

REVUES GÉNÉRALES

Ménopause

Hyperandrogénie et ménopause

RÉSUMÉ : L'hyperandrogénie de la ménopause est une pathologie rare mais dont la prévalence n'est pas réellement évaluée. Un hirsutisme marqué ou une alopecie doivent motiver la réalisation d'un dosage de testostérone total. Les étiologies sont multiples et scindées en deux groupes : non tumoral et tumoral. Si le dosage de testostérone est au-dessus de la normale, il est nécessaire de prescrire des examens d'imagerie (scanner surrénalien et IRM pelvienne). En effet, il est indispensable d'éliminer une cause tumorale, en particulier une tumeur surrénalienne dont le pronostic est fonction de l'extension et de la rapidité de prise en charge.



→ J. SARFATI

PH en endocrinologie,
Service du Pr Christin Maitre,
Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

L'ovaire, après la ménopause, semble rester actif d'un point de vue hormonal [1, 2]. Il continue de sécréter des quantités non négligeables d'androgènes. En comparaison de la chute brutale de la production d'estrogènes après la ménopause, la sécrétion de testostérone diminue progressivement avec l'âge et persiste tard dans la vie.

La sécrétion d'androgènes en pré et post-ménopause est sous le contrôle de la LH (*Luteinizing hormone*). Après la ménopause, l'augmentation des gonadotrophines maintient le taux des androgènes au-dessus du taux résiduel d'estrogènes. Ce déséquilibre entre le taux d'androgènes et d'estrogènes est exacerbé par la diminution de concentration de la SHBG (*Sex hormone-binding globulin*) qui, par conséquent, augmente parallèlement l'index d'androgènes libre.

Chez les femmes en pré et postménopause, la sécrétion d'androgènes est exacerbée par la présence d'une insulino-résistance et d'une hyperinsulinémie. Du fait de ce déséquilibre entre les taux d'androgènes et d'estrogènes, des signes minimes d'hyperandrogénie clinique peuvent être classiquement observés avec le vieillissement. Ces signes ne sont pas associés à une hyperandrogénie biologique. Cependant, des signes

d'hyperandrogénie plus marqués, un hirsutisme vrai, une alopecie, une acné doivent faire rechercher une cause d'apparition récente ou préexistante non diagnostiquée d'hyperandrogénie de la ménopause. Une source tumorale d'androgènes devra être éliminée.

[Définition

La définition d'une hyperandrogénie de la ménopause est biologique. Toutefois, il n'existe pas de norme spécifique à la femme ménopausée ; mais il est établi, à l'heure actuelle, que **ces taux ne doivent pas dépasser ceux des femmes en pré-ménopause**. Cette définition ne prend donc pas en compte le déclin progressif du taux de testostérone avec l'âge.

[Les étiologies

Les causes d'hyperandrogénie de la ménopause sont diverses, et peuvent être catégorisées en non tumorales ou tumorales (**tableau I**).

1. Les causes non tumorales

● Le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus commune

Causes non tumorales	Causes tumorales
Causes ovariennes	Causes ovariennes
Syndrome des ovaires polykystiques	Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (aussi appelées androblastomes ou arénoblastomes)
Hyperthécose	Tumeurs hile
Causes surrénaliennes	Tumeurs de la granulosa
Syndrome de Cushing	Cystadénome, thécome
Hyperplasie congénitale des surrénales	Causes surrénaliennes
	Adénomes sécrétant des androgènes
	Corticosurrénalomes sécrétant des androgènes

TABEAU I : Les principales causes d'hyperandrogénie de la ménopause.

d'hyperandrogénie chez la femme en âge de procréer, basé sur des critères spécifiques cliniques, biologiques et morphologiques (critères de Rotterdam, 2003). Cependant, le SOPK chez les femmes ménopausées n'est pas bien défini. Le SOPK débute habituellement à la puberté, et tend à progresser au cours de la vie reproductive. Cependant, toutes les femmes avec un SOPK n'ont pas eu un diagnostic avant la ménopause. Classiquement, les signes cliniques et biologiques du SOPK s'améliorent en péri-ménopause, mais comme les androgènes ovariens ne diminuent pas brutalement en l'absence de ménopause chirurgicale, les symptômes d'un SOPK peuvent persister.

● **Hyperthécose**

L'hyperthécose est une forme sévère de SOPK, et résulte d'une surproduction d'androgènes par les cellules ovariennes. Bien que l'étiologie de ce trouble ne soit pas clairement établie, l'élévation des gonadotrophines en postménopause semble contribuer à son apparition. En imagerie pelvienne, les ovaires sont augmentés de taille en comparaison d'ovaires normaux postménopausiques. Le diagnostic est confirmé histologiquement (présence de cellules stromales lutéinisées au sein du stroma ovarien). Classiquement, les femmes ayant une hyperthécose ont une longue histoire d'hyperandrogénie,

lentement progressive. La présence de symptômes avant la ménopause pourra aider au diagnostic différentiel. Chez la majorité des femmes avec une hyperthécose, il existe une insulino-résistance et une hyperinsulinémie. Elles sont plus à risque de complications métaboliques, de diabète de type 2, dyslipidémie, bien qu'aucune étude d'importance ne rapporte le devenir à long terme des femmes ménopausées avec hyperthécose.

● **Syndrome de Cushing**

Un syndrome de Cushing peut être diagnostiqué après la ménopause, et peut être associé dans presque 80 % des cas à un hirsutisme (datas personnelles non publiées).

● **Hyperplasie congénitale des surrénales**

Les hyperplasies congénitales des surrénales sont principalement dues à un déficit en 21-hydroxylase (21-OH). Les formes non classiques de cette maladie sont fréquentes et sont retrouvées chez 1 à 10 % des femmes hyperandrogéniques selon leur origine. Elles sont associées à une élévation du taux de 17-hydroxyprogestérone (17-OHP). Les symptômes sont, le plus souvent, modérés et progressifs et miment un SOPK. Cela peut plus rarement se développer de manière tardive.

2. Les causes tumorales

● **Tumeurs ovariennes**

Les tumeurs ovariennes androgénosécrétantes ont, le plus fréquemment, pour origine les cellules germinales, plus rarement les cellules du stroma ovarien (tumeurs du hile ou thécomes). Les tumeurs originaires des cellules germinales sont rares, 5 à 8 % des tumeurs ovariennes, et sont classées selon la cellule d'origine. Les patientes ayant des tumeurs virilisantes de l'ovaire présentent classiquement une hyperandrogénie sévère et d'apparition rapide. Les tumeurs de Sertoli-Leydig dont le potentiel de malignité dépend de leur différenciation, les tumeurs de la granulosa sécrètent plus fréquemment des estrogènes, mais peuvent sécréter des androgènes. Ces tumeurs peuvent être de petite taille, et le diagnostic topographique peut être difficile. L'échographie pelvienne peut être prise en défaut, et la cathétérisation sélective des veines ovariennes peut apporter des informations intéressantes dans ce contexte.

● **Tumeurs surrénaliennes**

Les tumeurs surrénaliennes sécrétant des androgènes sont très rares. Elles sont le plus souvent malignes, quoique quelques cas de tumeurs bénignes aient été rapportés. Les corticosurrénalomes produisent classiquement des androgènes soit de façon exclusive, soit associés à un excès de cortisol. Leur pronostic dépend du score de Weiss histologique et de son extension.

Les outils diagnostiques

Le diagnostic différentiel entre une cause tumorale ou non tumorale de l'hyperandrogénie devra être établi, et ce d'autant que les tumeurs surrénaliennes sécrétant des androgènes peuvent être malignes. Des taux très élevés d'andro-

REVUES GÉNÉRALES

Ménopause

gènes semblent associés à une hyperandrogénie tumorale ; mais d'autres causes, comme l'hyperthécose, doivent être considérées. L'identification de la cause exacte de l'excès d'androgènes chez la femme ménopausée n'est pas toujours facile, et nécessite une combinaison d'outils cliniques, biologiques et d'imagerie (**tableau II**).

1. Signes cliniques

Il est probable que les cliniciens sous-évaluent la présence d'une hyperandrogénie de la ménopause, car ces signes ne s'associent pas à un trouble des règles et peuvent être confondus à ceux d'un vieillissement naturel.

La plupart des femmes ayant une hyperandrogénie après la ménopause se plaignent d'un hirsutisme du visage et du tronc pouvant être associé à une alopécie. Dans une étude rétrospective chez 20 patientes hyperandrogéniques, la prévalence de ces deux signes était de 54 et 32 % pour l'hirsutisme et l'alopécie respectivement [3]. L'hirsutisme est défini par une augmentation de pilosité en particulier sur le menton, la lèvre supérieure et l'abdomen (**fig. 1A et 1B**). Il peut être quantifié par le score de Ferriman-Gallwey qui assigne un score de 0 à 4 au niveau de 9 zones corporelles. Chez la femme en préménopause, l'hirsutisme est considéré si score > 8, mais ce score n'a pas été validé chez la femme ménopausée. De façon associée à son intensité, la localisation de l'hirsutisme doit être documentée. Ainsi, 20 % des femmes ont un hirsutisme modeste de la ligne blanche sous l'ombilic, alors



FIG. 1.

qu'un hirsutisme présent sur la poitrine est beaucoup plus rare et doit faire lancer une investigation.

Les signes de virilisation sont une combinaison d'un hirsutisme sévère et d'une alopécie temporale, d'une prise de masse musculaire, associée à une voix rauque et parfois à une clitoridomegalie (1,5 × 2,5 cm) (**fig. 1C**).

La présence de signes de virilisation suggèrent une hyperandrogénie sévère, et doivent faire rechercher une cause tumorale d'hyperandrogénie. Cependant, dans notre expérience, ils peuvent également être présents chez des femmes ayant une hyperandrogénie non tumorale (17 %) [3].

Il est important de connaître la rapidité d'évolution, la date d'apparition des symptômes et de collecter l'histoire gynécologique de ces patientes : âge des premières règles, irrégularités menstruelles. Avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans notre population, l'histoire du poids doit être notée, en particulier s'il y a une concomitance avec l'apparition/aggravation de l'hirsutisme.

● Dosage de la testostérone.

● Si testostérone élevée :

- interrogatoire : ancienneté des signes cliniques, rapidité d'évolution, prise de poids, diabète ;
- recherche de signes de virilisation : hypertrophie clitoridienne, alopécie ;
- imagerie pelvienne et scanner des surrénales.

TABLEAU II : Éléments nécessaires à la prise en charge d'une hyperandrogénie.

2. Les dosages biologiques

● Le dosage de testostérone totale est le seul indispensable

Le dosage de testostérone libre est difficile et peut être utile quand il est réalisé par une méthode de dialyse à l'équilibre, mais les dosages directs ne sont pas fiables. Le développement de dosage par spectrométrie de masse offrira une meilleure sensibilité à des taux bas. Pour les hyperandrogénies modérées, la difficulté réside dans l'absence de normes et la nécessité de prendre en compte "arbitrairement", sans véritable algorithme, le déclin naturel des androgènes avec l'âge.

Un dosage de 17-OHP de base peut être réalisé et s'il est supérieur à 2 ng/mL, un dosage 60 minutes après une injection de synacthène immédiat est nécessaire pour éliminer un bloc en 21-hydroxylase de révélation tardive.

Le diagnostic de syndrome de Cushing repose sur trois tests principaux : le cortisol libre urinaire de 24 heures, le test de freination minute à la dexaméthasone (1mg) et le recueil des urines de 24 heures. Certains centres suggèrent qu'un test de suppression à la dexaméthasone de 48 heures aiderait à différencier les hyperandrogénies non tumorales des hyperandrogénies tumorales [4]. Une diminution du taux de testostérone de plus de 40 % serait présente chez toutes les femmes ayant une hyperandrogénie non tumorale, mais aucune étude n'a été réalisée chez la femme ménopausée [4].

3. Imageries

Les tumeurs ovariennes peuvent être de petite taille et difficiles à mettre en évidence. Dans notre expérience [3], au sein du groupe de patientes ayant une tumeur, l'échographie pelvienne avait une valeur prédictive positive (VPP) de 71 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 73 %. L'IRM pelvienne avait, quant à elle, une VPP de 78 % et

une VPN de 100 %. **Toutes les tumeurs ovariennes étaient diagnostiquées par l'IRM pelvienne, qui semble être le gold standard à la recherche de tumeur ovarienne de petite taille.**

4. Cathétérisme des veines surrénaliennes et ovariennes

Le cathétérisme des veines ovariennes et surrénaliennes est réalisé depuis de nombreuses années avec des résultats très variables. Des difficultés techniques s'associent à des difficultés d'interprétation (absence de guidance hormonale permettant d'être assuré du bon placement du cathétérisme). Ainsi, selon l'expérience londonienne [5], seules 27 % des procédures avaient cathétérisé avec succès les quatre veines ; ce chiffre était de 24 % dans la série de l'équipe d'endocrinologie de l'hôpital Bicêtre (résultats non publiés). Au sein de cette même série, cet examen ne permettait un diagnostic formel que dans ces 24 % des cas.

Diagnostic différentiel et algorithme décisionnel

Le début des symptômes et leur évolution doivent être clarifiés dans la mesure du possible. Les symptômes liés aux causes d'hyperandrogénie telles que le SOPK ou l'hyperplasie congénitale des surrénales sont généralement présents avant la ménopause. De plus, dans l'expérience du service d'endocrinologie du Pr Touraine de la Pitié-Salpêtrière [3], les patientes ayant une hyperandrogénie de la ménopause avec une cause tumorale avaient une durée d'évolution de leurs symptômes significativement plus courte que celle avec une hyperandrogénie sans cause tumorale identifiée (20 mois *versus* 132 mois en moyenne).

Au sein de ce même groupe de patientes, l'hirsutisme était présent de façon équivalente dans les deux groupes de patientes (cause non tumorale ou tumorale de leur hyperandrogénie). En

revanche, l'alopecie était significativement plus présente chez les patientes ayant une tumeur. De façon attendue, il est cependant important de souligner qu'il existait un chevauchement pour ces différents signes cliniques [3].

Biologiquement, le taux moyen de testostérone était plus élevé dans le groupe tumoral mais, de la même façon, il existait un chevauchement important entre les deux groupes. Après une analyse de régression logistique, il était apparu qu'une femme ménopausée avec une hyperandrogénie et une pathologie tumorale avait 8,4 fois plus de risque d'avoir un taux de testostérone basal > 1,4 ng/mL (3,5 N) et 10,8 fois d'avoir une FSH basale < 35 UI/L qu'une femme ayant une hyperandrogénie de cause non tumorale [3].

La réponse au test de freination à la dexaméthasone et celle d'une administration de GnRH sont des outils peu fiables pour distinguer une cause tumorale formelle [5, 6].

Occasionnellement, les tumeurs ovariennes sont de petite taille, et ne sont pas vues lors des examens d'imagerie. En revanche, les tumeurs surrénaliennes peuvent être facilement identifiées par l'imagerie (scanner préférentiellement en première intention). Un piège potentiel est de mettre en évidence un adénome surrénalien (7 % de la population âgée) qui n'est pas la cause de la sécrétion d'androgènes. Dans ces rares cas, un cathétérisme des veines surrénaliennes et ovariennes peut être utile au diagnostic si les quatre veines sont cathétérisées, et ce au sein d'un centre d'expertise. Un arbre diagnostique peut ainsi être proposé (fig. 2) [7, 8].

Traitement

Il est principalement étiologique et dépend donc des différentes causes. En cas d'étiologie non tumorale fonctionnelle, les patientes peuvent être traitées

REVUES GÉNÉRALES

Ménopause

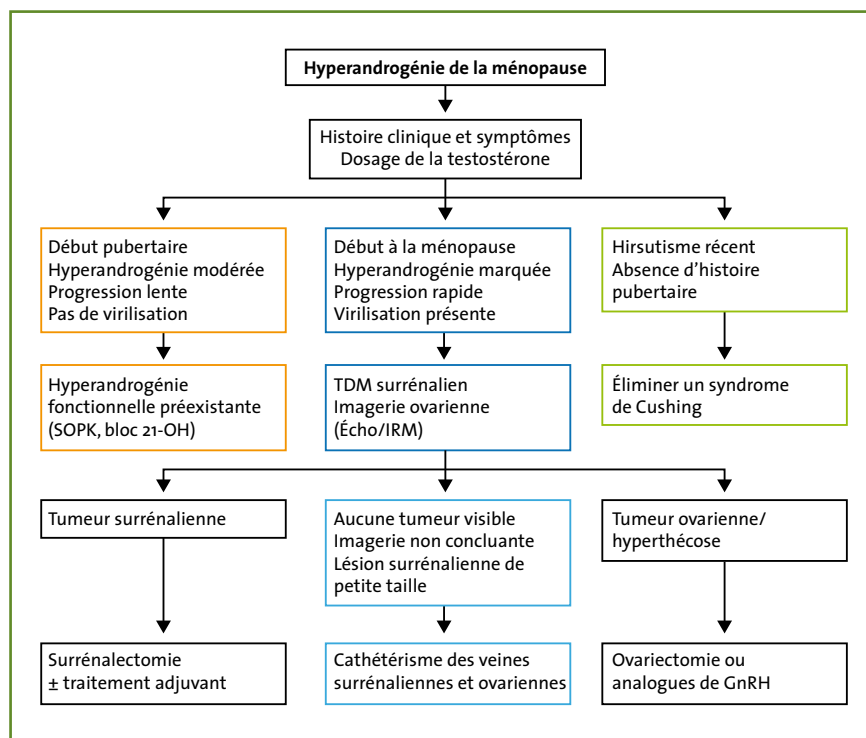


FIG. 2.

médicalement par des anti-androgènes comme l'acétate de cyprotérone ou la spironolactone. Bien que les effets de la metformine sur la stéroïdogénèse des femmes en postménopause ne soient pas bien connus, son utilisation peut être utile dans les hyperandrogénies associées à une insulino-résistance et de façon concomitante à la mise en place de règles d'hygiène de vie telles qu'un régime alimentaire, de l'exercice physique. Une hyperandrogénie secondaire à une hyperthécose pourra être traitée par ovariectomie bilatérale, ou analogues de la GnRH.

Classiquement, une chirurgie sera proposée à une femme en postménopause ayant une tumeur ovarienne sécrétant des androgènes, les analogues de la GnRH pourraient être proposés s'il existe une contre-indication opératoire ou une incertitude diagnostique. Les tumeurs surrénaliennes sécrétant des androgènes seront, quant à elles, trai-

tées agressivement puisque le pronostic de la maladie est directement lié à son stade. Un traitement adjuvant par mitotane pourra être nécessaire en fonction de l'extension de la maladie.

Conclusion

L'hyperandrogénie de la ménopause semble rare, mais sa prévalence n'est pas évaluée. C'est une maladie hétérogène qui est, à ce jour, peu étudiée. Il faut y penser devant des signes d'hyperandrogénie clinique qui pourraient sembler banals avec l'âge. Les causes sont hétérogènes et sont principalement divisées en causes non tumorales et tumorales. L'objectif principal est d'éliminer une cause tumorale, en particulier surrénalienne, seule tumeur à mettre en jeu le pronostic vital. Le dosage de la testostérone et la réalisation d'imageries pelviennes et surrénaliennes seront les principales armes diagnostiques.

La chirurgie reste le traitement principal, particulièrement pour les tumeurs surrénaliennes androgéno-sécrétantes. Les analogues de la GnRH peuvent être utilisés chez les patientes ayant une hyperandrogénie ovarienne sans tumeur identifiée, ou avec une contre-indication opératoire. Il n'y a pas encore d'évidence au long terme sur le risque plus élevé des femmes ayant une hyperandrogénie de la ménopause de développer des événements cardiovasculaires, mais cela nécessite de plus amples recherches.

Bibliographie

1. COUZINET B, MEDURI G, LECCE MG *et al.* The Postmenopausal Ovary Is Not a Major Androgen-Producing Gland. *J Clin Endocrinology & Metabolism*, 2001;86: 5060-5066.
2. FOGLE RH, STANCZYK FZ, ZHANG X *et al.* Ovarian Androgen Production in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinology & Metabolism*, 2007;92: 3040-3043.
3. SARFATI J, BACHELOT A, COUSSIEU C *et al.* Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol*, 2011;165: 779-788.
4. KALTSAS GA, ISIDORI AM, KOLA BP *et al.* The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88: 2634-2643.
5. KALTSAS GA, MUKHERJEE JJ, KOLA B *et al.* Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003;59:34-43.
6. PASCALE MM, PUGAT M, ROBERTS M *et al.* Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol*, 1994. Doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01820.x
7. MARKOPOULOS MC, KASSI E, ALEXANDRAKI KI *et al.* Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol*, 2015;172: doi: 10.1530/EJE-14-0468
8. ROTHMAN MS, WIEMANA ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol*, 2011;75:160-164.

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