

Causes rares et tumorales d'hyperandrogénie

CHAPITRE 14

Sophie Catteau-Jonard, Nathalie Ambassa, Chloé Proust-Richard, Linda Humbert, Didier Dewailly

À côté des causes fréquentes d'hyperandrogénie que sont le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) et les blocs en 21-hydroxylase, il ne faut pas oublier d'éliminer les autres pathologies, certes beaucoup plus rares mais pouvant être bien plus graves et nécessitant une prise en charge spécifique. Les causes d'hyperandrogénie pendant la grossesse donneront lieu à un chapitre spécifique (chapitre 22) présenté dans la partie V.

Hyperandrogénies tumorales

En cas d'hyperandrogénie tumorale, les signes cliniques sont francs, s'accompagnant fréquemment de signes de virilisme. Leur apparition est récente et leur évolution est rapide. Les valeurs de l'un ou de plusieurs des dosages de débrouillage sont au-dessus des seuils d'alerte.

Tumeurs ovariennes virilisantes

Les tumeurs virilisantes ovariennes sont plus rares que les tumeurs féminisantes, puisqu'elles ne représentent qu'un quart des tumeurs endocrines de l'ovaire (elles-mêmes ne représentant que 5 à 10 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes). Le mode de découverte peut être un syndrome tumoral avec algies pelviennes à type de pesanteur, distension abdominale, signes de compression (digestive, urinaire), ascite. Lorsque le syndrome de virilisation est au premier plan, la symptomatologie clinique est variable en fonction de l'âge :

- *en période prépubertaire*, la sécrétion androgénique tumorale est responsable d'un tableau de pseudopuberté précoce hétérosexuelle avec virilisme et accélération de la croissance. Classiquement, à cet âge, compte tenu du

petit volume de la cavité abdominopelvienne, la plupart des tumeurs sont palpables et de diagnostic aisé;

- *en période d'activité génitale*, le tableau clinique associe initialement des troubles du cycle menstruel (oligoménorrhée, aménorrhée secondaire...) à des signes inconstants de déféminisation pouvant passer inaperçus (diminution du volume des seins, atrophie graisseuse au niveau des hanches). Rapidement, des signes majeurs de virilisation apparaissent, tels qu'un hirsutisme (évalué selon le score de Ferriman et Gallwey modifié et considéré comme pathologique si supérieur à 6), une acné avec hyperséborrhée, une raucité de la voix, une calvitie de type masculin (apparition de golfes frontotemporaux), une hypertrophie musculaire, une hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres;
- *en période postménopausique*, le syndrome de virilisation est généralement de diagnostic plus tardif que précédemment. En effet, il peut rester longtemps méconnu du fait de la présence de certains signes cliniques d'activité androgénique lors de la ménopause physiologique (acné, alopecie androgénique et hirsutisme). Des métrorragies seront plus fréquemment observées chez les femmes ménopausées, par hyperplasie endométriale sous l'action d'œstrogènes provenant de l'aromatation périphérique des androgènes produits en excès.

Le diagnostic repose sur l'élévation considérable des androgènes ovariens avec un taux de testostérone plasmatique au moins 3 fois supérieur à la normale supérieure du laboratoire (soit le plus souvent > 1,5 ng/ml).

L'échographie montrera fréquemment une néoformation para-utérine mixte, car ces tumeurs ont tendance à se nécroser, faisant cohabiter des zones liquidiennes échogènes et des zones plus denses.

La classification officielle de l'ensemble des tumeurs ovariennes, adoptée par la Fédération internationale de gynécologie-obstétrique (FIGO), est celle proposée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 1973. Cependant, la classification histologique simplifiée des tumeurs ovariennes virilisantes comprend les tumeurs non germinales (à cellules de Sertoli-Leydig, à cellules lipidiques, à cellules granulothécales), les tumeurs germinales (dysgerminomes et tumeurs embryonnaires) et les tumeurs « non endocrines » avec sécrétions hormonales (à stroma fonctionnel et avec sécrétion ectopique) [1]. Les tumeurs à cellules lipidiques et à stroma fonctionnel sont des tumeurs de la femme ménopausée ou de la grossesse. Chez l'adolescente, il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes.

Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig

Ces tumeurs représentant moins de 1 % des tumeurs ovariennes sont les tumeurs virilisantes les plus fréquentes. Bien que la plupart d'entre elles soient associées à une sécrétion androgénique (40 à 75 % des cas [2]), certaines sont non fonctionnelles ou peuvent, dans de rares cas, s'associer à des manifestations œstrogéniques [3]. Ces tumeurs sont également appelées « arrhénoblastomes » ou « androblastomes » de par leur structure histologique de type testiculaire. Elles contiennent, en proportion variable, des cellules de Sertoli, de Leydig et des fibroblastes à des degrés divers de différenciation. Lorsqu'elles sécrètent des androgènes (testostérone principalement), l'importance clinique du syndrome de virilisation est proportionnelle au nombre de cellules de Leydig [2]. Ces tumeurs touchent principalement la femme jeune entre 20 et 40 ans, mais elles peuvent se rencontrer chez l'enfant ou la femme plus âgée. Dans 98 % des cas, les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig mesurent 5 à 15 cm de diamètre et sont limitées à un ovaire sans franchissement capsulaire (stade Ia) [4]. Le stade (FIGO) et le degré de différenciation sont les deux éléments majeurs déterminant le pronostic.

Un traitement conservateur (ovariectomie unilatérale ± salpingectomie) sera réalisé dans les stades I, où le pronostic est excellent. La chirurgie large (hystérectomie avec annexectomie bilatérale) reste la référence pour les stades avancés ou les tumeurs peu différenciées, avec association complémentaire à une chimiothérapie à base de platine [5].

Tumeurs à cellules lipidiques ou « stéroïdiennes »

Ce terme inclut un groupe hétérogène de tumeurs composées de grandes cellules à cytoplasme abondant clair ou granulaire. Elles ne représentent que 0,1 % des tumeurs de l'ovaire. Le terme de « tumeurs à cellules stéroïdiennes » semble mieux adapté, puisque la proportion de cellules à contenu lipidique est variable, voire absente dans 25 % des cas.

Les tumeurs à cellules lipidiques se voient plus fréquemment avant la ménopause et sont androgéniques dans 75 % des cas [2], se traduisant par un virilisme. Ces tumeurs ont un potentiel de malignité d'environ 20 % étroitement corrélé à la taille de la tumeur (pronostic défavorable si taille > 7 cm) [6].

Le traitement des tumeurs à cellules lipidiques est le plus souvent chirurgical et non conservateur (hystérectomie avec annexectomie bilatérale).

Tumeurs à cellules de Leydig

Ces tumeurs extrêmement rares sont le plus souvent localisées au niveau du hile de l'ovaire (tumeurs « hilaires »). Plus rarement, elles se développent à partir de cellules du stroma ovarien (« tumeurs à cellules de Leydig non hilaires »). Elles s'observent principalement chez la femme après la ménopause. Elles sont généralement de petite taille (< 6 cm), unilatérales. Ces tumeurs sont considérées comme bénignes.

Gonadoblastomes

Le gonadoblastome se développe à partir de gonades dysgénésiques, chez des sujets présentant un Y dans leur caryotype (46,XY; 45,X0/XY sont les deux caryotypes les plus fréquemment retrouvés). La tumeur peut être découverte dans l'enfance ou à l'âge adulte. Dans la plupart des cas, le phénotype est féminin, associé à un virilisme de degré variable, en général modéré, mais souvent accompagné d'une hypertrophie clitoridienne. La malignité du gonadoblastome est liée à son association fréquente à des tumeurs germinales, dont le dysgerminome dans 50 % des cas [6]. Une gonadectomie prophylactique dès l'enfance est donc préconisée chez ces patientes possédant du matériel Y.

Dysgerminomes

Le dysgerminome, ne représentant que 1 % des cancers ovariens, est cependant la plus fréquente des tumeurs germinales malignes. Il survient le plus souvent chez la femme jeune, avant l'âge de 35 ans, découvert devant la présence d'une masse abdominopelvienne douloureuse, de croissance rapide. Les patientes présentent fréquemment de nombreuses calcifications intratumorales. Exceptionnellement, ces tumeurs contiennent un contingent de cellules syncytiotrophoblastiques capables d'élaborer de l'hCG (*human chorionic gonadotropin*) responsable d'un tableau de pseudopuberté précoce isosexuelle chez la fillette prépubère [7]. Chez la femme enceinte, le dysgerminome est l'une des deux tumeurs malignes de l'ovaire les plus fréquemment observées et peut s'accompagner d'une sécrétion hormonale par activation du stroma ovarien péri-tumoral (voir plus bas « Tumeurs à stroma fonctionnel »). Dans 90 % des cas, le dysgerminome est unilatéral au moment du diagnostic [8] et les deux tiers sont découverts au stade Ia. Il est d'une taille moyenne de 15 cm (pouvant atteindre 50 cm dans les cas extrêmes), de consistance ferme, de surface lisse et de couleur blanchâtre, rosée ou grisâtre. Ces tumeurs tendent à diffuser vers l'ovaire controlatéral et sont lymphophiles, rendant l'envahissement ganglionnaire (pelvien et aortique) plus fréquent que la dissémination péritonéale.

Dans les stades Ia, lorsqu'il existe un désir de grossesse, le traitement chirurgical tente d'être conservateur en s'associant à une radiothérapie. Ces tumeurs sont en effet très radiosensibles, leur conférant un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 80 % [9]. Ailleurs, une hystérectomie avec annexectomie bilatérale sera pratiquée en association à la radiothérapie.

Tumeurs granulothécales

Ces tumeurs produisent essentiellement des œstrogènes. Cependant, dans moins de 10 % des cas, elles peuvent être androgénosécrétantes [10]. Ce phénomène serait dû à la présence de cellules stromales en leur sein.

Tumeurs à stroma fonctionnel

Plus fréquemment responsables de manifestations œstrogéniques, ces tumeurs peuvent également entraîner une sécrétion androgénique. Elles ne

sont pas sécrétantes par elles-mêmes, mais par l'activité réactionnelle du stroma ovarien péri-tumoral. Les mécanismes aboutissant à cette activation du stroma ovarien ne sont pas encore complètement élucidés. En pratique, certains types tumoraux ovariens sont plus fréquemment responsables d'une activation du stroma, tels que les tumeurs épithéliales (mucineuses, séreuses, endométrioïdes, de Brenner), germinales (dysgerminomes) ou secondaires (tumeurs de Krükenberg métastatiques d'une tumeur digestive).

Thécomes

Ce sont des tumeurs rares, 3 fois moins fréquentes que les tumeurs à cellules de la granulosa et survenant principalement en postménopause [2]. Dans la plupart des cas, les thécomes sont œstrogéno-sécrétants et une sécrétion androgénique n'est retrouvée qu'à titre exceptionnel. Il s'agit en général de tumeurs unilatérales, de taille variable, le plus souvent 5 à 10 cm. Ces tumeurs sont considérées comme bénignes avec un excellent pronostic, même si des thécomes malins ont été exceptionnellement décrits [11]. Cependant, dans environ 20 % des cas, un carcinome endométrial y est associé, justifiant la réalisation systématique de biopsies de l'endomètre [2].

Compte tenu de leur caractère bénin, le traitement des thécomes consistera en une tumorectomie ou une ovariectomie simple, permettant la guérison.

Tumeurs surrénaliennes

Elles sont rarissimes, souvent malignes, et sont suspectées devant des signes cliniques d'hyperandrogénie et/ou d'hypercorticisme (voir plus bas « Syndrome de Cushing ») et des valeurs très élevées de sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA). Les adénomes surrénaliens bénins sécrétants sont rares. Il s'agit le plus souvent de corticosurrénales dont la prévalence est de 2 nouveaux cas pour 1 million de sujets par an. La production hormonale de ces tumeurs peut concerner les trois zones du cortex surrénalien avec une production isolée ou combinée de corticostéroïdes, d'androgènes et de minéralocorticoïdes.

L'échographie abdominale est l'examen de première intention, mais n'est sensible que pour les lésions de plus de 2 cm. Le scanner abdominal est l'examen de choix grâce au tissu adipeux entourant la surrénale, éventuellement complété par

l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'étude de la vascularisation de la tumeur et par la scintigraphie au noriodocholestérol.

Le traitement sera chirurgical par coelioscopie ou laparotomie. Un traitement complémentaire par mitotane ou ortho-para-dichlorodiphényl dichloroéthane (OP'DDD) s'impose très souvent avant la chirurgie ou en complément du traitement chirurgical des tumeurs surrénaliennes, en fonction des critères de malignité peropératoires et anatomopathologiques.

Hirsutisme idiopathique

Il correspond à 5 à 15 % des étiologies d'hyperandrogénie [12]. Sa définition doit être rigoureuse : persistance de cycles menstruels réguliers et ovulatoires, absence d'hyperandrogénie biologique et de stigmata échographiques de SOPMK. Dans ces conditions, l'hirsutisme idiopathique est relativement rare, sauf dans quelques ethnies (Bassin méditerranéen). Dans cette situation, les androgènes sont sécrétés en quantité normale, mais l'activité du récepteur aux androgènes est augmentée, du fait en particulier d'un plus grand nombre de triplets CAG (codon de la glutamine) [13].

Hyperandrogénies iatrogènes

Les classes thérapeutiques responsables de ce type d'effets secondaires sont les stéroïdes anabolisants, les progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone, les anticonvulsivants, les analogues de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) et la métopirone. Le valproate de sodium serait capable, par son interférence avec les phénomènes postgénomiques, de reproduire les anomalies fonctionnelles de la thèse retrouvées dans le SOPMK naturel [14].

Hyperandrogénie et autres endocrinopathies

Syndrome de Cushing

Devant un hirsutisme même modéré et une oligospanioménorrhée, il faut toujours rechercher des signes orientant vers un syndrome de

Cushing : discrète érythrose faciale, répartition faciotronculaire des graisses (bosse de bison, comblement des creux sus-claviculaire et obésité androïde), présence de quelques vergetures horizontales pourpres de l'abdomen et au niveau des racines des bras, une fragilité cutanée (ecchymoses faciles), et une amyotrophie des muscles proximaux (signe de la chaise). Peuvent s'associer également une hypertension artérielle, une intolérance aux hydrates de carbone, voire un diabète, une ostéopénie, des complications thromboemboliques, un syndrome dépressif et une hypokaliémie. Ces signes cliniques sont nombreux et peu spécifiques. Les signes les plus spécifiques sont l'hypokaliémie, la fragilité cutanée, l'amyotrophie et l'ostéoporose. La suspicion clinique doit donc être confirmée par des données biologiques. Le diagnostic biologique se fait en deux étapes : le dépistage ambulatoire et la confirmation. L'*Endocrine Society* en association avec l'*European Society of Endocrinology* recommande d'utiliser au moins deux tests de dépistages ambulatoires : soit l'élévation du cortisol libre urinaire des 24 h associé à un dosage de la créatinurie supérieur à 1 g/j pour s'assurer du caractère complet du recueil (un taux supérieur à 300 µg/j est quasi pathognomonique), soit une augmentation du cortisol salivaire à minuit par abolition du cycle nyctéméral de la sécrétion de cortisol (ce dosage ne doit pas être réalisé chez les travailleurs de nuit ou chez les voyageurs), soit enfin un test de freinage rapide (dosage du cortisol plasmatique à 8 h du matin, la patiente ayant ingéré 1 mg de dexaméthasone la veille à minuit, un cortisol à 8 h au-delà de 1,8 µg/dl est pathologique). Le cortisol salivaire à minuit est plus sensible dans les cas de syndrome de Cushing peu intense et se perturbe de façon plus précoce que le CLU [15]. Si ces examens de première intention sont pathologiques de façon répétée, le syndrome de Cushing est affirmé. S'il persiste un doute entre un pseudo-syndrome de Cushing (hypercortisolisme fonctionnel) et un réel syndrome de Cushing, il est nécessaire de réaliser des examens de confirmation diagnostique en milieu spécialisé : cycle nyctéméral du cortisol et de l'ACTH, test de freinage « standard » (2 mg/jour de dexaméthasone pendant 2 jours), test au CRH et au Minirin® (qui est également utile dans le suivi postopératoire). Une fois le diagnostic de syndrome de Cushing confirmé, il faut réaliser le diagnostic étiologique : dans 70 à

80 % des cas, il s'agit d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant (maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH) et dans 20 à 30 % des cas d'un Cushing primitivement surrénalien. Le test de freinage « fort » par dexaméthasone et l'IRM hypophysaire permettent de distinguer la maladie de Cushing (adénome hypophysaire corticotrope) de la sécrétion ectopique d'ACTH. Le test à la métopirone n'est plus utilisé. Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs peut être réalisé en cas de discordance entre l'IRM hypophysaire et les tests dynamiques, il permet de localiser la sécrétion d'ACTH et d'orienter les examens morphologiques (tomodensitométrie abdominopelvienne +/- TEP ou octreoscan). En cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant sévère, le traitement consiste en :

- traitement symptomatique des complications aiguës (HTA, Embolie pulmonaire et phlébite, hypokaliémie, décompensation de diabète);
- traitement chirurgical étiologique. Dans le cas où le traitement chirurgical doit être différé ou est impossible (état général du patient), un traitement médical par inhibiteurs de la stéroïdogénèse (métopirone, ketoconazole) ou médicaments adrénolytiques (mitotane) peuvent être entrepris avant la chirurgie ou au long cours si la chirurgie est impossible.

Les étiologies ACTH-indépendantes sont les tumeurs ou hyperplasies autonomes primitivement surrénaliennes, telles que les corticosurrénalomes, l'adénome cortisolique, et les hyperplasies macro- ou micronodulaires. Il ne faut pas oublier que la cause la plus fréquente de syndrome de Cushing est iatrogène (traitement au long cours par corticoïdes) et que le diagnostic est fait sur le simple interrogatoire du patient.

Hyperprolactinémie

L'excès chronique de prolactine, quelle qu'en soit l'étiologie, pourrait entraîner une stimulation de la sécrétion d'androgènes surrénaliens, en particulier du SDHEA (sulfate de déhydroépiandrostérone), et donc une hyperandrogénie modérée. Dans les faits, cela s'observe principalement chez les patientes porteuses d'un prolactinome [16].

L'existence d'une hyperprolactinémie modérée chez une jeune femme hyperandrogénique correspond cependant le plus souvent à un SOPMK. Toutefois, si l'hyperprolactinémie persiste de

façon stable d'un contrôle à l'autre, il convient de suspecter une association SOPMK-prolactinome, loin d'être rare, bien qu'elle soit sans doute fortuite.

Acromégalie

L'hirsutisme est souvent cité parmi les manifestations cutanées de l'acromégalie [17, 18], mais il est rarement le motif initial de consultation ! Aucune étude n'a démontré de relation causale entre les deux pathologies. L'excès de GH (*growth hormone*) et/ou d'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) et l'hyperinsulinisme liés à l'acromégalie pourraient en théorie représenter des causes favorisant la genèse d'un hirsutisme et d'un SOPMK. Il faut garder à l'esprit cette situation, car les symptômes d'acromégalie sont souvent frustes chez la femme jeune.

Conclusion

Les tumeurs ovariennes et surrénaliennes, bien que très rares, doivent être systématiquement recherchées devant des manifestations androgéniques d'évolution rapide, associées ou non à un syndrome tumoral. Elles nécessitent une prise en charge rapide et spécifique, pouvant permettre, en cas de tumeur ovarienne chez une adolescente ou une femme en âge de procréer, un traitement conservateur préservant la fertilité. Les autres diagnostics différentiels du SOPMK se doivent d'être recherchés, cette pathologie devant rester un diagnostic d'élimination.

Références

- [1] Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20(4) : 773-805.
- [2] Aiman J. Virilizing ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(4) : 835-47.
- [3] Young RH. Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary : review with emphasis on historical aspects and unusual variants. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2) : 141-7.
- [4] Gershenson DM. Management of early ovarian cancer : germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55 : S62S72. 3Pt 2.
- [5] Hocke C, Constantopoulos P, Berniac E, Eudarc MG, Jouanelle A, Brun G. Another case of Sertoli-Leydig cell ovarian tumor (arrhenoblastoma). Review of the literature. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1989; 84(1) : 57-61.

Partie III. Hyperandrogénies

- [6] Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11(11) : 835–45.
- [7] Zaloudek CJ, Tavassoli FA, Norris HG. Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells. A histologically and clinically distinctive subtype of dysgerminoma. *Am J Surg Pathol* 1981; 5(4) : 361–7.
- [8] Rao BR, Slotman BJ. Ovarian tumors with endocrine manifestations. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6 : 260–2.
- [9] Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma : a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981; 58(4) : 497–504.
- [10] Caron P, Cogne M, Rumeau JL, Hoff J. Androgenic granulosa cell tumor of the ovary : in vivo hormonal studies. *J Endocrinol Invest* 1993; 16(7) : 545–8.
- [11] Sfar E, Ben Ammar K, Mahjoub S, Zine S, Kchir N, Chelli H, et al. Anatomico-clinical characteristics of ovarian fibrothelial tumors. 19 cases over 12 years : 1981–1992. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1994; 89(6) : 315–21.
- [12] Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism : an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998; 70(2) : 274–8.
- [13] Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlation with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol* 1994; 83 : 701–6. 5Pt 1.
- [14] Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, III Strauss JF, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145(2) : 799–808.
- [15] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5) : 1526–40.
- [16] Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary : international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9(6) : 505–14.
- [17] Rosenfield RL. Hyperandrogenism in peripubertal girls. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37(6) : 1333–58.
- [18] Jabbour SA. Skin manifestations of hormone-secreting tumors. *Dermatol Ther* 2010; 23(6) : 643–50.