

## Revue générale

# Signes d'hyperandrogénie chez la fille : quand explorer et quand traiter ?

**RÉSUMÉ :** L'hyperandrogénie isolée est un symptôme peu fréquent en pédiatrie. Évoquée cliniquement devant un hirsutisme, une acné, une hypertrophie clitoridienne et/ou une accélération de la vitesse de croissance, elle doit être confirmée biologiquement. Une hyperandrogénie chez une fille orientera le diagnostic vers une maladie génétique congénitale non encore diagnostiquée, ou une pathologie acquise des surrénales ou des ovaires.

Quel que soit l'âge de la patiente, l'apparition brutale et/ou l'évolution rapide des signes cliniques d'hyperandrogénie doit faire évoquer une cause tumorale.

Nous ne discutons pas ici de pilosité pubienne accompagnant un développement des seins dans le cadre d'un début pubertaire central.



**C. BOUVATTIER**  
Endocrinologie pédiatrique,  
Hôpital Bicêtre, Faculté de Médecine Paris 11.  
Centre de référence des variations rares du  
développement génital, PARIS.

### ■ Physiologie

On appelle hyperandrogénie la production exagérée d'androgènes par les ovaires ou les surrénales. Les ovaires, les glandes surrénales et les tissus péri-

phériques jouent tous un rôle clé dans le métabolisme des androgènes dans le sexe féminin (*fig. 1*). Les précurseurs androgènes tels que la déhydroépiandrostérone (DHEA), son dérivé sulfaté le DHEAS et l'androstènedione ( $\Delta 4$ ) sont

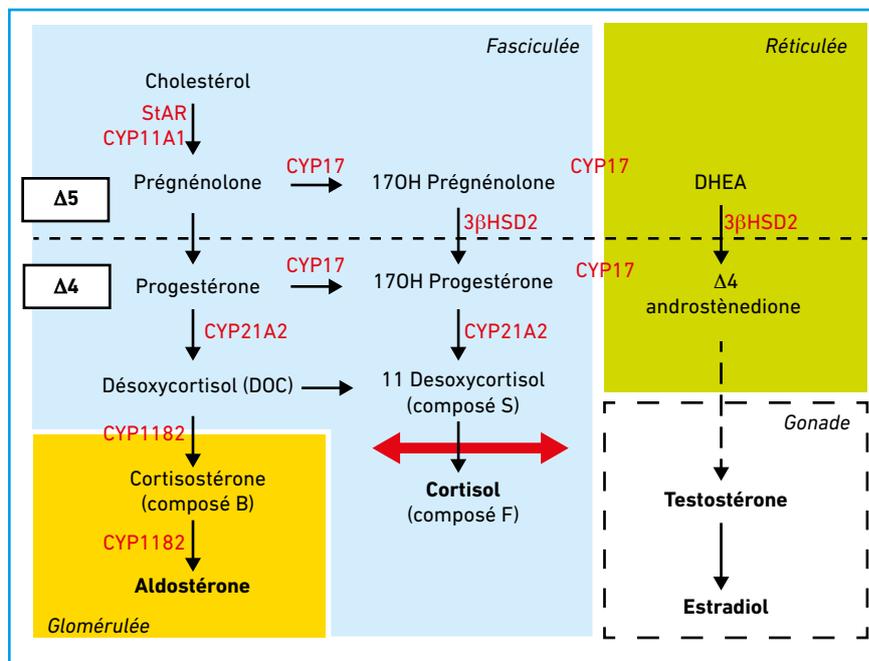


Fig. 1 : Stéroïdogénèse.

sécrétés par la zone réticulée du cortex surrénalien et activés en androgènes plus puissants, tels que la testostérone (T) et la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT) dans les ovaires et les tissus périphériques.

Bien que la T puisse être produite et sécrétée par la glande surrénale à de faibles concentrations, les taux sériques de T sont généralement considérés comme représentatifs de la production d'androgènes ovariens, tandis que la production de DHEA et de DHEAS reflète principalement la production d'androgènes surrénaliens. La  $\Delta 4$  est produite en proportions équivalentes par les surrénaliens et les ovaires.

Chez les filles, il existe peu d'androgènes circulants pendant la petite enfance. Un premier pic d'androgènes surrénaliens (SDHEA) est observé entre 6 et 8 ans, reflet de l'activation de la zone réticulée du cortex surrénalien. Il s'agit de l'adrénarche. Les androgènes augmentent à nouveau pendant la puberté, en raison cette fois-ci de la stéroïdogénèse ovarienne. La testostérone est basse chez les individus de sexe féminin [1].

### Quels signes doivent faire évoquer une hyperandrogénie ?

L'expression clinique de l'hyperandrogénie est très variable [2-4]. Les signes cliniques qui la font évoquer sont :

#### >>> Chez le jeune enfant :

- une pilosité pubienne et/ou axillaire isolée (pas de développement mammaire) apparue avant 8 ans ;
- une acné ;
- une accélération de la vitesse de croissance ;
- une hypertrophie du clitoris.

#### >>> Chez l'adolescente :

- un hirsutisme, c'est à dire une pilosité présente dans des régions sensibles aux androgènes (lèvres, menton, seins, thorax, dos, ligne blanche, faces internes des cuisses). Il est évalué par exemple par le

score de Ferriman et Gallwey modifié (<https://www.healthsadvisor.com/fr/guest/qs/hirsutisme-score-de-ferriman-et-gallwey/>), pathologique quand il est supérieur à 8 ;

- une acné volontiers inflammatoire et sévère, souvent d'apparition précoce ;
- une hypertrophie du clitoris ;
- une voix rauque ;
- des troubles des règles à l'adolescence, qui sont le plus souvent une spanioménorrhée (cycles longs, moins de 8 épisodes de règles/an), parfois une aménorrhée primaire ou secondaire. Ces signes sont d'interprétation difficile car ils sont physiologiques dans les 2 années qui suivent les premières règles. Le caractère pathologique des troubles du cycle est donc difficile à affirmer ;
- des signes d'hypercorticisme qui, associés aux signes d'hyperandrogénie, orientent vers un syndrome de Cushing. Ils comprennent une érythrose faciale, une répartition facio-tronculaire des graisses, des vergetures abdominales.

La cinétique des signes cliniques est importante : devant des signes sévères d'apparition rapide (voix rauque, hypertrophie clitoridienne, alopecie avec ébauche de golfes frontaux) une hyperandrogénie tumorale doit être rapidement évaluée.

### Quel bilan pratiquer ?

De façon systématique, le bilan biologique éliminera les causes graves d'hyperandrogénie par une mesure, le matin, n'importe quand (quand la patiente est prépubère ou en aménorrhée) ou en début de phase folliculaire (pendant les règles, quand la patiente est réglée) de la testostérone totale plasmatique, reflet de la production ovarienne, du SDHEA (exclusivement surrénalien), de la  $\Delta 4$  androstènedione et de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP, marqueur du déficit en 21-hydroxylase) [2, 4].

Ces dosages permettent une orientation diagnostique. L'analyse du profil stéroïdien plasmatique par spectrométrie de

masse permet le diagnostic des formes rares d'hyperplasies congénitales des surrénales. La mesure du cortisol libre urinaire est indispensable dès qu'un hypercorticisme est suspecté. L'AMH est un marqueur du diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou d'une variation du développement génital (VDG). La LH et la FSH seront interprétées en fonction des normes pour l'âge. Parfois, un caryotype sera nécessaire.

Une imagerie pelvienne et surrénalienne (échographie, scanner, IRM) complètera le bilan [3].

## Quelles sont les causes d'hyperandrogénie ? (fig. 2)

### 1. Les causes tumorales

Elles sont exceptionnelles et sont évoquées quel que soit l'âge, et à fortiori devant une hypertrophie clitoridienne et/ou des signes cliniques francs, d'apparition récente et d'évolution rapide.

>>> **Les tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes** sont très rares chez l'enfant et l'adolescente [5]. Les tumeurs ovariennes à cellules de Sertoli-Leydig produisent des androgènes. Elles sont parfois associées à un syndrome génétique *DICER1*, avec un risque de multiples tumeurs, ou à des mutations de *FOXL2*. Les dysgerminomes sont des tumeurs germinales malignes qui se développent le plus souvent sur des gonades dysgénétiques, révélatrices quelquefois d'une *VDG 46,XY* jusqu'alors inconnue. Le diagnostic repose sur l'élévation majeure des androgènes ovariens avec un taux de testostérone le plus souvent > 1,5 ng/mL. L'échographie montre une image gonadique souvent hétérogène.

>>> **Les tumeurs surrénaliennes (corticosurréalome)** sont très rares et représentent moins de 0,2 % des cancers pédiatriques. Le corticosurréna-

# Revue générale

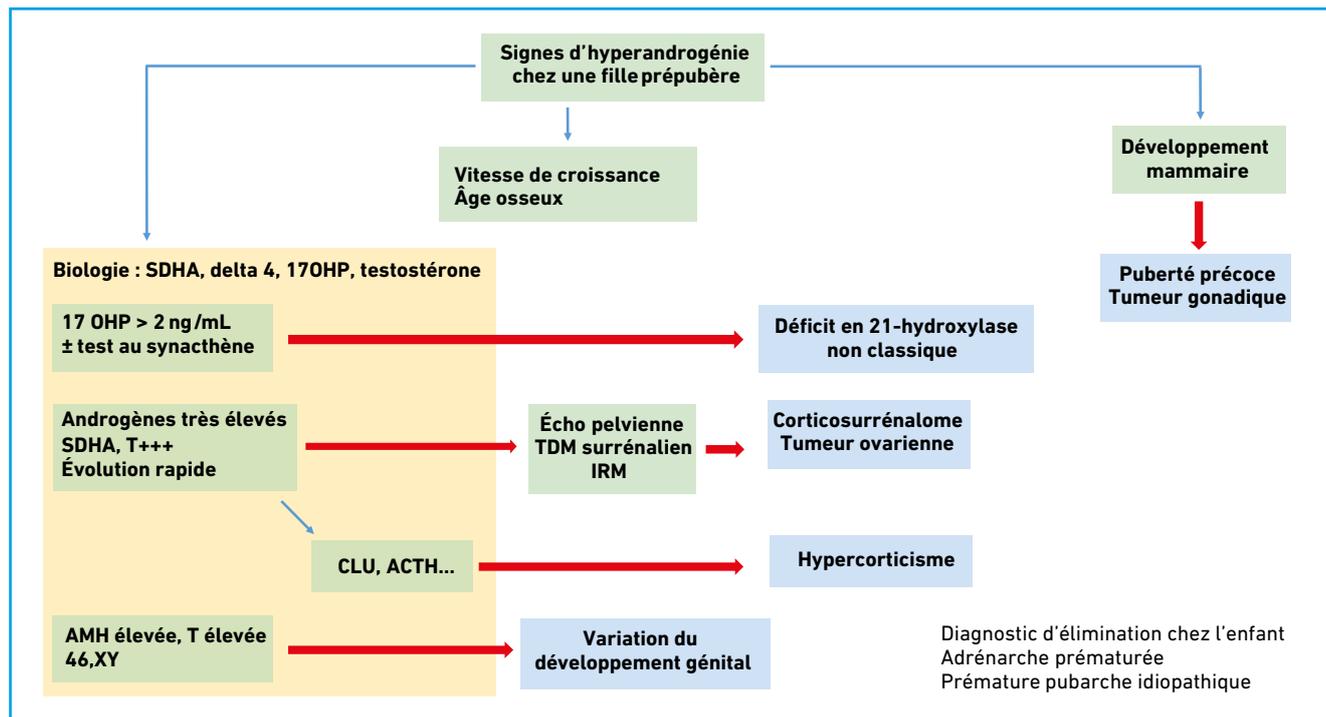


Fig. 2 : Arbre décisionnel.

lome produit des androgènes et parfois des glucocorticoïdes qui doivent faire rechercher cliniquement des signes d’hyperandrogénie et d’hypercortisolisme (Cushing). Ils sont parfois associés à des syndromes génétiques rares comme le Beckwith-Wiedemann ou des syndromes associés aux mutations p53. L’échographie abdominale est l’examen de première intention [6, 7].

## 2. Les causes congénitales génétiques

### >>> Hyperplasies congénitales des surrénales à révélation tardive (forme dite “non classique”)

Le déficit en 21-hydroxylase représente 4 % des hyperandrogénies de l’enfant et environ 15 % des hyperandrogénies de l’adolescente. Il s’agit d’une maladie génétique autosomique récessive (gène *CYP21A2*). Dans les formes peu sévères, l’activité enzymatique de la 21-hydroxylase est diminuée de 20 à 50 %. La 17OHP en excès est en partie convertie en androgènes, responsables

des symptômes. La 17OHP de base est supérieure à 2 ng/mL.

Le diagnostic peut être évoqué devant une pilosité pubienne avec une accélération staturale et une avance osseuse parfois, chez un enfant, parfois devant une hypertrophie clitoridienne, et plus tard des troubles des règles, et/ou un hirsutisme [2]. Beaucoup plus rarement, on évoquera, grâce à un panel de stéroïdes mesurés en spectrométrie de masse, un déficit en 11-bêta-hydroxylase (CYP11B1), en P450 oxydoréductase (POR, cofacteur de plusieurs enzymes de la stéroïdogenèse) ou en CYP19A1.

Le traitement par hydrocortisone sera discuté en fonction des symptômes et des conséquences de l’hyperandrogénie sur la croissance pour les jeunes enfants [8].

### >>> Les variations du développement génital

L’apparition de signes d’hyperandrogénie chez une enfant prépubère ou pen-

dant la puberté peut être très rarement révélatrice d’une insensibilité partielle aux androgènes (caryotype 46,XY, pas d’utérus, AMH et T élevées), d’un déficit en 5 alpha-réductase, ou d’une dysgénésie gonadique partielle ou complète (caryotype 46,XY, utérus, AMH basse et T élevée) [2, 3].

## 3. La cause la plus fréquente à l’adolescence

Le SOPK est l’étiologie la plus fréquente d’hyperandrogénie de l’adolescente (20-40 %), mais son diagnostic est difficile en raison de l’élévation physiologique des androgènes et des troubles du cycle fréquents pendant la puberté [4]. L’association clinique classique (troubles du cycle, hyperandrogénie et syndrome métabolique) est rarement présente à cet âge. Le diagnostic de SOPK ne doit donc être posé que devant la persistance des anomalies cliniques, biologiques et échographiques, au-delà de 2 ans après les premières règles [9, 10].

## POINTS FORTS

- L'hyperandrogénie, qui se manifeste par un hirsutisme, une acné et/ou des cycles irréguliers, est liée à une production ovarienne ou surrénalienne excessive d'androgènes. Son caractère pathologique est difficile à établir à la période péripubertaire.
- Les causes les plus fréquentes sont l'adrénarchie dans l'enfance et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'adolescence.
- L'analyse clinique (clitoris, rapidité d'installation et intensité des signes d'hyperandrogénie) et un bilan biologique systématique permettent d'éliminer les autres étiologies, notamment les tumeurs ovariennes et surrénaliennes, ainsi que le déficit en 21-hydroxylase.
- Le traitement, quand il est nécessaire, est essentiellement étiologique.

La physiopathologie du SOPK est encore mal connue. L'excès de synthèse d'androgènes par les cellules thécales, majoré par l'hyperinsulinisme, altère la fonction ovulatoire. Les troubles du développement folliculaire, liés à l'effet trophique des androgènes, et une inhibition de la sélection du follicule dominant contribuent à l'accumulation de petits follicules immatures. Le bilan biologique retrouve une hyperandrogénie modérée.

Une hyperprolactinémie fonctionnelle, modérée et fluctuante peut accompagner le SOPK. Il est inutile de rechercher une élévation de la LH plasmatique (de base ou sous GnRH). De même, la recherche d'un hyperinsulinisme et/ou de marqueurs d'insulinorésistance n'a pas d'intérêt. Un éventuel diabète, surtout si la jeune fille est obèse, et des anomalies lipidiques sont parfois présents et s'intègrent dans le syndrome métabolique associé au SOPK.

L'AMH est actuellement non recommandée pour le diagnostic du SOPK de l'adolescente. L'échographie n'est pas utile chez l'adolescente. L'intérêt du diagnostic précoce du SOPK est de sensibiliser les patientes aux complications métaboliques et de les éduquer sur

le plan hygiéno-diététique (alimentation équilibrée, activité physique régulière). Pour la gestion des symptômes, la pilule contraceptive orale combinée et/ou la metformine peuvent être bénéfiques, mais aucune étude spécifique n'a été réalisée dans cette tranche d'âge [11, 12].

#### 4. Les diagnostics d'élimination

Il s'agit, chez les jeunes enfants, de la prémature adrénarchie (60 % des hyperandrogénies prépubères). Il existe une

pilosité pubienne, parfois axillaire, sans accélération de la vitesse de croissance. L'âge osseux n'est pas avancé ou alors modérément. La SDHEA et la  $\Delta 4$  sont élevées mais la T est normale (fig. 3). Au moindre doute, une imagerie surrénalienne est prescrite [13, 14].

Chez les jeunes filles, l'hirsutisme idiopathique reste un diagnostic d'élimination. Les cycles sont réguliers, il n'y a pas d'hyperandrogénie biologique.

#### ■ Conclusion

L'hyperandrogénie chez l'enfant et l'adolescent est un symptôme peu fréquent qui ne doit jamais être banalisé, parfois révélateur de causes tumorales rares et graves. Un interrogatoire, un examen clinique attentif et un bilan systématique permettront le plus souvent de les éliminer.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. MILLER WL, FLUCK CE, BREAU DT *et al.* The adrenal cortex and its disorders. In: Sperling M, ed. *Sperling Pediatric Endocrinology*. Amsterdam: Elsevier; 2020:425-490.
2. IDKOWIAK J, ELHASSAN YS, MANNION P *et al.* Causes, patterns and severity of androgen excess in 487 consecutively recruited

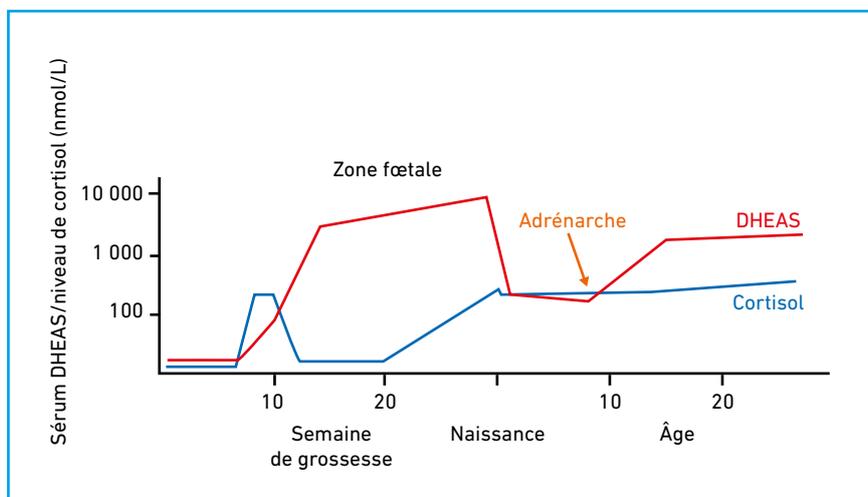


Fig. 3 : Adrénarchie. D'après [3].

## I Revues générales

- pre- and post-pubertal children. *Eur J Endocrinol*, 2019;180:213-221.
3. SANTI M, GRAF S, ZEINO M *et al.* Approach to the virilizing girl at puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106:1530-1539.
  4. CATTEAU-JONARD S, CORTET-RUDELLI C, RICHARD-PROUST C *et al.* Hyperandrogenism in adolescent girls. *Endocr Dev*, 2012;22:181-193.
  5. MACUT D, ILLIĆ D, MITROVIĆ JOVANOVIĆ A *et al.* Androgen-secreting ovarian tumors. *Front Horm Res*, 2019;53:100-107.
  6. PINTO EM, ZAMBETTI GP, RODRIGUEZ-GALINDO C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020;34:101448.
  7. SANDRU F, PETCA RC, CARSOTE M *et al.* Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med*, 2022; 23:287.
  8. SUMIŃSKA M, BOGUSZ-GÓRNA K, WEGNER D *et al.* Non-Classic Disorder of Adrenal Steroidogenesis and Clinical Dilemmas in 21-Hydroxylase Deficiency Combined with Backdoor Androgen Pathway. Mini-Review and Case Report. *Int J Mol Sci*, 2020;21:4622.
  9. PENA AS, WITCHEL SF, HOEGER KM *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*, 2020;18:72.
  10. CARMINA E, OBERFIELD SE, LOBO RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;201:e1-5.
  11. CONLON JL, MALCOLM S, MONAGHAN M. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. *JAAPA*, 2021;34:15-22.
  12. PENA AS, WITCHEL SF, HOEGER KM *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*, 2020;18:72.
  13. VOUTINAINEN R, JÄÄSKELÄINEN J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings and consequences. *J Steroid Bioch Mol Biol*, 2015;145:226-236.
  14. ROSENFIELD RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*, 2021;42: 783-814.

---

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.