

QUAND PROPOSER UNE GONAECTOMIE CHEZ LES PATIENTES PRÉSENTANT UNE INSENSIBILITÉ COMPLÈTE AUX ANDROGÈNES ?

VEREecken T (1), PARENT AS (2), VAN LINTHOUT C (3), LATERRE M (4), FUDVOYE J (2), NECHIFOR V (5), DEMARCHE M (6), PINTIAUX A (3)

RÉSUMÉ : L'insensibilité aux androgènes est l'étiologie principale des troubles du développement sexuel chez des patientes 46 XY. Elle est due à des mutations du gène AR qui code pour le récepteur des androgènes. Le mode de transmission est lié à l'X et les mutations sont le plus souvent héritées. Il en résulte une absence d'action des androgènes sur leurs récepteurs entraînant la présence d'organes génitaux externes féminins chez des patientes 46 XY, de testicules normalement développés en position abdominale ou inguinale et en l'absence d'organes génitaux internes féminins due à la sécrétion d'hormone anti-müllérienne par les gonades masculines.

La gonadectomie était auparavant effectuée en période pré-pubertaire en raison du risque suspecté de développement de néoplasie maligne. Des données récentes suggèrent la possibilité de postposer cette intervention après le développement pubertaire. Le risque de transformation maligne pré-pubertaire des gonades est faible, et différer la gonadectomie permet un développement pubertaire naturel grâce à l'aromatization périphérique de la testostérone en œstradiol. Ce délai permet d'impliquer activement la patiente dans la prise en charge de sa pathologie. Après la gonadectomie, un traitement hormonal substitutif par œstrogènes est indiqué pour prévenir les complications dues à l'hypogonadisme telles que l'ostéoporose, les maladies cardio-vasculaires et la réduction de l'espérance de vie.

MOTS-CLÉS : *Troubles du développement sexuel - Insensibilité aux androgènes - Gonadectomie - Tumeur germinale - Traitement hormonal substitutif*

TIMING OF GONAECTOMY IN PATIENTS WITH COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

SUMMARY : Complete androgen insensitivity syndrome is the most frequent cause of disorder of sexual development in 46 XY patients. It is caused by mutations of the AR gene coding for the androgen receptor. Transmission is X-linked and mutations are most of the time inherited. It leads to a complete lack of response to androgen resulting in the presence of female external genitalia in 46 XY patients, normal but undescended testes and lack of female internal genitalia due to the secretion of anti-Müllerian hormone by male gonads.

Traditionally, gonadectomy was proposed before puberty to decrease the risk of gonadal malignancy. However, more recent studies underlined the benefits of postponing gonadectomy until after pubertal development. Benefits of deferred gonadectomy are spontaneous pubertal development through peripheral aromatization of testosterone into oestrogens and the chance for the patient to have an active role in the decision-making process. After gonadectomy, hormone replacement therapy is required in order to prevent complications due to hypogonadism such as osteoporosis, cardiovascular diseases and a reduction of life expectancy.

KEYWORDS : *Disorders of sexual development - Androgen insensitivity syndrome - Gonadectomy - Germinal tumor - Hormone replacement therapy*

INTRODUCTION

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (SICA) est l'étiologie la plus fréquente des désordres du développement sexuel (1). Ce syndrome est causé par des mutations inactivatrices du récepteur des androgènes dont la transmission est récessive et liée au chromosome sexuel X dans la majorité des cas ou surviennent plus rarement *de novo*. Ces mutations du récepteur des androgènes entraînent l'absence

d'action de ces derniers. Le diagnostic est posé chez des patientes de caryotype 46 XY présentant des organes génitaux externes féminins, une absence des structures dérivées des canaux de Müller et une présence de testicules normalement développés mais non descendus (2). Auparavant, la gonadectomie pré-pubertaire était assez systématique en raison du risque accru de développement d'une tumeur testiculaire maligne. Ces patientes devaient donc bénéficier d'un traitement hormonal substitutif afin d'induire la puberté. Dès lors, plusieurs études actuelles recommandent de postposer la gonadectomie après la puberté chez les patientes présentant un SICA (3, 4). Cet article résume la présentation et l'approche diagnostique du syndrome d'insensibilité complète aux androgènes et explore les bénéfices d'une gonadectomie retardée.

1. LES DÉSORDRES DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL

Les désordres du développement sexuel (Disorders of Sex Development ou DSD) chez des patientes présentant un génotype 46 XY sont un groupe hétérogène de pathologies. Les

(1) Assistant en Médecine générale.

(2) Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Service de Gynécologie-obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(4) Service de Génétique, CHU Liège, Belgique.

(5) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

(6) Service de Chirurgie générale, CHU Liège, Belgique.

patientes 46 XY présentant un DSD ont une virilisation variable des organes génitaux externes et un développement variable des structures Müllériennes (l'utérus, les trompes de Fallope et la partie haute du vagin) et Wolfiennes (les épидидymes, les canaux déférents et les vésicules séminales) La prévalence et l'incidence des différentes étiologies de DSD restent encore incomplètement documentées (5).

Les DSD chez des patientes 46 XY forment trois catégories définies par le mécanisme causal : un défaut de la production d'androgènes tels que la testostérone ou la dihydrotestostérone (DHT) (par exemple : déficit en 17 α -hydroxylase, déficit en 5 α -réductase de type 2, déficit en «Steroidogenic Acute Regulatory protein» (StAR),...), un défaut d'action des androgènes (syndrome d'insensibilité aux androgènes complet ou partiel) ou une dysgénésie gonadique (5). La prise en charge de ces patientes doit être multidisciplinaire et les traitements proposés sont individualisés.

1.1. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de DSD peut être suspecté en période prénatale, en période néonatale, dans l'enfance, durant l'adolescence ou encore à l'âge adulte (6). Des examens complémentaires seront également requis comme des dosages hormonaux, des imageries (échographie et imagerie par résonance magnétique (IRM) principalement) et des tests génétiques. La description précise de ceux-ci ne rentre pas dans l'objectif de ce travail et ne sera pas détaillée.

In utero, le diagnostic peut être suspecté lors d'une discordance entre le sexe chromosomique fœtal et l'aspect échographique des organes génitaux externes fœtaux ou en présence d'antécédents familiaux de DSD (7). En effet, en Belgique, le NIPT (Non-Invasive Prenatal Test) est remboursé par l'INAMI depuis 2017 chez les femmes enceintes à partir de 12 semaines d'aménorrhée. Celui-ci permet notamment d'identifier le sexe fœtal avec une sensibilité entre 98 et 99 % et d'exclure les trisomies 13, 18 et 21 sur le sang maternel (5).

En période néonatale, un DSD est suspecté lors de la découverte d'une anomalie de développement des organes génitaux externes (6). Un bilan sanguin hormonal avec dosage de la testostérone, la DHT, l'hormone anti-Müllérienne (AMH) et les gonadotrophines hypophysaires LH et FSH («Luteinizing Hormone» et «Follicle Stimulating Hormone») doit être réalisé au cours des premiers jours de vie (si possible avant 36 heures de vie) (7). Une échographie pelvienne permet de visualiser les organes

génitaux internes, en particulier, la présence ou l'absence de structures dérivant des canaux de Müller. Les différents résultats hormonaux, d'imagerie et de génétique obtenus (caryotype et panel de gènes impliqués dans les DSD) permettront de faire le diagnostic différentiel entre les différentes étiologies de 46 XY DSD (5).

Comme les étiologies de DSD chez une patiente 46 XY sont nombreuses, nous nous concentrerons ici sur l'étiologie qui représente environ la moitié des 46 XY DSD : l'insensibilité aux androgènes. Celle-ci peut être divisée en insensibilité partielle ou complète aux androgènes. Seule l'insensibilité complète aux androgènes sera discutée ci-dessous.

2. SYNDROME D'INSENSIBILITÉ COMPLÈTE AUX ANDROGÈNES

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (SICA) est une anomalie du développement sexuel dû, chez 95 % des patientes, à des mutations du gène AR localisé sur le chromosome X codant pour le récepteur des androgènes. Parmi celles-ci, 70 % sont des mutations héréditaires liées à l'X et 30 % sont des mutations *de novo*. L'incidence est estimée entre 1/20.000 et 1/99.000 naissances vivantes de patients XY (8, 9).

Lors de la 7^{ème} semaine de gestation, sous l'influence du gène SRY situé sur le chromosome Y, les gonades indifférenciées se développent et deviennent des testicules. La virilisation des organes génitaux se déroule entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine de gestation et est liée à l'action des androgènes sur leur récepteur au niveau des tissus cibles (9). La testostérone est responsable du développement des épидидymes, des canaux déférents et des vésicules séminales à partir des canaux de Wolff. La DHT, produite par la conversion périphérique de la testostérone, est, quant à elle, responsable du développement de la prostate, du scrotum ainsi que du pénis. L'action des androgènes est rendue impossible par le déficit d'action dû aux mutations de leur récepteur. De plus, puisque les testicules sont développés normalement, ils sécrètent l'AMH dont l'action va entraîner la régression des canaux de Müller, ce qui empêche l'évolution des organes génitaux internes féminins (10).

2.1. PRÉSENTATION CLINIQUE

L'insensibilité complète aux androgènes (SICA) est caractérisée par la présence d'organes génitaux externes féminins et du développement normal en position abdominale, inguinale ou intra-labiale des testicules chez une patiente de caryotype 46 XY (7,9). Les organes

génétaux internes féminins sont absents. Ceci entraîne donc une absence d'utérus, de trompes de Fallope ainsi que du vagin proximal (2). La partie distale du vagin ne dépend pas de l'AMH et sera donc présente, mais plus courte que la normale et sera borgne (11). Afin de confirmer l'absence d'organes Müllériens et de confirmer la position abdominale des testicules, un examen par imagerie non irradiante comme l'échographie pelvienne ou l'IRM est indiqué (9). Chez un enfant féminin, le mode de révélation d'un SICA peut être une hernie inguinale avec, lors de l'opération, la visualisation d'une gonade correspondant à un testicule. La présence d'une gonade dans le sac herniaire après l'âge de 12 à 18 mois est particulièrement interpellante (12). Enfin, le diagnostic doit être évoqué à la puberté lorsqu'on rencontre une aménorrhée primaire chez des patientes avec un développement mammaire normal et une pilosité axillaire et pubienne réduite ou absente (13).

2.2. GONADECTOMIE

Il y a quelques années, la gonadectomie était encore indiquée lors du diagnostic en raison du risque de cancer germinale augmenté chez les patientes atteintes de SICA (9).

D'un point de vue histologique, les tumeurs germinales invasives rencontrées dans des cas d'insensibilité aux androgènes sont des tumeurs germinales de type II. Ce type de tumeurs inclut les séminomes testiculaires, les dysgerminomes ovariens ainsi que les tumeurs non séminomateuses (14). Dans le cas des insensibilités complètes aux androgènes, nous nous intéresserons donc seulement aux tumeurs testiculaires. Les précurseurs de ces tumeurs invasives testiculaires sont, selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, des néoplasies germinales *in situ* (15). D'un point de vue génétique, le risque de néoplasie testiculaire germinale est augmenté seulement chez les patientes présentant un chromosome Y. La présence du locus du gonadoblastome sur le chromosome Y, près de Yp, a été longtemps impliquée dans la pathogenèse de ces tumeurs. La protéine spécifique testiculaire (TSPY), codée par une région de ce gène, a été proposée comme gène principal de la pathogenèse. Le mécanisme reliant cette protéine aux tumeurs germinales invasives n'est pas encore entièrement connu car cette protéine joue un rôle dans la division mitotique des cellules germinales, mais il semblerait que, chez les patientes DSD, celle-ci agisse comme un oncogène (16). L'incidence exacte des cancers germinaux testiculaires chez les patientes SICA est inconnue en raison du sous-diagnostic de la pathologie et des modifications historiques

de prise en charge, notamment par rapport à l'âge conseillé pour la gonadectomie. Certaines données de la littérature estiment la prévalence de tumeurs gonadiques chez les patientes SICA à 0,8 % avant la puberté (17). La première étude à grande échelle qui a analysé le risque de tumeur germinale maligne chez les patientes présentant une insensibilité aux androgènes date de 1991 et comprenait 43 patientes avec une insensibilité aux androgènes, dont 40 SICA avec un âge moyen de gonadectomie de 27 ans (14 à 83 ans). Cette première large étude conclut que 9 % des patientes présentaient une tumeur testiculaire germinale invasive (18). Des études plus récentes évaluent, cependant, la prévalence de ces tumeurs à moins d'un pour cent chez les patientes SICA (17). D'après d'autres études, le risque de progression maligne augmente avec l'âge, mais reste très bas en pré-pubertaire (19). Certaines études ont également analysé les tumeurs présentes chez des patientes SICA après leur puberté, il s'agissait de néoplasies germinales *in situ* ou de pré-néoplasies germinales *in situ*, c'est-à-dire des néoplasies non invasives des cellules germinales avec une faible probabilité de devenir une lésion invasive (20, 21). Cet argument renforce le bénéfice de postposer la gonadectomie après la puberté, étant donné le risque minime de cancer germinale et le bénéfice d'une puberté naturelle chez ces patientes.

Depuis quelques années, différentes études ont comparé le risque de cancer des cellules germinales primordiales et le bénéfice du report de la gonadectomie après la puberté afin de permettre un développement pubertaire spontané (développement mammaire et acquisition d'une masse osseuse optimale) dû à l'aromatization périphérique en œstradiol de la testostérone produite par les testicules (4). Ces études proposent de postposer la gonadectomie après la puberté étant donné le faible risque de transformation maligne pré-pubertaire (4, 22).

D'autres études ont, quant à elles, analysé les tumeurs présentes chez des patientes SICA après, et non avant leur puberté; il s'agissait de néoplasies germinales *in situ* ou de pré-néoplasies germinales *in situ* c'est-à-dire des néoplasies non invasives des cellules germinales avec une faible probabilité de devenir une lésion invasive (20, 21, 23). Les résultats de ces différentes études concordant, les auteurs ont conclu que la gonadectomie peut être postposée après la puberté (24-26).

Les différentes études ne donnent cependant pas de recommandations sur l'âge exact de la gonadectomie. Le délai de la gonadectomie en période post-pubertaire permet également

l'implication de la patiente dans la décision de gonadectomie.

Pour les patientes décidant de différer la gonadectomie, une surveillance annuelle des gonades est conseillée. Néanmoins, cette surveillance est peu fiable (testicules le plus souvent non palpables, marqueurs tumoraux non spécifiques, examens échographiques et IRM peu performants dans la détection de modifications pré-invasives) (25-27). La littérature récente propose un screening génétique. En effet, certaines surexpressions de micro-ARN, comme le miR371-3 et miR-302/367, ont été associées à des formes précurseurs et invasives de tumeurs germinales. Ces marqueurs pourraient jouer un rôle dans le diagnostic et le suivi de ces tumeurs invasives. Cependant, ils ne sont pas suffisamment sécrétés par les tumeurs *in situ* pour faciliter un diagnostic précoce de ces lésions (28). D'autres tests de screening dosant les micro-ARN ou des polymorphismes nucléotidiques (SNP) sont en cours d'évaluation (29).

Un autre point en faveur du report de la gonadectomie est le maintien d'une densité osseuse satisfaisante. C'est essentiellement après aromatisation des androgènes en œstrogènes que les androgènes agissent sur l'os via les récepteurs des œstrogènes. Néanmoins un rôle direct via le récepteur des androgènes est décrit. Les densités osseuses lombaires et fémorales ont été comparées chez 43 patientes SICA avant et après gonadectomie par Bertelloni et coll. (30). Leur étude observe des densités osseuses chez les patientes SICA avant gonadectomie dans les normes ou légèrement plus basses que la moyenne, avec des T-scores cependant supérieurs à -2,5 déviation standard contrairement à d'autres séries qui rapportaient des valeurs d'ostéoporose (30). Après gonadectomie, les T-scores sont fortement diminués, surtout en région lombaire. La conservation des gonades est donc bénéfique dans le maintien de la densité osseuse. En effet la supplémentation par œstrogènes, bien qu'incontournable, ne semble pas toujours apporter le même niveau de protection osseuse. Afin de maintenir une densité osseuse satisfaisante, il faut également veiller à un bon apport de calcium et de vitamine D.

2.3. TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Lorsque la gonadectomie a lieu en période pré-pubertaire, le but du traitement hormonal substitutif est de mimer les variations hormonales physiologiques survenant au moment de la puberté afin d'induire le développement des caractères sexuels secondaires et d'obtenir un pic de masse osseuse de qualité. Les données

concernant la façon la plus adéquate d'induire la puberté chez ces patientes restent limitées. Le traitement est initié avec des doses faibles d'œstrogènes administrées par voie orale ou transdermique. Ces doses seront ensuite augmentées progressivement pour atteindre une posologie adulte. Les préparations à base de 17 bêta-œstradiol sont les plus largement utilisées. La voie transdermique est préférée pour éviter l'effet de premier passage hépatique. Une étude a comparé la densité osseuse des patientes SICA ayant bénéficié d'une gonadectomie avec un traitement hormonal substitutif oral ou transdermique. La densité osseuse au niveau lombaire était significativement plus importante dans le groupe sous traitement transdermique (31). Le risque thromboembolique n'est pas augmenté par la voie transdermique contrairement à la voie orale (5). Le choix de la patiente par rapport à la prise d'un traitement oral ou percutané doit, bien entendu, être pris en compte dans la décision thérapeutique. Étant donné l'absence d'utérus chez ces patientes, il n'y a pas lieu d'ajouter de progestatif après l'imprégnation initiale par les œstrogènes.

Lorsque la gonadectomie a lieu après la puberté, un traitement hormonal substitutif est nécessaire pour prévenir les symptômes associés au déficit en œstrogènes et ses conséquences à long terme (31).

CONCLUSION

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes est associé à un risque accru de tumeurs malignes germinales. Bien que l'incidence des tumeurs germinales en fonction de l'âge de la gonadectomie soit incomplètement documentée, il est admis que la gonadectomie post-pubertaire n'accroît pas le risque de développement de tumeur maligne germinale, tout en préservant le décours d'une puberté naturelle chez ces patientes. Un traitement hormonal substitutif par œstrogènes, de préférence administrés par voie transdermique, est nécessaire après la gonadectomie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46, XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;**101**:4532-40.
2. Gullía C, Baldassarra S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;**22**:3873-87.

3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;**91**:554-63.
4. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome-current recommendations and future directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;**29**:320-5.
5. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46 XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) throughout life. *Endocr Rev* 2019;**40**:1547-72.
6. Robin G, Catteau-Jonard S, Letombe B, et al. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux ; Elsevier ; 2019. p 15-29.
7. Massanyi EZ, Dicarolo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol* 2013;**9**:368-79.
8. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;**21**:305-10.
9. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al. Different clinical presentations and management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int J Environ Res Public Health* 2019;**16**:1268.
10. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;**9**:410.
11. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AD, et al. Androgen insensitivity syndrome: A review. *Arch Endocrinol Metab* 2018;**62**:227-35.
12. Hughes IA, Davies JD, Bunch TL, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012;**380**:1419-28.
13. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;**70**:173-87.
14. Oosterhuis J, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;**5**:210-22.
15. Moch H, Cubilla A, Humphrey P, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs - Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;**70**:93-105.
16. Lau Y. Gonadoblastoma, Testicular and prostate cancers, and the TSPY Gene. *Am J Hum Genet* 1999;**64**:921-7.
17. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006;**27**:468-84.
18. Rutgers J, Scully R. The Androgen Insensitivity Syndrome (testicular feminization). *Int J Gynecol Pathol* 1991;**10**:126-44.
19. Döhnert U, Wünsch L, Hiort O. Gonadectomy in complete androgen insensitivity syndrome: why and when? *Sex Dev* 2017;**11**:171-4.
20. Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod* 2017;**32**:2561-73.
21. Kaprova-Pleskacova J, Stoop H, Brüggewirth H, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology. *Mod Pathol* 2014;**27**:721-30.
22. Morris JM, & Mahesh VB. Further observations on the syndrome, «testicular feminization». *Am J Obstet Gynecol* 1963;**87**:731-48.
23. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:658-665.
24. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, et al. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol* 2006;**208**:518-27.
25. Nakhal R, Hall-Craggs M, Freeman A, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology* 2013;**268**:153-60.
26. Liu A, Shi H, Cai Z, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;**29**:1413-1419.
27. Kosti K, Athanasiadis L, Goulis D. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas* 2019;**127**:51-4.
28. Looijenga L, Gillis A, Stoop H, et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 2007;**30**:304-315.
29. Cools M, Looijenga L. Update on the pathophysiology and risk factors for the development of malignant testicular germ cell tumors in complete androgen insensitivity syndrome. *Sex Dev* 2017;**11**:175-181.
30. Bertelloni S, Meriggiola M, Dati E, et al. Bone mineral density in women living with complete androgen insensitivity syndrome and intact testes or removed gonads. *Sex Dev* 2017;**11**:182-9.
31. Gava G, Mancini I, Orsili I, et al. Bone mineral density, body composition and metabolic profiles in adult women with complete androgen insensitivity syndrome and removed gonads using oral or transdermal estrogens. *Eur J Endocrinol* 2019;**181**:711-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Vereecken T, Médecine générale, CHU Liège, Belgique.
Email : Thibaut.vereecken@student.uliege.be