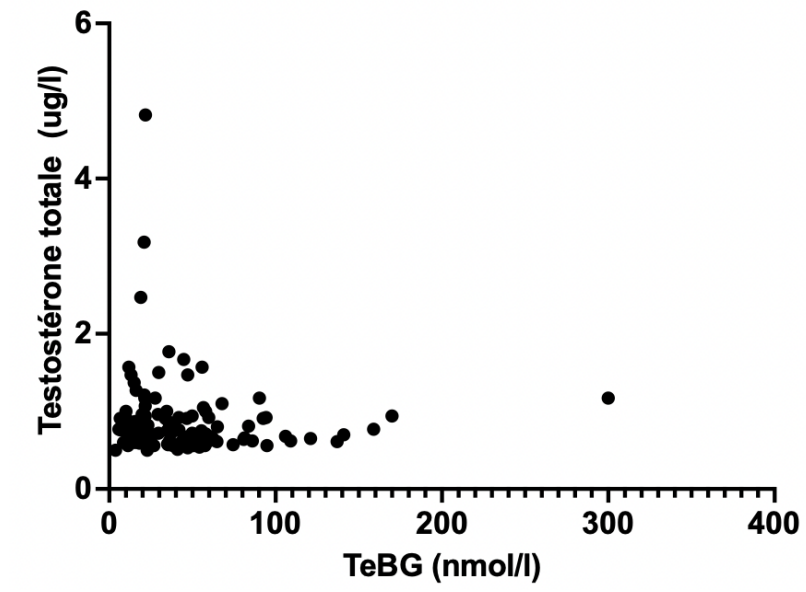


Figure 21 : Corrélation entre testostérone totale et TeBG

Coefficient de corrélation de Pearson avec r à $-0,086$ $[-0,265 ; 0,096]$, p à $0,35$, avec un nombre de paires analysées à 116.

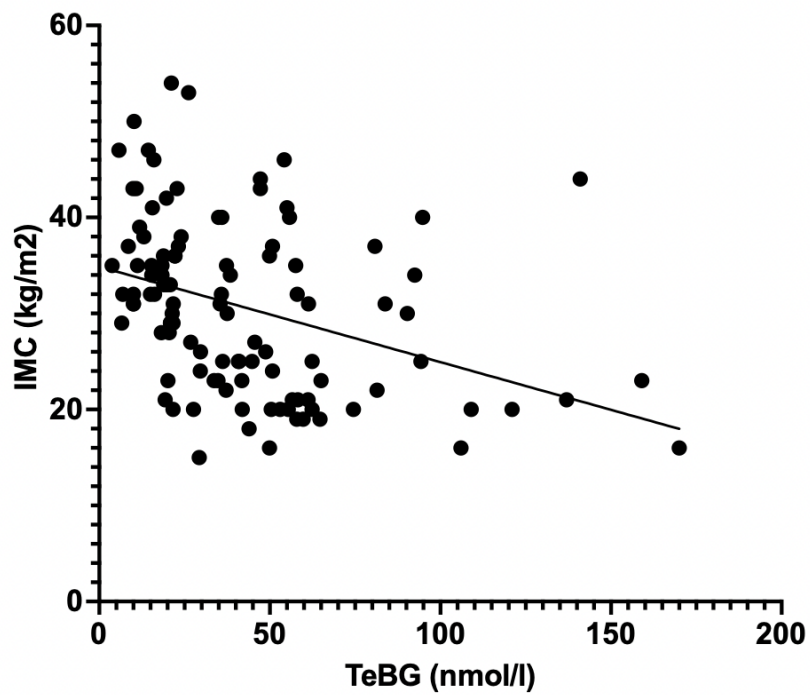


Figure 22, Corrélation entre TeBG et IMC

Coefficient de corrélation de Pearson avec r -0,366 [-0,519 ; -0,190], $p < 0,0001$, nombres de paires à 108.

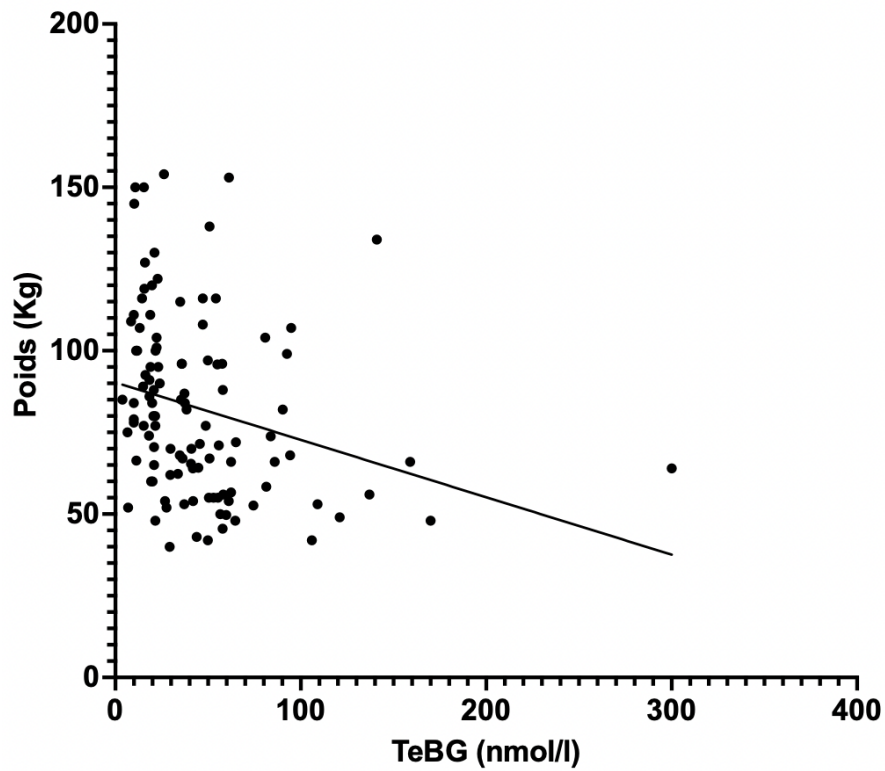


Figure 23, Corrélation entre TeBG (nmol/ml) et poids (kg)

Coefficient de corrélation de Pearson avec r à $-0,261$ $[-0,427 ; 0,077]$, $p < 0,0058$, nombres de paires à 110.

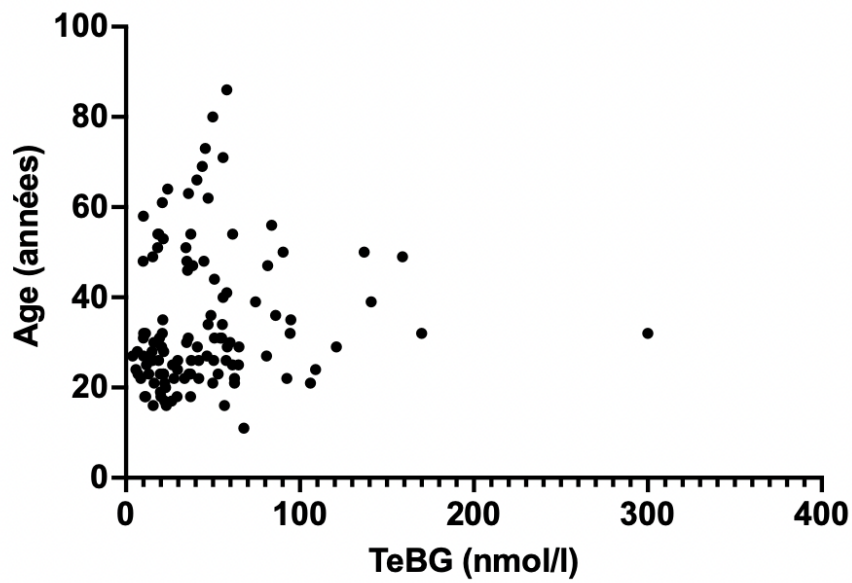


Figure 24, Corrélation entre TeBG (nmol/ml) et âge (années)

Coefficient de corrélation de Pearson avec r à 0,107 $[-0,076 ; 0,2]$, p à 0,25, nombres de paires

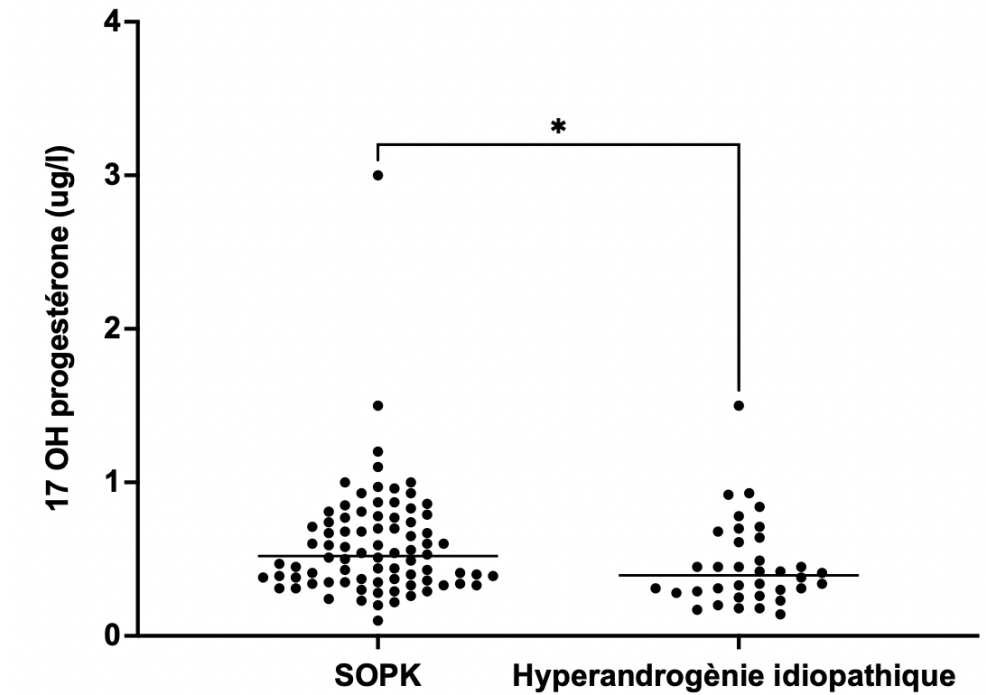


Figure 25 : 17 OH progestérone chez les patientes ayant un SOPK comparativement aux patientes ayant un hirsutisme idiopathique (Test de Mann-Whitney, $p = 0,011$, $n=118$).

Dans le groupe avec un SOPK ($n=82$) la médiane de la 17OHprogestérone est $0,52 \mu\text{g/l}$, dans le groupe avec un hyperandrogénie idiopathique ($n = 36$) la médiane de la 17OHprogestérone est $0,39 \mu\text{g/l}$.

DISCUSSION

L'hyperandrogénie est une situation très fréquente chez la femme. Dans 70 à 90% des cas chez une femme non ménopausée le diagnostic sera un syndrome des ovaires polykystiques. Il faut préciser que le syndrome des ovaires polykystiques est un diagnostic d'élimination. Afin de prendre connaissance des différents profils androgéniques présentés par les patientes aux HUS, nous avons sélectionné des patientes majeures présentant un taux de testostérone totale $\geq 0,5$ $\mu\text{g/l}$ entre 2013 et 2021 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Hélas, un nombre important de dossiers n'était pas accessible ou insuffisamment instruit pour être exploitable ce qui est à l'origine d'une diminution importante du nombre de patientes effectivement analysées dans ce travail. Sur 681 patientes présentant un taux de testostérone supérieur à $0,5$ μg , seuls 178 dossiers ont été analysés (soit 26% des dossiers analysés). La prévalence des pathologies à l'origine d'hyperandrogénie dans notre étude a été séparée en deux catégories : avant la ménopause et après la ménopause du fait des différentes étiologies retrouvées à ces périodes de la vie.

En ce qui concerne la répartition des pathologies à l'origine d'hyperandrogénie biologique, nous avons comparé les résultats de notre travail à l'étude de Elhassan et al (39). Cette étude a été réalisée au Royaume Unis à l'hôpital Universitaire de Birmingham entre janvier 2012 et décembre 2016. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant pour but de définir une signature biologique de chaque pathologie provoquant une hyperandrogénie biologique. L'étude s'intéresse donc à 1205 femmes ayant un bilan androgénique comprenant une testostérone totale, un SDHEA et une $\Delta 4$ androstènedione. Un taux de testostérone totale supérieur à $0,54$ $\mu\text{g/l}$ (mesuré par spectrométrie de masse) était considéré comme élevé. Le SOPK était défini selon les critères de Rotterdam. Parmi ces 1205 patientes, 14% de celles-ci étaient

ménopausées. Ce pourcentage est superposable à celui notre population (14% de femmes ménopausées dans notre cohorte). Parmi les patientes non ménopausées, 303 patientes présentaient au moins un des trois androgènes augmentés. Chez ces dernières on retrouvait une fréquence du SOPK à 89% suivi par l'hyperplasie des surrénales à 6% puis de la maladie de Cushing dans 1% des cas, du corticosurrénalome dans 0,7% des cas, et des tumeurs ovariennes dans moins de 0,5% des cas. Dans notre travail, nous retrouvons des pourcentages un peu différents avec un taux de SOPK à 73 % (88 patientes) ce qui est un peu plus bas que le pourcentage de l'étude précédemment citée. Cependant ce pourcentage est comparable à celui de l'étude de Azziz et al (74). Cette étude prospective s'est déroulée en Angleterre de 1987 à 2002 et avait pour but de définir les différentes prévalences des pathologies à l'origine d'une hyperandrogénie clinique et biologique chez les 873 patientes incluses. Cette étude retrouve une prévalence du SOPK à 82% suivie par l'hyperandrogénie idiopathique à 4.47%, de l'hyperthécose ovarienne dans 3.78%, d'hyperplasie congénitale des surrénales dans 2.75%, et des tumeurs sécrétantes des androgènes dans 0.23% chez des patientes présentant une hyperandrogénie clinique. Soulignons que dans ce travail les valeurs normales de testostérone totale ont été définies dans une population contrôle de 98 femmes sans hyperandrogénie clinique. Un taux de testostérone totale supérieur à 0,88 µg/l (mesuré par RIA) était considéré comme élevé. Le SOPK était défini par l'association d'oligo-anovulation avec de l'hirsutisme et/ou une hyperandrogénie biologique après exclusion des diagnostics différentiels. En ce qui concerne les autres étiologies ; nous avons retrouvé dans notre étude une fréquence plus élevée de la maladie de Cushing (7%) et des tumeurs ovariennes (2%) comparativement aux études citées ci-dessus (74)(39). Ces différences peuvent être expliquées par le grand nombre de dossiers exclus évoquant un syndrome des ovaires polykystiques en autre et pour lesquels une donnée a été manquante pour conclure. Les éléments manquants sont un bilan biologique comprenant une 17 OH progestérone complété par un test au Synacthène si nécessaire, la

réalisation d'une prolactinémie, d'une échographie ovarienne par voie endovaginale avec comptage des follicules antraux. Dans certains dossiers, ces examens et prélèvements ont été réalisés en ambulatoire notamment chez les patientes présentant des formes d'hyperandrogénie non sévères.

Après la ménopause, l'équipe de Elhassan et al (39) retrouve une hyperandrogénie secondaire à un SOPK dans 29,3% des cas, il s'agit en fait de la cause principale d'hyperandrogénie à cette période, mais avec une prévalence nettement plus basse comparativement à la femme non ménopausée. On retrouve également les causes tumorales d'hyperandrogénie qui sont plus fréquentes à cette période de la vie avec notamment des corticosurrénales dans 14,7% des cas et des tumeurs ovariennes de 2,7% des cas. Concernant les autres causes, on retrouve l'hyperandrogénie idiopathique (27%), l'hyperthécose ovarienne (9,3%) et la maladie de Cushing (4%). Dans une situation de ménopause, nous retrouvons des résultats comparables avec cette équipe pour le syndrome des ovaires polykystiques (30%). Dans notre travail la fréquence de la maladie de Cushing (31%) et de l'hyperthécose ovarienne (23%) sont plus élevées ce qui peut correspondre à un biais de centre. Notons que notre effectif de patientes ménopausées est trois fois moins important que dans le travail d'Elhassan et al (25 patientes).

Dans notre travail, l'âge au diagnostic n'est pas disponible. Nous n'avons à notre disposition que les âges au moment de la réalisation du bilan biologique. On peut cependant constater que la médiane d'âge toutes causes confondues est jeune (29 ans) du fait de la forte prévalence du SOPK dans notre cohorte. On constate également des âges plus avancés pour les étiologies moins fréquentes tel que le corticosurrénalome avec une médiane d'âge lors du bilan de 48 ans ainsi que pour l'hyperthécose ovarienne avec une médiane d'âge de 58 ans lors du dosage de la testostérone totale.

Dans notre travail, le dosage de la testostérone totale est le plus souvent réalisé dans le cadre du bilan étiologique d'un hirsutisme (dans 61% des cas). Les deux autres motifs de dosage de la testostérone concernent les troubles du cycles menstruels (présents dans 52% des cas) suivi par l'infertilité (présent dans 21% des cas). L'hirsutisme est un point d'appel clinique le plus commun dans le diagnostic d'hyperandrogénie. L'article de Bienenfeld et al (72) ainsi que les recommandations de la société d'Endocrinologie (Martin et al) rapportent que 80% des patientes présentant un hirsutisme ont une hyperandrogénie mesurable biologiquement (75). Dans notre travail, l'hirsutisme a été retrouvé chez 109 sur 178 patientes (61,42%) alors qu'une augmentation de la testostérone totale n'a été constatée que chez 27,59% des patientes. Nous retrouvons donc moins fréquemment une hyperandrogénie biologique dans une situation d'hyperandrogénie clinique. Or, nous savons qu'il existe une très bonne corrélation entre la présence d'un hirsutisme et l'augmentation de la testostérone totale. C'est en effet ce que nous montre également l'étude de Carmina et al (76) réalisée dans deux centres hospitaliers endocrinologique de Palerme entre 1980 et 2004. Cette étude s'intéresse aux dossiers des patientes adressées pour hyperandrogénie clinique durant cette période. Chez ces patientes, un dossier complet mentionnant les signes cliniques d'hyperandrogénie, un bilan androgénique avec une testostérone totale et une échographie ovarienne étaient nécessaires pour l'inclusion. La testostérone totale était mesurée par radio-immunologie avec extraction préalable. Le seuil permettant de définir une hyperandrogénie a été fixé à 0.6 µg/l à l'aide d'une population contrôle. Sur 950 patientes, 94% patientes présentaient un hirsutisme (score de Ferriman Gallwey ≥ 6) et sur la totalité de ces patientes 70.2% présentaient un taux de testostérone totale augmentée. Dans notre travail nous retrouvons une augmentation significative du taux de testostérone totale dans une situation d'hirsutisme avec une médiane de testostérone totale à 0.76 µg/l versus 0.70 µg/l dans le groupe sans hirsutisme avec un p de 0.0036. Ces résultats

concordent avec l'étude de Carmina et al citée précédemment. En revanche nous n'avons pas trouvé de différence significative du taux de testostérone totale et la présence de signes de virilisation. La médiane de testostérone totale est légèrement plus importante à 1.02 µg/l en cas de virilisation versus 0.7 µg/l en l'absence de signes de virilisation sans être significative ($p = 0.06$). Il est donc probable que ce résultat soit secondaire à un biais de recueil, notre travail étant rétrospectif, mais surtout à un seuil définissant une augmentation de la testostérone totale plus haut (0,96 µg/l versus 0,6 µg/l).

Comme mentionné précédemment, le signe principal d'hyperandrogénie retrouvée dans notre étude est un hirsutisme dans 61% des cas. Dans les différents sous-groupes, on remarque que le pourcentage d'hirsutisme chez les patientes ayant un SOPK est comparable à celui retrouvé dans la littérature avec un pourcentage de patientes atteintes à 77% versus 65 à 75% dans le travail d' Azziz et al (73). Nous sommes étonnés par la forte prévalence de l'hirsutisme dans les syndromes de Cushing ATCH dépendant (83%) et du corticosurréalome à (66%) alors que dans l'étude de Ceccato et al (50), la prévalence de l'hirsutisme dans les syndromes de Cushing, toutes causes confondues est de 48%. Cela doit être lié à un biais de recrutement (bilan androgénique avec testostérone ≥ 0.5 µg/l)(50). Enfin concernant les groupes des tumeurs ovariennes et d'hyperthécose ovarienne, notre effectif est faible ne permettant pas de comparaison.

L'acné est également un signe clinique pouvant témoigner d'une hyperandrogénie. Ce symptôme est inconstant et non pathognomonique du fait des multiples facteurs favorisant sa survenue. Il faut rester prudent, car comme il a été précisé dans l'introduction, les études ne sont pas parvenues à établir la prévalence de l'hyperandrogénie biologique dans les populations de femme présentant de l'acné (77)(72). Dans notre travail, ce symptôme a été retrouvé dans

16,3% des cas. Dans le sous-groupe de femme où le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques a été porté, 18,2% d'entre elles présentaient ce signe clinique. L'article de Bienenfeld rapporte que la prévalence de l'acné chez les femmes en post ménopause (population générale) est retrouvée entre 12 et 54% (72). À la lumière de toutes ses informations, nous pouvons donc conclure qu'il s'agit d'un signe clinique ayant une faible spécificité dans le cadre de l'hyperandrogénie.

Dans notre travail, les signes de virilisations sont retrouvés dans 7,9% des cas soit chez 14 patientes. Les signes de virilisation retrouvés dans notre cohorte sont essentiellement un score de Ferriman et Gallwey ≥ 25 avec 3 patientes présentant une clitoridomégalie. Ces trois patientes sont atteintes d'HCS forme classique. Comme nous le constatons ici et comparativement aux données de la littérature, le groupe HCS présente un taux de virilisation conséquent et comparable à celui de l'étude de Moran et al (68) qui est de 10 % chez les femmes de plus de 18 ans présentant une forme non classique d'HCS. Lors de la présence de signes de virilisation, on observe classiquement des taux d'androgènes circulants élevés et prolongés dans le temps (78) . La présence d'un hirsutisme n'est donc pas systématiquement corrélé au niveau d'élévation de la testostérone (79) (72). L'article de Carmina et al (80) nous indique que cela est expliqué par des taux d'androgènes locaux variables d'une personne à une autre, d'une sensibilité des follicules pileux différents également selon les individus.

Des troubles du cycle menstruel sont retrouvés chez 59,6% des patientes (n=106/178). Ce pourcentage est plus élevé dans le SOPK, où un trouble du cycle menstruel est retrouvé chez quasiment 90% des femmes. Dans le syndrome de Cushing ACTH dépendant, un trouble du cycle menstruel est retrouvé dans 58% des cas, dans le corticosurrénalome dans 55% des cas et dans l'hyperplasie congénitale des surrénales dans 53% des cas. Cette prévalence de troubles

du cycle menstruels dans le syndrome des ovaires polykystiques est comparable aux données de la littérature (25). Dans notre travail, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les taux de testostérone totale et la présence ou non de trouble du cycle menstruel. Il semblerait qu'il n'y ait pas systématiquement de relation linéaire entre trouble du cycle menstruel et hyperandrogénie biologique. C'est ce que nous montre l'article de Carmina et al (81) étudiant 25 femmes atteintes de SOPK sans oligo-anovulation alors que le testostérone totale est augmenté de 2 dérivations standards comparativement au groupe contrôle. La moyenne de testostérone totale chez les patientes SOPK sans trouble du cycle est de 0.86 µg/l versus 0.28 µg/l chez les patientes contrôles avec un $p < 0.01$. La testostérone totale était mesurée par radio-immunologique. À l'inverse, l'article de Dewailly et al (82) étudie les critères cliniques et biologiques des femmes présentant un SOPK selon leurs phénotypes. Les patientes classées comme phénotype D (oligo-anovulation avec aspect ovarien multifolliculaire) présentaient un taux de testostérone significativement plus bas que pour les patientes présentant d'autres phénotypes de SOPK avec une médiane de testostérone totale à 0.31 µg/l. Selon les précédents résultats, la présence ou non d'une oligo-anovulation n'est pas toujours prédictive d'hyperandrogénie biologique ou clinique.

Concernant les paramètres cliniques, nous pouvons également constater que l'IMC médian dans notre travail est de 31 kg/m² avec un pourcentage de patientes en situation de surpoids de 9% et d'obésité de 54,5% soit un total de 106 patientes concernées par le surpoids et l'obésité ce qui correspond à un pourcentage de 63,5% au total.

Dans le sous-groupe de femmes avec diagnostic de SOPK, nous retrouvons dans notre travail une obésité dans 51% des cas et un surpoids dans 7% des cas avec une médiane d'IMC dans ce groupe de 30 kg/m². L'article de Glueck et al (83) montre que dans le cadre du SOPK, les situations d'obésité sont associées à des phénotypes plus sévères qu'en l'absence d'obésité avec

des signes cliniques plus marqués du fait d'une sensibilisation des cellules thécales à la LH responsable d'une augmentation de l'hyperandrogénie. La prévalence du surpoids et de l'obésité chez les patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques varie selon les études et les continents. L'étude de Balen et al (84) réalisé à l'hôpital de Middlesex (Londres) comprenant 1741 patientes présentant un SOPK retrouvait un IMC supérieur à 25 kg/m² chez 38,4% des cas. La prévalence du surpoids/obésité est plus élevée dans l'étude Glueck et al, (83) signalée à 50% chez les femmes atteintes de SOPK. Notre pourcentage d'obésité et de surpoids dans notre travail est de 58 % ce qui est encore plus important que dans les études précédemment citées. Ce pourcentage nous indique que les patientes incluses dans notre travail présentent des profils sévères en lien avec un IMC élevé. Il s'agit d'un biais de sélection, le centre hospitalier regroupant les patientes présentant les formes de SOPK les plus sévères.

Nous retrouvons dans notre travail une corrélation négative entre le poids et la TeBG et entre l'IMC et la TeBG. Cette diminution serait liée à la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et à l'hyperinsulinisme qui diminueraient la production hépatique de la TeBG. Cette diminution de TeBG est à l'origine d'une augmentation de la testostérone libre et une diminution modérée de la testostérone totale (85). Cette diminution de la TeBG peut être responsable d'une aggravation des signes cliniques d'hyperandrogénie et de faux négatif du diagnostic d'hyperandrogénie biologique via l'utilisation de la testostérone totale. Notons que les dernières recommandations du diagnostic du SOPK de 2023, recommandent le calcul de la testostérone libre en cas de normalité de la testostérone totale (2023) (28).

Par ailleurs, l'article de Lobl et al (86) rapporte également que le taux d'œstrogènes module la synthèse hépatique de TeBG. Un taux élevé d'œstrogène augmente la sécrétion de TeBG alors qu'à l'inverse une baisse du taux de TeBG à la ménopause provoque une chute de la TeBG.

Enfin la testostérone présente un effet dépresseur sur le taux de TeBG qui n'est pas retrouvé significatif dans notre travail (86). Nous précisons que 65% des patientes présentaient un dosage de la TeBG dans notre travail.

L'étude de Delcour et al (87) ayant pour sujet « que sait-on de l'hyperprolactinémie chez les patientes atteintes de SOPK en 2019 ? » recensait 12 études réalisées entre 1976 et 1988 recherchant la prévalence de l'hyperprolactinémie chez les patientes atteintes de SOPK. La moyenne des prévalences de ces douze études retrouvait une hyperprolactinémie dans 28% des cas dans la population de patiente présentant un SOPK. Par la suite, pour les études incluses dans l'article de Delcour et al après 2007, (87) le pourcentage d'hyperprolactinémie est en baisse chez ces patientes (11% d'hyperprolactinémie sur 5 études réalisées depuis 2007). Selon ce même article, cette baisse de la prévalence fait suite à l'introduction des critères de Rotterdam et l'amélioration des connaissances consécutives (notamment sur la macroprolactinémie) à la sortie de guidelines sur l'hyperprolactinémie en 2005. Par ailleurs aucun mécanisme physiopathologique ne permet d'établir un lien de causalité entre ces 2 situations cliniques très fréquente. L'étude de Filho et al (88) réalisé au service d'endocrinologie universitaire de Brasilia ne retrouvait également pas de corrélation entre SOPK et hyperprolactinémie. Cette étude avait sélectionné 82 patientes présentant un SOPK et 42 patientes présentant un hyperinsulinisme sans SOPK afin de comparer les prévalences de l'hyperprolactinémie entre ces deux groupes. Parmi les 82 patientes présentant un SOPK, 13 d'entre elles présentaient un taux de prolactine supérieur $\geq 27 \mu\text{g/l}$ (16%). Ce groupe a été comparé au groupe contrôle sans différence significative retrouvée entre les taux de prolactines des deux groupes. Chaque patiente présentant une hyperprolactinémie dans le groupe SOPK avait une étiologie classique type adénome ou médicamenteuse mise en évidence (88). La présence d'hyperprolactinémie chez des patientes ayant un SOPK semble être liée aux

prévalences élevées des deux pathologies dans la population générale (87)(89). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence entre les différents taux de prolactinémie présentés dans chaque groupe. En effet, le SOPK présente une prévalence de 10 à 13% dans la population générale et l'incidence de l'hyperprolactinémie chez les femmes de 25 à 34 ans est estimée à 23.9 pour 100 000 de femmes (73). Par ailleurs, le taux de prolactine présenté par le groupe SOPK ne présente pas de différence significative avec les autres groupes. Nous remarquons que parmi les valeurs, il existe trois taux de prolactine supérieurs à 200 ng/ml. Deux de ces valeurs n'ont pas été explorées et une patiente était atteinte d'un macroadénome à prolactine en cours de traitement.

Concernant le bilan androgénique à réaliser dans le cadre d'une suspicion de SOPK, les guidelines de Teedle et al de 2023 (31), recommande le dosage de la testostérone totale et le calcul de la testostérone libre par chromatographie couplée à la spectrophotométrie de masse. Ces mêmes recommandations proposent les un dosage de la $\Delta 4$ androstènedione et du SDHEA si la testostérone totale et libre sont normaux.

Ces propos sont illustrés par l'étude de Di Fede (90) réalisé entre 1999 et 2008 en étudiant le profil clinique et androgénique de 152 patientes ayant un hirsutisme dit modérée (score de Ferriman Gallwey entre 8 et 15) comparativement à un groupe contrôle. Les femmes du groupe « hirsutisme modéré » devaient présenter un poids normal et une absence d'oligo-anovulation pour être incluses. Les paramètres cliniques tels que l'âge, l'IMC ont été enregistrés ainsi que le taux de testostérone totale et de SDHEA. Pour parler d'augmentation de la testostérone biologique, le taux de testostérone totale devait être strictement supérieur à 0.6 $\mu\text{g/l}$. Les résultats de l'étude montrent qu'il existe une différence significative entre le taux de testostérone totale et de SDHEA avec le groupe contrôle. En effet, on constate un taux plus

élevé de testostérone et de SDHEA dans le groupe hirsutisme modéré comparativement au groupe contrôle. Le taux de testostérone est de 0.64 µg/l dans le groupe hirsutisme modérée versus 0.34 µg/l dans le groupe contrôle avec un $p < 0.05$. Le taux de SDHEA est de 2.6 µg/l versus 2.1 µg/l dans le groupe contrôle avec $p < 0.05$.

L'étude de Carmina et al (91) nous offre des précisions sur les profils androgéniques présentés par des patientes atteintes d'hirsutisme. Il s'agit d'une étude qui s'est déroulée de 1980 à 2004 dans deux services hospitaliers de l'hôpital de Palerme. Ce travail a inclu 950 patientes adressées pour une hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné ou alopecie androgénique). Le but de cette étude était de définir les caractéristiques cliniques (âge, IMC et oligo-anovulation) et biologiques (testostérone totale, testostérone libre et SDHEA) ainsi que les prévalences de différentes étiologies retrouvées (SOPK, HCS, causes tumorales, hirsutisme idiopathique et hyperandrogénie idiopathique). La prévalence du SOPK était de 72 %, de l'HCS de 4.3%, des causes tumorales de 0.2%, de l'hirsutisme idiopathique de 7.6% et de l'hyperandrogénie idiopathique de 15.8%. Le seuil définissant une augmentation de la testostérone est 0.6 µg/l (mesurée par radio-immunologie avec norme défini par une population contrôle). Cette étude retrouve une hyperandrogénie biologique dans 82% des cas. L'anomalie biologique la plus fréquente est une élévation de la testostérone totale dans 70.2% des cas suivi par une augmentation de la testostérone libre dans 67.4% puis par une augmentation du SDHEA dans 44.3% des cas.

Enfin, une troisième étude de Aziz et al renforce les précédentes constatations biologiques. Cette étude comporte 873 patientes recrutées de 1987 à 2002 dans le centre d'Endocrinologie reproductive d'Alabama aux Etats-Unis. Les patientes présentant des symptômes potentiellement en lien avec une hyperandrogénie avec un dossier clinique consultable (IMC,

âge, parité, statut ovulatoire, hirsutisme, acné, signe de virilisation) ont été incluses. Il s'agissait d'une étude prospective avec dosage de la testostérone totale, de la testostérone libre et du SDHEA prévus dans le protocole. Le taux de testostérone définissant une augmentation de la testostérone totale était de 0.88 µg/l, seuil fixé grâce à un groupe contrôle de 98 femmes. Ce seuil est plus sévère que dans les deux précédentes études (Carmina et al et Di Fede et al ; issu du même groupe de travail). Dans ce travail, l'anomalie biologique la plus fréquemment constatée est l'augmentation conjointe de la testostérone totale et libre à 20,3% suivie par l'augmentation isolée du SDHEA à 17% (74). Les différentes pathologies retrouvées étaient le SOPK (82%), le HCS (2.9%), les causes tumorales d'hyperandrogénies (0.3%), l'hirsutisme idiopathique (4.47%) et l'hyperandrogénie idiopathique (6.75%). La moyenne d'IMC dans l'étude est plus élevée que dans les précédentes études (Carmina et al et Di Fede et al) avec une moyenne de 58.4% de patientes incluses en situation d'obésité expliquant le profil androgénique présenté dans l'étude. En effet, un nombre important de patientes présente une testostérone libre augmentée (dans 54% des cas) comparativement aux patientes présentant une testostérone totale augmentée dans 38% des cas.

Dans notre étude, nous pouvons remarquer que le taux de testostérone totale est significativement plus bas dans le groupe hyperandrogénie idiopathique comparativement aux groupes SOPK, hyperthécose ovarienne et HCS (figure 5). Nous ne retrouvons pas d'hyperandrogénie majeure dans les groupes corticosurrénalome et tumeurs ovariennes. Cela est lié au faible effectif dans ces 2 groupes. De plus le travail d'Azziz et Al (74) nous rapporte qu'il est classique de retrouver une testostérone totale > 2 µg/l pour les causes tumorales d'hyperandrogénie (tumeur ovarienne et corticosurrénalome) ce que nous ne retrouvons pas, possiblement car nous n'avons pas sélectionné nos patients sur un signe clinique d'hyperandrogénie. Par ailleurs nous ne constatons pas de différence significative pour la

testostérone libre entre les différents groupes, probablement pour les mêmes raisons précédemment discutées. En revanche, la testostérone libre semble plus sensible pour la confirmation biologique d'une hyperandrogénie (augmenté dans 70% dans) possiblement en lien avec la prévalence importante de patiente en situation de surpoids/obésité (60%) dans notre travail.

Dans notre travail, la DHEA est augmenté dans 48% des cas mais n'a été dosé que chez 31 patientes sur 178. Le travail d'Azziz et al (92) nous indique qu'il s'agit d'un paramètre ayant une valeur diagnostique faible. Les recommandations de Teede et al, 2023 (28) ne recommandent pas de le doser dans une situation d'hyperandrogénie clinique pouvant faire évoquer un SOPK. Le SDHEA est augmenté dans notre cohorte dans seulement 22% des cas alors que ce dernier a été mesuré chez 77% des patientes (n=138/178) montrant sa faible sensibilité pour le diagnostic d'hyperandrogénie. Il faut savoir que son taux est soumis à des variations en fonction de l'éthnie et de l'âge (93). On constate une baisse de son taux avec l'âge. Le taux de SDHEA est plus élevé chez les femmes d'origine Japonaise ou Chinoise par exemple. Kumar et al retrouve une augmentation du SDHEA chez les femmes atteintes de SOPK dans 20% des cas (213 sujets recrutés à l'hôpital Universitaire d'Alabama) ce qui est comparable au pourcentage de notre travail. Elhassan et al (39) retrouve que l'augmentation du SDHEA (mesurée par électro-chemiluminescence) est l'anomalie biologique androgénique la plus fréquemment retrouvée chez les femmes avant la ménopause présentant une hyperandrogénie clinique. Goodarzi et al (94) rapporte qu'une augmentation du SDHEA chez la jeune femme avec ou sans SOPK est possible en raison de facteurs héréditaires (mêmes profils de SDHEA chez des sœurs avec ou sans SOPK) même si pour le moment aucune association génétique n'a pu être mise en évidence. Dans ce contexte, il semble donc que sa spécificité ne soit pas optimale. On retient toutefois que le dosage du SDHEA est recommandé en deuxième intention dans le cadre d'une suspicion de SOPK selon les dernières recommandations de 2023 (28).

Enfin pour la Δ^4 androsténédione, il a été dosé chez 70% des femmes inclus dans notre cohorte (n=126/178). Il était supérieur à la norme dans seulement 33 % des cas. Son dosage est une aide dans le SOPK notamment quand la testostérone totale n'est pas augmentée (95) (28). Dans notre étude, nous constatons qu'il existe une différence significative de son taux entre SOPK et hyperandrogénie idiopathique illustrant l'intérêt du dosage de cette androgène en 2ème intention en cas de suspicion de SOPK selon les dernières recommandations de Teede et al de 2023.

Comme nous le mentionnions précédemment dans ce travail, il existe un décalage entre la prévalence de l'hirsutisme de notre population à 61% et le pourcentage d'augmentation de la testostérone totale (27,59%). Hors, la littérature rapporte une corrélation entre l'hirsutisme et l'hyperandrogénie biologique notamment lorsque la testostérone totale est utilisé comme critère (91). Toutes ces considérations nous amènent à penser que le seuil de 0,94 $\mu\text{g/l}$ fixé par le kit de dosage utilisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg manque de sensibilité. Il nous semble donc nécessaire d'établir des normes notamment à l'aide d'un groupe de femme contrôle sans trouble du cycle menstruel et sans signe clinique d'hyperandrogénie. Différentes équipes Carmina et al (91) Legro et al (37) et Dewailly et al (82) utilise un seuil de testostérone totale entre 0,5 et 0,6 $\mu\text{g/l}$ pour définir une hyperandrogénie biologique avec la même méthode de dosage (par radio-immunologie) que celle employée aux HUS (91). Ces 3 équipes ont toutes défini les normes de testostérone totale à l'aide d'un groupe de femmes contrôle asymptomatique. Par ailleurs, l'équipe de Elhassan et al (39) utilise une valeur de testostérone totale normalisé en fonction de l'âge, ont défini un seuil avant la ménopause à 0,54 $\mu\text{g/l}$ en utilisant une technique de chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Nous espérons sous peu la mise en place aux HUS d'une mesure des stéroïdes sexuels par spectrométrie de

masse, mais ce travail montre l'importance d'une vérification des normes fourni et leurs confrontations avec une population contrôle asymptomatique.

Dans notre cohorte, nous avons dû exclure un grand nombre de dossiers incomplets en raison d'absence d'échographie ovarienne endovaginale avec un comptage folliculaire antrale et/ou une mesure du volume ovarien selon les recommandations de Rotterdam (27). L'autre partie des dossiers incomplets ont été exclus en raison de l'absence de mesure de la 17 OH progestérone ou la non-réalisation d'un test Synacthène chez les patientes présentant un taux basal > 1 ng/ml, ne permettant pas d'exclure le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique (70).

CONCLUSION

L'hyperandrogénie clinique chez la femme est une situation très fréquente. En effet un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques peut être porté chez 10 à 13% des femmes (Lauritsen et al Human reproduction, EBG SOPK 2023).

Comme retrouvé dans notre cohorte, chez la femme non ménopausée, le syndrome des ovaires polykystiques est la première cause d'hyperandrogénie. Dans une situation d'hyperandrogénie clinique, le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques sera porté dans 70 à 95% des cas (Carmina et al 2006, Elhassan et 2018). Dans notre cohorte, on note cependant une surreprésentation de maladie de Cushing et du corticosurrénalome ce qui correspond à un probable biais de centre. Chez la femme ménopausée, l'hyperandrogénie est moins fréquente, le syndrome des ovaires polykystiques est beaucoup moins prévalent (30%) avec une augmentation de la prévalence des causes tumorales (ovarienne ou surrénalienne) (Elhassan et al, 2018). Quel que soit le statut ménopausique, le syndrome des ovaires polykystiques est un diagnostic d'élimination, imposant d'écarter d'autres causes de dysovulation ou d'hyperandrogénie. Après la ménopause, les diagnostics différentiels du syndrome des ovaires polykystiques doivent être encore plus facilement évoqués par le clinicien, notamment devant la plus faible proportion de syndrome des ovaires polykystiques symptomatique.

L'un des critères permettant de porter le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques est l'existence d'une hyperandrogénie biologique. Il est donc primordial que ce critère soit correctement défini. Les dernières recommandations internationales de la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (Teede, Human Reproduction, 2023) recommandent un dosage de la testostérone totale et le calcul de la testostérone libre pour le diagnostic de l'hyperandrogénie biologique. L'utilisation du calcul de la testostérone libre paraît primordiale,

notamment dans notre cohorte où plus de 50% des femmes ayant une testostérone totale ≥ 0.5 $\mu\text{g/l}$ ont un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, ce d'autant que nous avons trouvé une corrélation négative entre la TeBG et le poids et entre la TeBG et l'IMC. L'absence d'évaluation de la testostérone libre (et/ou de la testostérone biodisponible) expose donc à de faux négatif pour le diagnostic d'hyperandrogénie biologique.

En l'absence d'augmentation de la testostérone totale et de la testostérone libre calculée, les dernières recommandations internationales (Teede, Human Reproduction, 2023) proposent de considérer le dosage de la $\Delta 4$ androstènedione et du sulfate DHEA, malgré une moins bonne spécificité de ces derniers. Ces recommandations soulignent également la nécessité de mesurer les androgènes (testostérone totale, androstènedione, sulfate DHEA) à l'aide d'une technique de spectrométrie de masse (LC-MS/MS) devant une meilleure sensibilité pour le diagnostic biologique de l'hyperandrogénie dans le syndrome des ovaires polykystiques. Outre la problématique de la technique de dosage des androgènes, notre travail souligne également l'importance des normes des androgènes chez la femme. Comme retrouvé dans la littérature (Azziz R, Fertil Steril 2009, Conway G, EJE 2014), le principal signe clinique d'hyperandrogénie chez une patiente présentant un syndrome des ovaires polykystiques est un hirsutisme (défini par un score de Ferriman Gallwey $\geq 6-8$) que nous avons retrouvé chez 61% des femmes. En revanche il est surprenant que dans ce même groupe nous ne retrouvions une augmentation de la testostérone totale que chez 27% des femmes. Dans le groupe syndrome des ovaires polykystiques, on notera que la testostérone libre, mesurée chez moins de 50% des femmes constituant ce groupe, est plus fréquemment augmentée (75% des cas). Dans ce même groupe, la faible proportion de testostérone augmentée peut être expliquée par le seuil élevé (normes dans notre laboratoire des HUS sont entre 0,24 et 0,94 chez la femme avant la ménopause) que nous avons défini comme permettant de porter le diagnostic d'hyperandrogénie

biologique. En effet, les différentes équipes n'utilisant pas la spectrométrie de masse, ont des seuils pour définir une hyperandrogénie biologique plus bas, supérieur à 0,5 ou supérieur à 0,6 $\mu\text{g/l}$ (Carmina et al, 2006, Legro et al 2010, Fraissinet et 2017). L'utilisation d'un seuil plus haut sans évaluation interne avec un groupe contrôle a probablement engendré un sous-diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques avec 15 % des femmes ($n=7$) où le diagnostic d'hyperandrogénie idiopathique a été porté, alors qu'elles présentent des troubles du cycle menstruel avec une testostérone totale entre 0.5 et 0.8 $\mu\text{g/l}$.

Lorsque l'ensemble des valeurs sont regroupées, la testostérone totale est significativement plus haute lorsqu'un hirsutisme est présent (0,76 $\mu\text{g/l}$) comparativement à la situation où un hirsutisme n'est pas retrouvé (0,70 $\mu\text{g/l}$). L'absence de corrélation entre les signes de virilisation/les troubles du cycle menstruel et la testostérone totale sont probablement secondaires à un biais de recueil ou à un niveau d'hyperandrogénie trop faible pour induire ces troubles même si ces analyses sont à la limite de la significativité. Aucune corrélation n'est retrouvée entre la testostérone totale et le niveau de freination des gonadotrophines même s'il existe une tendance à une corrélation négative entre ces 2 paramètres ($p>0.05$).

Enfin, un grand nombre de dossier ont été exclus car incomplet (70% des dossiers ont été exclus), ce qui a fait perdre de la puissance à notre travail. Un nombre conséquent de dossier où le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques est porté ne présentait qu'une valeur basale de la 17 hydroxyprogestérone alors qu'un certains nombres de sociétés savantes recommandent d'écarter le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique via la réalisation d'un test au Synacthène. La mise en place, nous espérons à moyen terme, de la mesure des androgènes par spectrométrie de masse permettra de faire de façon plus fiable le diagnostic d'hyperandrogénie biologique. Néanmoins un travail de

validation interne sera indispensable pour déterminer un seuil biologique permettant de définir une hyperandrogénie biologique dans différentes situations cliniques en comparaison à une population contrôle de référence.

VU et approuvé
Strasbourg, le. **19 SEP. 2024**
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maternité et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA

Strasbourg, le. **17.09.2024** ^{VU}

Le président du jury de thèse

Professeur. *Chérif Akladic*

Prof. Chérif AKLADIC
Fôle de Gynécologie-Obstétrique et Sénologie
Hôpital de Hautepierre
67098 STRASBOURG CEDEX
Tél. : 03 88 12 74 55
Fax : 03 88 12 74 57

BIBLIOGRAPHIE

1. Burger HG. ANDROGEN PRODUCTION AND MECHANISMS.
2. Turcu A, Smith JM, Auchus R, Rainey WE. Adrenal androgens and androgen precursors: definition, synthesis, regulation and physiologic actions. *Compr Physiol.* oct 2014;4(4):1369-81.
3. Antoniou-Tsigkos A, Zapanti E, Ghizzoni L, Mastorakos G. Adrenal Androgens. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278929/>
4. Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *Endocrinology.* 26 mars 2019;160(5):1166-74.
5. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. *Journal of Endocrinology.* 1 sept 2014;222(3):R141-51.
6. Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2020;99(8):966-9.
7. Barone B, Napolitano L, Abate M, Cirillo L, Reccia P, Passaro F, et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know? *International Journal of Molecular Sciences.* janv 2022;23(7):3535.
8. Hirschberg AL. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 21 nov 2022;108(5):1243-53.
9. Santos RL dos, Silva FB da, Ribeiro RF, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 1 mai 2014;18(2):89-103.
10. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol.* juill 2009;30(2):239-58.
11. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women not on oestrogen therapy - Davis - 2014 - *Clinical Endocrinology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12459>
12. Ceruti JM, Leirós GJ, Balañá ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 15 avr 2018;465:122-33.
13. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. *International Journal of Women's Dermatology.* 1 mars 2017;3(1, Supplement):S6-10.

14. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* oct 2017;30(5):520-34.
15. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Chapter One - Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. In: Litwack G, éditeur. *Vitamins and Hormones* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 16 avr 2024]. p. 1-28. (Dehydroepiandrosterone; vol. 108). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672918300360>
16. Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Androgens in Women – Critical Evaluation of the Methods for Their Determination in Diagnostics of Endocrine Disorders. 2018;67.
17. Rabijewski M, Papierska L, Binkowska M, Maksym R, Jankowska K, Skrzypulec-Plinta W, et al. Supplementation of dehydroepiandrosterone (DHEA) in pre- and postmenopausal women — position statement of expert panel of Polish Menopause and Andropause Society. *Ginekologia Polska.* 2020;91(9):554-62.
18. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 15 mars 1974;118(6):793-8.
19. Davis SR, Jane F, Robinson PJ, Davison SL, Worsley R, Maruff P, et al. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women not on oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2014;81(4):621-8.
20. Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. *Endocr Rev.* 2 mai 2017;38(3):220-54.
21. Alemany M. The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. *Int J Mol Sci.* 8 oct 2022;23(19):11952.
22. Kathryn Korkidakis A, Reid RL. Testosterone in Women: Measurement and Therapeutic Use. *J Obstet Gynaecol Can.* mars 2017;39(3):124-30.
23. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clinical Endocrinology.* 2022;97(2):174-86.
24. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* oct 2016;37(5):467-520.
25. Polycystic ovary syndrome - The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00163-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00163-2/abstract)
26. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* avr 2014;29(4):791-801.

27. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* janv 2004;19(1):41-7.
28. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* août 2018;110(3):364-79.
29. Azziz R, Diamanti-Kandarakis E, Futterweit W, Norman RJ. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. 2009;91(2).
30. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility.* 1 janv 2012;97(1):28-38.e25.
31. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* oct 2023;120(4):767-93.
32. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril.* mai 2001;75(5):889-92.
33. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol.* nov 1988;19(5 Pt 1):831-6.
34. Yang Y, Ouyang N, Ye Y, Hu Q, Du T, Di N, et al. The predictive value of total testosterone alone for clinical hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* oct 2020;41(4):734-42.
35. Xu S, Liu Y, Xue K, Liu X, Jia G, Zeng Y, et al. Diagnostic value of total testosterone and free androgen index measured by LC-MS/MS for PCOS and insulin resistance. *J Clin Lab Anal.* nov 2022;36(11):e24739.
36. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209-17.
37. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 déc 2013;98(12):4565-92.
38. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 1 déc 2006;12(6):673-83.
39. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, Asia M, Gleeson H, Webster R, et al. Causes, Patterns, and Severity of Androgen Excess in 1205 Consecutively Recruited Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 12 janv 2018;103(3):1214-23.

40. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1997;82(7):2248-56.
41. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 17 avr 2015;7:281-93.
42. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 1 févr 2015;593(Pt 3):493-506.
43. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Compr Physiol.* avr 2014;4(2):739-69.
44. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* nov 2007;51(8):1217-25.
45. Carroll TB, Findling JW. Cushing's syndrome of nonpituitary causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* août 2009;16(4):308-15.
46. Kageyama K, Oki Y, Sakihara S, Nigawara T, Terui K, Suda T. Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. *Endocr J.* 2013;60(2):127-35.
47. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: A Guideline Update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2021;9(12):847-75.
48. Arnaldi G, Martino M. Androgens in Cushing's Syndrome. *Front Horm Res.* 2019;53:77-91.
49. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1998;83(9):3083-8.
50. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* sept 2016;23(3):209-15.
51. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Kyrou I, Kaltsas G, Randeva HS. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. *Clinical Endocrinology.* 2017;86(1):1-6.
52. Zhou W bin, Chen N, Li C jiang. A rare case of pure testosterone-secreting adrenal adenoma in a postmenopausal elderly woman. *BMC Endocr Disord.* 23 janv 2019;19:14.
53. Zaman A, Rothman MS. Postmenopausal Hyperandrogenism: Evaluation and Treatment Strategies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2021;50(1):97-111.
54. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2022;97(2):174-86.

55. Rager KM, Omar HA. Androgen Excess Disorders in Women: The Severe Insulin-Resistant Hyperandrogenic Syndrome, HAIR-AN. *ScientificWorldJournal*. 24 janv 2006;6:116-21.
56. Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol*. mai 2002;99(5 Pt 2):893-7.
57. Pr Young. Tumeurs de l'ovaires : tumeurs homono sécrétantes. In: *Endocrinologie, diabétologie et maladie métabolique. (Référentiels des collègues)*.
58. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(4):277-86.
59. Macut D, Ilić D, Mitrović Jovanović A, Bjekić-Macut J. Androgen-Secreting Ovarian Tumors. *Front Horm Res*. 2019;53:100-7.
60. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 15 mai 2003;97(10 Suppl):2631-42.
61. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol*. févr 2015;172(2):R79-91.
62. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P, Study Group Hyperandrogenism in Postmenopausal Women. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol*. nov 2011;165(5):779-88.
63. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clinical Endocrinology*. 2003;59(1):34-43.
64. Delle Piane L, Rinaudo PF, Miller WL. 150 years of congenital adrenal hyperplasia: translation and commentary of De Crecchio's classic paper from 1865. *Endocrinology*. avr 2015;156(4):1210-7.
65. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. avr 1998;101(4):E11.
66. Wilson RC, Nimkarn S, Dumic M, Obeid J, Azar MR, Najmabadi H, et al. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. avr 2007;90(4):414-21.
67. Claahsen - van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 7 mai 2021;43(1):91-159.
68. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2000;183(6):1468-74.

69. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 1 sept 2017;23(5):580-99.
70. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. nov 1999;72(5):915-25.
71. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2009;94(5):1570-8.
72. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. juin 2019;80(6):1497-506.
73. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 11 août 2016;2:16057.
74. Azziz R, L. A. Sanchez, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2004;89(2):453-62.
75. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2018;103(4):1233-57.
76. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2006;91(1):2-6.
77. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet*. 20 juin 1998;351(9119):1871-6.
78. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2006;20(2):167-76.
79. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):146-70.
80. Carmina: Pathogenesis and treatment of hirsutism... - Google Scholar [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pathogenesis%20and%20treatment%20of%20hirsutism%20in%20late-onset%20congenital%20adrenal%20hyperplasia&author=E%20Carmina&publication_year=1995&journal=Reprod%20Med%20Rev&volume=4&pages=179-187

81. Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod.* mai 1997;12(5):905-9.
82. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3922-7.
83. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* mars 2019;92:108-20.
84. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* août 1995;10(8):2107-11.
85. Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* juin 2010;17(3):224-32.
86. Lobl TJ. Androgen transport proteins: physical properties, hormonal regulation, and possible mechanism of TeBG and ABP action. *Arch Androl.* sept 1981;7(2):133-51.
87. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health.* 9 sept 2019;13:1179558119871921.
88. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol.* mai 2007;23(5):267-72.
89. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, Dewailly D. [Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?]. *Gynecol Obstet Fertil.* mars 2011;39(3):141-5.
90. Di Fede G, Mansueto P, Pepe I, Rini GB, Carmina E. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women with mild hirsutism and no other significant clinical symptoms. *Fertil Steril.* juin 2010;94(1):194-7.
91. Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 janv 2006;91(1):2-6.
92. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4237-45.
93. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2005;62(6):644-9.
94. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* janv 2015;145:213-25.

95. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1027-36.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Grandhaie Prénom : Ariane

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale : 

À Strasbourg, le 10/02/2022

RESUME :

L'hyperandrogénie clinique est une situation très fréquente chez la femme non ménopausée. Dans une situation d'hyperandrogénie, un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques sera porté dans 70 à 90% des cas suivi par le diagnostic d'hyperandrogénie idiopathique dans 15% des cas. L'hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique (5% des causes d'hyperandrogénie) mimera en tout point la présentation clinique d'un syndrome des ovaires polykystiques et devra systématiquement être écarté afin de pouvoir donner un conseil génétique adapté. Les causes tumorales sont beaucoup moins fréquentes et surviendront à distance de la puberté, doivent être également évoquées notamment devant des signes de virilisations et/ou une hyperandrogénie biologique importante.

Ce travail rétrospectif porte sur 178 patientes des hôpitaux universitaires de Strasbourg de 2013 à 2021 où un taux de testostérone totale a été retrouvé supérieur ou égal à 0.5 µg/l. Dans notre travail, le signe clinique le plus fréquent est l'hirsutisme qui est retrouvé dans 61% des cas. Malgré une bonne corrélation dans la littérature (et dans notre travail) de l'hirsutisme et de la testostérone totale, une élévation de cette dernière n'est retrouvée que dans 27,6% des cas. Le seuil de testostérone totale utilisé aux HUS a été fixé à 0,94 µg/l ce qui semble plus élevé comparativement aux seuils fixés dans d'autres centres universitaires. L'utilisation d'un seuil manquant de sensibilité pourrait aboutir à un sur diagnostic de l'hyperandrogénie idiopathique. Dans ce travail, le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques a été porté dans 73% des cas chez la femme non ménopausée ayant un IMC médian à 30 kg/m², témoignant d'un profil métabolique plus sévère. Dans ce cadre, le calcul (ou la mesure) de la testostérone libre semble justifié (seulement réalisé chez 39% des cas) pour diagnostiquer une hyperandrogénie biologique, avec là encore des problématiques techniques et de de normes à valider.

Rubrique de classement : DES Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

Mots clés : syndrome des ovaires polykystiques, hyperplasie congénitale des surrénales, hirsutisme, testostérone totale, testostérone libre

Président du jury : Professeur Cherif AKLADIOS, PU-PH

Directeur de thèse : Docteur Thibault BAHOUGNE, MCU-PH

Assesseurs : Docteur Nathalie REIX, Professeur RONGIERES Catherine

Adresse de l'auteur :

Ariane GRANDHAIE

17 rue Sleidan,

67000 STRASBOURG