

COMMENT J'EXPLORE...

UNE HYPERANDROGÉNIE DANS UN CONTEXTE D'INSULINORÉSISTANCE UN EXEMPLE BASÉ SUR LE SYNDROME HAIR-AN

MAWET M (1), POTORAC I (2), BECKERS A (2), KRIDELKA F (1), PINTIAUX A (1)

RÉSUMÉ : Considéré comme une forme sévère du syndrome des ovaires micropolykystiques, le syndrome de HAIR-AN associe une hyperandrogénie, une résistance à l'insuline et un acanthosis nigricans. La base physiopathologique du syndrome HAIR-AN est un cercle vicieux ayant pour point de départ la résistance à l'insuline : l'hyperinsulinisme qui en résulte entraîne une production excessive d'androgènes. Ces derniers, en aggravant le dépôt de graisse abdominale, majorent la résistance à l'insuline. Il s'agit donc d'un phénomène auto-entretenu. En stimulant le récepteur à l'IGF-1 des kératinocytes et des fibroblastes, l'hyperinsulinisme est également responsable de l'acanthosis nigricans. L'hyperandrogénie se traduit cliniquement par un hirsutisme pouvant être sévère. On notera fréquemment aussi une irrégularité menstruelle et une obésité. Le syndrome HAIR-AN débute tôt après la puberté et est actuellement sous-diagnostiqué. Le traitement est, avant tout, celui de la résistance à l'insuline et nécessite donc une perte de poids associée à l'utilisation de molécules insulino-sensibilisatrices. De plus, des traitements hormonaux anti-androgéniques aideront également à diminuer le hirsutisme. Plus invasive, la chirurgie bariatrique a cependant démontré une grande efficacité chez ces patientes : en permettant une perte de poids conséquente, elle normalise souvent la sensibilité à l'insuline, ce qui améliore significativement l'hyperandrogénie et l'acanthosis nigricans.

MOTS-CLÉS : HAIR-AN - Syndrome des ovaires micropolykystiques - Hyperandrogénie - Hirsutisme

HOW TO EXPLORE... HYPERANDROGENISM ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE ? AN EXAMPLE BASED ON THE HAIR-AN SYNDROME

SUMMARY : HAIR-AN, a syndrome associating hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans, is currently considered as a severe form of polycystic ovary syndrome. The physiopathology of this syndrome relies on the insulin resistance which is the basis of a vicious circle : the resulting hyperinsulinism leads to an excessive production of androgens. The latter increases abdominal fat deposition which in turn worsens the insulin resistance. Hyperinsulinism is also responsible for the acanthosis nigricans by stimulating the IGF-1 receptors on keratinocytes and fibroblasts. Hyperandrogenism is clinically translated into hirsutism that can be severe. Frequently, menstrual irregularity and obesity are part of the syndrome. HAIR-AN syndrome begins soon after puberty and is currently under-diagnosed. Treatment relies on an improvement in insulin-resistance by a loss of body weight and the use of insulin sensitizers. Moreover, anti-androgenic drugs will help improving hirsutism. Although more invasive, bariatric surgery has shown a great efficacy in this syndrome : by permitting a substantial loss of weight, it often normalizes insulin-sensitivity, allowing for improvements in hyperandrogenism and acanthosis nigricans.

KEYWORDS : HAIR-AN - Polycystic ovary syndrome - Hyperandrogenism - Hirsutism

INTRODUCTION

Le syndrome HAIR-AN est une triade clinique associant une hyperandrogénie, une résistance à l'insuline et un acanthosis nigricans. Aux confins de plusieurs spécialités médicales (endocrinologie, diabétologie, gynécologie et chirurgie bariatrique), ce syndrome reste difficile à diagnostiquer. Ceci explique la parfois longue errance médicale des patientes avant de recevoir la prise en charge appropriée. Nous rapportons un exemple typique de diagnostic tardif de syndrome HAIR-AN. Nous y reverrons également les explorations permettant le diagnostic ainsi que la prise en charge thérapeutique qui sera idéalement pluridisciplinaire, tout comme dans le syndrome des ovaires micropolykys-

tiques (SOMPK) auquel un article a été consacré dans cette revue en 2020 (1).

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas de Mme B, âgée de 38 ans, qui s'est présentée à la consultation d'endocrinologie gynécologique du Centre Hospitalier Universitaire de Liège pour mise au point d'aménorrhée secondaire. L'interrogatoire nous apprend que Mme B a présenté une ménarche à l'âge de 12 ans. Assez rapidement, les cycles menstruels sont devenus irréguliers, espacés par de longues périodes d'aménorrhée. Lors de la consultation, la patiente n'a plus présenté de règles depuis environ une année. Mme B a un profond désir de grossesse. Au niveau des antécédents médico-chirurgicaux, on retient une hypothyroïdie fruste diagnostiquée à l'âge de 30 ans et suppléée par 50 mcg d'hormones thyroïdiennes (T4) par jour, un reflux vésico-urétéral opéré à l'âge de 6 ans, une fracture du poignet et une amygdaléctomie dans l'enfance.

(1) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

La patiente est suivie en endocrinologie depuis l'âge de 20 ans pour mise au point d'un hirsutisme en aggravation depuis l'adolescence. Mesurant 169 cm et pesant 140 kg, Mme B est atteinte d'obésité morbide (indice de masse corporelle : 49 kg/m²). Elle est hypertendue, avec une pression artérielle systolique et diastolique s'élevant à 200/130 mmHg lors de la consultation. Aucune assuétude n'est rapportée à l'anamnèse.

L'examen clinique met en évidence un hirsutisme sévère sur l'ensemble du corps (score de Ferriman-Gallwey à 36/36) (Figure 1) (2, 3). On note la présence d'une acné modérée. Un acanthosis nigricans majeur recouvre la nuque, le cou, le décolleté et les aisselles (Figure 2). Il n'y a ni vergetures pourpres, ni bosse de bison, ni amyotrophie proximale, pouvant faire évoquer une maladie de Cushing. L'examen gynécologique est sans particularité mais, du fait d'une mauvaise échogénicité, les ovaires ne sont pas visibles en échographie pelvienne transvaginale.

Une revue approfondie des éléments disponibles de son dossier médical montre que Mme B présente une résistance à l'insuline déjà visible sur une analyse sanguine réalisée à l'âge de 24 ans. Comme le montre le Tableau I, la résistance à l'insuline n'a cessé de se majorer

au cours des années et, depuis l'âge de 30 ans, Mme B souffre d'un diabète de type 2. La patiente est traitée par metformine depuis une dizaine d'années. Au niveau biologique, il existe une hyperandrogénie - caractérisée par un taux de testostérone totale élevé depuis l'âge de 24 ans (Tableau I) - pour laquelle une IRM pelvienne et une IRM des surrénales avaient été réalisées. Ces IRM n'ont pas mis en évidence la présence d'un processus tumoral, mais démontrent une stéatose hépatique ainsi que des ovaires augmentés de volume et portant, chacun, plus de 20 follicules, une imagerie ovarienne caractéristique du SOMPK (Syndrome des Ovaires Micro-PolyKystiques). Malgré cette imagerie surrénalienne rassurante, un traitement par dexaméthasone 0,5 mg par jour a été débuté quelques mois avant notre rencontre avec Mme B.

Une nouvelle biologie sanguine est réalisée par nos soins qui démontre, encore une fois, un hyperinsulinisme associé à une hyperglycémie à jeun, une élévation de la testostérone totale sans élévation de la DHEA-S, ni de la 17-hydroxyprogestérone (excluant un bloc enzymatique surrénalien en 21-hydroxylase) (Tableau I). Par ailleurs, la patiente est euthyroïdienne sous traitement suppléatif, ne présente

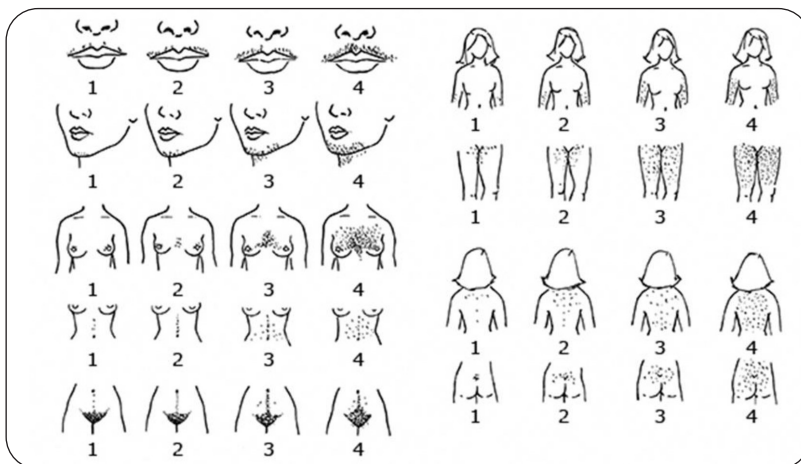


Figure 1. Score de Ferriman-Gallwey. Pour chacune des 9 parties du corps représentées sur l'image, l'importance de la pilosité est évaluée de 0 (pas de poil) à 4 (pilosité franchement masculine). En additionnant les chiffres obtenus, on obtient un score total. Le hirsutisme est défini par un score supérieur $\geq 4-6$, dépendant de l'ethnie (4 pour les femmes blanches ou noires; 6 pour les Asiatiques) (1, 2).



Figure 2. Important acanthosis nigricans recouvrant la nuque, le cou et le décolleté. À noter également le hirsutisme facial.

Tableau I. Évolution des paramètres biologiques du métabolisme glucidique et des androgènes de notre patiente de 24 à 38 ans.

	24 ans	26 ans	30 ans	36 ans	38 ans	Normes
Insuline (pmol/l)	154.2	169.4	1402.8	2848.0	622.0	< 104.0
Glucose (mg/dl)	80	88	134	166	139	60-100
Hémoglobine glyquée (%)	ND	5.70	ND	6.30	6.80	4-6
Testostérone totale (nmol/l)	3.16	4.44	2.67	2.26	3.64	0.28-2.19
DHEA-S (mcmol/l)	3.37	12.29	13.22	5.58	5.58	2.00-11.10
17-hydroxyprogestérone (mcg/l)	1.7	ND	ND	0.63	0.79	0.10-1.98

En gras, valeurs hors des normes de référence; ND, valeur non disponible

pas d'hypercorticisme sanguin, ni d'élévation pathologique de l'IGF-1.

Le tableau clinique et biologique présenté par Mme B est très évocateur d'un syndrome HAIR-AN. Avec son accord, la patiente est référée en consultation de chirurgie bariatrique. Au niveau médicamenteux, le traitement par dexaméthasone est arrêté par nos soins.

DISCUSSION

LE SYNDROME HAIR-AN : DÉFINITION, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRÉVALENCE

L'acronyme anglais HAIR-AN apparaît pour la première fois dans la littérature médicale en 1983 dans un article de Robert Barbieri (4). Il est formé par les initiales des entités cliniques suivantes : HyperAndrogenism (hyperandrogénie), Insulino-Resistance (résistance à l'insuline) et Acanthosis Nigricans (4). Il s'agit donc d'une triade clinique qui est considérée comme un sous-type sévère du SOMP (5). Il faut cependant retenir que le syndrome HAIR-AN se distingue du SOMP par la résistance à l'insuline qui est ici précoce, constante et majeure. *A contrario*, la résistance à l'insuline est absente chez 30 à 50 % des patientes présentant un SOMP et, quand elle est diagnostiquée, elle apparaît souvent sous forme d'une résistance moins sévère que celle objectivée dans le syndrome HAIR-AN (6, 7).

Cette résistance à l'insuline majeure est la base physiopathologique du syndrome HAIR-AN.

D'une part, l'hyperinsulinisme qui en résulte cause une production excessive d'androgènes par différents mécanismes :

1) elle augmente les récepteurs à la LH au niveau des cellules ovariennes, ce qui stimule la production d'androgènes ovariens;

2) par un mimétisme moléculaire, elle se fixe au récepteur à l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ovarien, ce qui favorise la synthèse d'androgènes par l'ovaire (8).

D'autre part, en diminuant le taux de Sex-Hormone Binding Globulin (SHBG), l'insuline augmente la fraction libre active des androgènes (9). À leur tour, les androgènes aggravent la résistance à l'insuline en favorisant une distribution abdominale des graisses. Le phénomène est donc auto-entretenu et s'apparente à un cercle vicieux. L'acanthosis nigricans représente ici un épiphénomène de l'insulinorésistance : via l'activation du récepteur à l'IGF-1, les hautes concentrations d'insuline stimulent la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes (10). L'acanthosis nigricans peut, par ailleurs, régresser après correction de l'hyperinsulinisme, notamment grâce à la chirurgie bariatrique (11).

Parmi toutes les femmes pré-ménopausées atteintes d'hyperandrogénie, on estime que 5 à 10 % ont un syndrome HAIR-AN (4, 12). Une étude américaine de 2004 a, cependant, montré que 37 % des adolescentes consultant pour irrégularité menstruelle présentent la triade clinique du syndrome HAIR-AN. Cette étude révèle donc deux informations importantes : d'une part, le syndrome HAIR-AN se développe pendant la puberté et, d'autre part, il est actuellement sous-diagnostiqué (13). Il est également essentiel de noter les lourdes répercussions psychologiques du syndrome HAIR-AN puisque, dans cette cohorte d'adolescentes, 24 % des patientes souffraient de dépression attribuée à leur apparence physique.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La présence d'un hirsutisme, *a fortiori* quand il est aussi marqué que celui rencontré chez Mme B, pousse le clinicien à rechercher d'autres signes de virilisation tels qu'une alopecie ou une modification de la voix. Il faudra aussi être attentif à une augmentation de la masse musculaire et à une possible clitorimégalie. La virilisation indique une hyperandrogénie dont il faut trouver la cause. Dans près de 80 % des cas, le diagnostic de SOMPK sera retenu, mais il s'agit toujours d'un diagnostic d'exclusion (14).

La première étape diagnostique consiste à mesurer la testostérone totale, la 17-hydroxyprogesterone et la DHEA-S au niveau sanguin (14).

Une élévation de la 17-hydroxyprogesterone supérieure à 2 mcg/l orientera vers une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase dont les symptômes de virilisation n'apparaissent qu'à la puberté, contrairement à la forme classique de déficit en 21-hydroxylase dans laquelle la virilisation du sujet féminin est visible dès les premiers jours qui suivent la naissance. La forme non classique de déficit en 21-hydroxylase est responsable de près de 5 % des hyperandrogénies et, à cause d'une symptomatologie similaire, les patientes sont souvent étiquetées, à tort, de SOMPK (15).

Beaucoup plus rarement (0,2 % des cas), l'hyperandrogénie est due à un processus tumoral sécrétant des androgènes; un faible pourcentage de ces tumeurs sont malignes (16). Une élévation de la testostérone totale > 150 ng/dl (5,2 nmol/l) est hautement suggestive d'une tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétant des androgènes et pousse à la réalisation d'une imagerie des ovaires (échographie et/ou IRM) et des surrénales si l'imagerie ovarienne est négative. De même, une élévation de la DHEA-S > 700 mcg/dl [18,9 micromol/l] suggère une tumeur surrénalienne sécrétante et nécessitera la réalisation d'une imagerie surrénalienne (14).

Enfin, d'autres endocrinopathies telles que la maladie de Cushing (production excessive d'ACTH), une tumeur surrénalienne androgénosécrétante et l'acromégalie (production excessive d'hormone de croissance) peuvent s'accompagner de hirsutisme. Devant un tableau clinique suggérant un syndrome de Cushing (obésité, bosse de bison, vergetures pourpres) ou une tumeur surrénalienne, une recherche d'hypercorticisme devra être réalisée, par exemple, en réalisant une cortisolurie de 24h. Un dosage sanguin montrant une élévation d'IGF-1 permettra d'orienter vers une acromégalie. Ce diagnostic devra être confirmé

par une absence de freination de l'hormone de croissance (GH) au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (14).

TRAITEMENT

Le traitement du syndrome HAIR-AN repose sur trois approches conjointes : la perte de poids, les insulino-sensibilisateurs et l'utilisation d'anti-androgènes. Tout au long de leur suivi, les mesures hygiéno-diététiques menant à la perte de poids doivent être rappelées et encouragées auprès des patientes. Outre l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, il est démontré qu'une perte de 5 à 10 % du poids de départ a de nombreux bénéfices physiques et psychologiques chez les personnes obèses (17). En outre, chez les patientes obèses atteintes de SOMPK, cette perte de poids modérée peut permettre une restauration de cycles menstruels réguliers et une amélioration du taux de grossesses (18). Ce bénéfice en termes de fertilité n'est cependant pas systématique et il n'est, actuellement, pas possible de prédire quelles patientes répondront bien, ou non, à la perte de poids (19).

Bien que plus invasive, la chirurgie bariatrique est, à ce jour, la thérapeutique qui donne les meilleurs résultats en termes de magnitude et de persistance de la perte de poids. Elle est particulièrement intéressante dans la prise en charge du syndrome HAIR-AN puisqu'elle permet une amélioration significative de la résistance à l'insuline, de la fonction ovarienne et de l'hyperandrogénie (20). Endéans les 6 mois qui suivent la chirurgie, la plupart des patientes souffrant de SOMPK voient une normalisation de leurs cycles menstruels et, parmi celles présentant également un hirsutisme, on a constaté une disparition complète de celui-ci chez 50 % des patientes (21, 22).

L'utilisation de molécules insulino-sensibilisatrices n'est actuellement plus systématiquement recommandée dans le traitement du SOMPK, sauf en cas d'intolérance au glucose ou de diabète de type 2 avérés. La résistance à l'insuline étant à la base du syndrome HAIR-AN, il reste judicieux de prescrire une molécule insulino-sensibilisatrice chez ces patientes. La metformine reste le premier choix dans cette indication, mais les molécules plus récentes semblent également prometteuses : une petite étude de 2020 conduite chez 5 patientes souffrant du syndrome HAIR-AN a montré que l'utilisation de liraglutide (analogue du GLP-1) est capable d'augmenter la fréquence des cycles menstruels (passant d'une

moyenne de 6 par an à 10 par an) et de diminuer l'hyperandrogénie de 40 %, alors même que les patientes n'avaient pas perdu beaucoup de poids (3,5 kg) pendant le traitement (23).

Quand elles sont bien suivies, les mesures décrites ci-dessus permettent donc, généralement, une amélioration des symptômes de virilisation. Il peut, cependant, s'avérer nécessaire d'y ajouter des traitements hormonaux à visée anti-androgénique. Ces molécules ne peuvent être utilisées qu'en l'absence de désir de grossesse. La première ligne de traitement du SOMPK reste l'utilisation d'une pilule contraceptive combinant un œstrogène et un progestatif. Certaines de ces pilules combinent l'éthinylestradiol (EE) à un progestatif possédant des propriétés anti-androgéniques (par exemple, la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone) ce qui peut s'avérer intéressant. Cependant, ces pilules sont également associées à un plus haut risque de développer des complications thromboemboliques et ne sont donc pas recommandées chez les patientes qui ont un risque thromboembolique majoré, notamment les patientes obèses (ce qui est habituel dans le syndrome HAIR-AN) (24). Il sera donc souvent nécessaire de recourir à un progestatif anti-androgénique seul pour éviter d'accroître le risque thromboembolique (drospirénone seule 4 mg/jour ou acétate de cyprotérone seule). Dans certains cas, l'utilisation d'une pilule de deuxième génération associant préférentiellement une faible dose d'EE (20 mcg) au lévonorgestrel pourra être considérée car souvent efficace et évitant le recours à une troisième ou quatrième génération plus thrombogène. En cas de non-efficacité de cette pilule contraceptive seule, on pourra y ajouter une molécule anti-androgénique : la spironolactone (100 à 200 mg par jour), voire de l'acétate de cyprotérone. Cette dernière molécule est associée à une augmentation de risque de méningiome et devra donc être prescrite avec prudence, avec éviction des hauts dosages (préférer l'utilisation de 25 mg/jour maximum, 3 semaines/4) et éviction d'une utilisation prolongée (au-delà de 5 ans). La prise en charge de cette pathologie HAIR-AN est complexe et nécessite l'avis d'experts.

L'effet des traitements hormonaux sus-métabolisés sur le hirsutisme est assez lent, c'est pourquoi il est recommandé de prévenir les patientes et d'attendre au moins 6 mois avant d'augmenter la dose d'un traitement ou d'instaurer une nouvelle thérapeutique (14). Notons qu'en l'absence d'hyperplasie congénitale des surrénales, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement chronique freinateur par la dexaméthasone. D'une part, ce traitement augmente la

prise pondérale, ce qui aggravera la pathologie, et d'autre part, ses nombreux effets indésirables doivent être redoutés (hypertension artérielle, aggravation de l'insulinorésistance, morphotype cushingoïde, vergetures pourpres, augmentation du risque infectieux et déminéralisation osseuse) (14).

Enfin, grâce à son efficacité, l'épilation au laser fait également partie des possibilités thérapeutiques à proposer aux patientes, bien que cette méthode ait un certain coût et ne soit actuellement pas remboursée dans la plupart des pays.

CONCLUSION

Le syndrome HAIR-AN est une forme extrême du SOMPK dont le diagnostic repose sur la présence de la triade symptomatique suivante : un hirsutisme, une résistance à l'insuline et un acanthosis nigricans. Déjà souvent évoquée dans l'étiologie du SOMPK, la résistance à l'insuline semble être la pierre angulaire de ce syndrome. La pathologie apparaît généralement peu de temps après la puberté et s'intensifie au cours du temps. Il est nécessaire de prendre en charge rapidement ces patientes afin d'éviter les conséquences potentiellement graves de ce syndrome à court, moyen et long termes : dépression due à une mauvaise image de soi; troubles de la fertilité; obésité morbide et diabète de type 2 pouvant conduire à de graves accidents cardio-vasculaires, mais aussi à une augmentation du risque de cancer.

Le traitement repose sur la perte de poids, les molécules insulino-sensibilisatrices et les traitements hormonaux à visée anti-androgénique. L'avènement de la chirurgie bariatrique représente une grande évolution dans la prise en charge des patientes présentant un syndrome HAIR-AN puisqu'elle permet une perte de poids importante généralement associée à une normalisation de la résistance à l'insuline et de ses conséquences, dont l'hyperandrogénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brichant G, Potorac I, Petignot S, et al. Le syndrome des ovaires micropolykystiques : l'avantage d'une prise en charge multidisciplinaire *Rev Med Liege* 2020;**75**:604-12.
2. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;**21**:1440-7.
3. Teede H, Misso M, Costello M, et al. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Melbourne. 2018. Available in: https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf.

4. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983;**147**:90-101.
5. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep* 2020;**13**:e231749..
6. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**:E628-37.
7. Agrawal K, Mathur R, Purwar N, et al. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (hair-an) syndrome reflects adipose tissue dysfunction («adiposopathy» or «sick fat») in asian indian girls. *Dermatology* 2021;**237**:797-805.
8. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of pcos as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016;**37**:467-520.
9. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;**122**:42-52.
10. Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol* 2002;**19**:12-4.
11. Itthipanichpong Y, Damkerngsuntorn W, Tangkijngamvong N, et al. Skin manifestations after bariatric surgery. *BMC Dermatol* 2020;**20**:21.
12. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;**17**:685-703.
13. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *ScientificWorldJournal* 2004;**4**:507-11.
14. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;**103**:1233-57.
15. Jha S, Turcu AF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia: what do endocrinologists need to know? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;**50**:151-65.
16. 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**:2634-43.
17. Pi-Sunyer X. The look AHEAD trial: a review and discussion of its outcomes. *Curr Nutr Rep* 2014;**3**:387-91.
18. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;**36**:105-11.
19. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;**164**:53-60.
20. Christ JP, Falcone T. Bariatric surgery improves hyperandrogenism, menstrual irregularities, and metabolic dysfunction among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obes Surg* 2018;**28**:2171-7.
21. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2005;**1**:77-80.
22. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:6364-9.
23. Livadas S, Androulakis I, Angelopoulos N, et al. Liraglutide administration improves hormonal/metabolic profile and reproductive features in women with HAIR-AN syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2020;**2020**:19-0150..
24. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;**343**:d6423.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Mawet M, Service de Gynécologie, CHU Liège, Belgique.
Email : mariemawet@hotmail.com