

HIRSUTISME : ÉVALUATION ET TRAITEMENT

Ce document a été revu par le Comité d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité et approuvé par le Conseil et le Comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEUR PRINCIPAL

Paul Claman, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

MEMBRES DU COMITÉ D'ERI

Gillian R. Graves, MD, FRCSC (présidente), Halifax (N.-É.)

Jeremy V. Kredentser, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

Margaret A. Sagle, MD, FRCSC, Edmonton (Alb.)

Sean Tan, MD, FRCSC, Montréal (Qc)

Ian Tummon, MD, FRCSC, Boston (Mass)

REVUE CRITIQUE

Margo Fluker, MD, FRCSC, Vancouver (B.-C.)

Résumé

Objectifs : Examiner l'étiologie, l'évaluation et le traitement de l'hirsutisme.

Évaluation : Une enquête détaillée des antécédents médicaux et un examen médical poussé, ainsi que des épreuves de laboratoire spécifiques doivent confirmer le diagnostic et guider le traitement.

Traitement : Des interventions pharmacologiques peuvent enrayer la production des androgènes ovariens ou surrénaliens et bloquer les récepteurs androgéniques du follicule pileux. Des méthodes épilatoires et des changements des habitudes de vie peuvent améliorer ou accélérer la réponse thérapeutique.

Résultats attendus : Un traitement d'au moins six à neuf mois est nécessaire pour voir une amélioration de l'hirsutisme.

Preuves : La qualité de l'évidence rapportée dans cette directive clinique a été déterminée à partir des critères établis par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique.

Recommandations : L'hirsutisme peut être amélioré lentement, mais remarquablement, grâce à une approche thérapeutique à trois volets : l'épilation mécanique, la suppression de la production d'androgènes et le blocage des récepteurs androgéniques. Les changements des habitudes de vie, notamment la perte pondérale et l'exercice physique, permettent d'abaisser les concentrations sériques d'androgènes et améliorent l'estime de soi. La patiente devrait être informée des problèmes de santé et des conséquences médicales à long terme liés à l'hyperandrogénisme, particulièrement l'obésité, les menstruations irrégulières, l'anovulation, l'infécondité, l'hypertension provoquée par la grossesse, le diabète, l'hyperlipidémie, l'hypertension et les cardiopathies.

DÉFINITION

L'hirsutisme se définit comme une croissance pileuse excessive dans des régions du corps où se manifeste habituellement la maturité sexuelle masculine, à savoir, le visage, la poitrine, la ligne blanche, la région lombaire, les fesses et les cuisses antérieures. L'hirsutisme est le résultat de l'action des androgènes sur l'unité pilo-sébacée et est habituellement associé à l'acné et à la peau grasse. En plus d'être une source d'embarras social, l'hirsutisme peut également être le symptôme cutané d'une maladie affectant l'organisme entier.

La virilisation représente un degré extrême d'hirsutisme, qui peut comprendre une calvitie hippocratique, une voix grave, une augmentation de la masse musculaire et un agrandissement du clitoris. La virilisation est le symptôme d'une production élevée, et souvent rapide, d'androgènes, une indication de l'existence d'une tumeur sécrétant des androgènes.

ÉTIOLOGIE

HIRSUTISME HYPERANDROGÉNIQUE

L'hirsutisme est généralement le résultat d'une trop forte production d'androgènes par les ovaires et les glandes surrénales.¹ Des concentrations élevées de DHEA-S sont pratiquement toujours d'origine surrénalienne, alors que des concentrations élevées de testostérone peuvent avoir une origine ovarienne ou surrénalienne.² Quelle qu'en soit l'étiologie, les femmes manifestant

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

un hyperandrogénisme souffrent souvent de règles irrégulières, d'anovulation, d'infécondité et présentent un risque d'hyperplasie ou de néoplasie de l'endomètre.

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Le syndrome des ovaires polykystiques est la cause la plus fréquente de l'hirsutisme.³ Bien qu'on ait donné plusieurs définitions différentes de l'ovaire polykystique, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le mieux défini comme un hyperandrogénisme accompagné de règles irrégulières en l'absence d'autres causes connues.⁴ Il est souvent associé à un ratio élevé LH : FSH de 2:1 à 3:1, et/ou l'obésité.⁵ Au cours des dernières années, on a également pu montrer que cet état d'hyperandrogénisme pouvait provenir d'une hyperinsulinémie menant à la production ovarienne d'androgènes.⁶⁻¹⁰ Le syndrome HAIR-AN est une variante grave du SOPK, qui se caractérise par l'hyperandrogénisme, l'insulino-résistance et l'*acanthosis nigricans* (AN).^{7,8} L'acné, l'hirsutisme et les règles irrégulières apparaissent fréquemment à l'époque des premières règles et sont souvent maîtrisés par l'usage de contraceptifs oraux (CO) au cours de l'adolescence. Plus tard, si on suspend la prise des CO, les symptômes cliniques de l'excès d'androgènes peuvent réapparaître de façon spectaculaire.

Les femmes qui en sont affectées ont un risque particulièrement important d'hypertension, d'hyperlipidémie, de diabète et, peut-être, de maladie coronarienne.¹¹

TUMEURS

Contrairement au SOPK, les rares tumeurs ovariennes ou surrénaliennes fonctionnent de manière autonome. Les concentrations de LH et de FSH sont souvent abaissées jusqu'à leur limite inférieure normale, voire même plus bas, alors que les taux d'androgènes circulants peuvent atteindre le double, ou plus, de leur limite supérieure normale. L'hirsutisme ou la virilisation apparaissent souvent de manière soudaine et intense.^{12,13}

APPARITION CHEZ L'ADULTE DE L'HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

L'apparition chez l'adulte de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), autre cause plutôt rare d'hirsutisme, est provoquée par un déficit partiel de l'enzyme 21-hydroxylase. L'HCS se produit surtout chez les Juives ashkénazes et chez d'autres femmes originaires d'Europe de l'Est.¹⁴ Son profil clinique est comparable à celui du SOPK. On ne procède pas régulièrement au dépistage de taux élevés de 17-hydroxy-progesterone,¹⁵ car cette affection n'est pas courante et son diagnostic précis ne modifie généralement pas le traitement.¹⁶

MÉDICAMENTS

L'hirsutisme peut apparaître à la suite de l'usage de médicaments tels que le danazol, les stéroïdes anabolisants améliorant la performance ou les préparations destinées à l'hormonothérapie substitutive contenant des androgènes, comme Climacteron®.¹⁷

HIRSUTISME IDIOPATHIQUE

L'hirsutisme qui se manifeste alors que les règles sont régulières et que les taux sériques d'androgènes sont normaux est connu sous le nom d'hirsutisme idiopathique. Il peut être dû à une sensibilité accrue de l'unité pilo-sébacée aux androgènes.¹⁸⁻²⁰ Une augmentation d'origine génétique de l'activité de la 5 α -réductase provoque une augmentation de la synthèse d'un androgène intracellulaire puissant, la dihydrotestostérone.¹⁸⁻²⁰ L'hirsutisme familial, qui affecte souvent les femmes d'origine méditerranéenne et indienne, en est un exemple typique.

EXPLORATION

Une enquête sur les antécédents médicaux et un examen médical sont essentiels à l'évaluation des femmes manifestant de l'hirsutisme. Le désagrément esthétique de l'hirsutisme constitue en soi une indication de traitement ; on peut s'appuyer sur des épreuves de laboratoire pour savoir s'il s'agit d'hirsutisme hyperandrogénique ou d'hirsutisme idiopathique et pour éliminer la possibilité d'un lien avec d'autres affections.

Une évaluation élémentaire de l'hirsutisme en laboratoire peut comprendre un dosage de la testostérone totale (pour écarter la possibilité de tumeurs) et du DHEA-S (pour établir la présence d'un hyperandrogénisme d'origine surrénalienne).² Un rapport LH : FSH plus grand que 2:1 peut se révéler utile bien qu'il ait une sensibilité limitée et qu'il ne fasse plus partie intégrante du diagnostic du SOPK.⁶ Il peut s'avérer avantageux pour les femmes qui souffrent du SOPK de faire un bilan lipidique à jeun, ainsi qu'un dosage du glucose et de l'insuline sérique à jeun. Un rapport insuline / glucose supérieur à 35 permet de supposer la présence d'une résistance à l'insuline.²¹

Des épreuves de freinage à la dexaméthasone, des techniques sophistiquées d'imagerie des ovaires ou des glandes surrénales et un cathétérisme par voie veineuse rétrograde des veines ovariennes et surrénales ont été utilisés avec des succès mitigés pour dépister la maladie de Cushing ou des tumeurs sécrétant des androgènes.

RECOMMANDATION :

1. Il est conseillé d'envoyer la patiente se faire évaluer par un spécialiste lorsqu'on est en présence : a) de virilisme ; b) de taux sériques de testostérone ou de DHEA-S supérieurs à deux fois leur limite supérieure normale ; ou c) de symptômes de la maladie de Cushing. (III-B)²²

TRAITEMENT

Après avoir écarté les autres causes traitables, la prise en charge la plus efficace de l'hirsutisme consiste habituellement à combiner des changements des habitudes de vie, l'épilation mécanique et des traitements médicaux. Ces derniers comportent la suppression de la production d'androgènes et le blocage

des récepteurs androgéniques. Étant donnée la durée de vie du poil adulte, la manifestation d'une repousse plus lente et plus fine des poils nécessite un traitement médical d'au moins six mois.²³ Une épilation concomitante par des moyens mécaniques peut accélérer ce processus.²⁴⁻²⁶ Bien qu'une destruction définitive des follicules pileux puisse être pratiquée par électrolyse ou laser, la croissance pileuse a tendance à reprendre après l'arrêt du traitement médical.²⁴⁻²⁶

MODIFICATIONS DES HABITUDES DE VIE

Les changements des habitudes de vie, comportant une alimentation saine, de l'exercice physique modéré quotidien et une perte de poids, constituent la pierre angulaire du traitement de la femme hirsute obèse. La perte pondérale abaisse les taux sériques d'insuline, la production ovarienne d'androgènes et la conversion de l'androstènedione en testostérone.^{5,27} La production de protéines porteuses des stéroïdes sexuels (PPSS) augmente, ce qui réduit encore les concentrations d'androgènes libres.²⁸

TRAITEMENTS MÉCANIQUES

Divers traitements mécaniques ou topiques peuvent être employés sans danger et avec efficacité (Tableau 1). Leur choix dépend plus de leur coût et de la tolérance de la patiente envers les divers schémas thérapeutiques que de leur efficacité.

La décoloration, le rasage et les épilations sont bon marché et sans douleur, mais, comme ils n'exercent aucun changement au niveau du poil ou du follicule sous-jacents, ils demeurent de nature entièrement cosmétique. Les techniques d'épilation par arrachage, à la cire, par électrolyse ou laser peuvent être plus inconfortables et coûter plus cher, mais elles permettent une réduction éventuelle de la repousse des poils, surtout si on les combine avec un traitement médical.²⁴⁻²⁶

TRAITEMENT MÉDICAL

SUPPRESSION DE LA PRODUCTION DES ANDROGÈNES

Le traitement de suppression est conçu dans le but de réduire la production d'androgènes, particulièrement par les ovaires. Il est surtout utile dans le traitement de l'hirsutisme hyperandrogénique, mais peut également jouer un rôle dans l'hirsutisme idiopathique.²⁰

TABLEAU 1		
TRAITEMENT MÉCANIQUE DE L'HIRSUTISME		
	Avantages	Inconvénients
Rasage	<ul style="list-style-type: none"> Bon marché et efficace 	<ul style="list-style-type: none"> Connotation masculine inacceptable pour la plupart des femmes Effet « barbe de plusieurs jours » au cours des premiers jours suivant le rasage
Décoloration	<ul style="list-style-type: none"> Particulièrement efficace pour la moustache et les pattes Crème à base d'H₂O₂ vendue partout 	<ul style="list-style-type: none"> Peut provoquer une grave irritation de la peau
Arrachage	<ul style="list-style-type: none"> Particulièrement indiqué pour l'épilation des poils longs du menton, de la poitrine ou des seins 	<ul style="list-style-type: none"> Peut mener à la folliculite et laisser une cicatrice Emploi non recommandé dans la zone périaréolaire du sein ou sur un nævus pigmentaire.
Épilation à la cire (arrachage en bloc)	<ul style="list-style-type: none"> Acceptée par de nombreuses femmes 	<ul style="list-style-type: none"> Peut produire des poils incarnés et la folliculite et laisser une cicatrice
Épilations chimiques	<ul style="list-style-type: none"> Offertes partout Adaptées pour une épilation intégrale 	<ul style="list-style-type: none"> Peut induire une irritation cutanée, surtout sur le visage
Électrolyse ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> Utile pour une épilation définitive 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite un technicien qualifié Douloureuse De nouvelles aiguilles doivent être employées pour chaque patiente pour éliminer le risque d'infection par le VIH ou l'hépatite. Coûte cher et prend du temps
Épilation au laser ^{25,26}	<ul style="list-style-type: none"> Offerte depuis peu 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite un technicien qualifié Coûte cher et prend du temps Peut ne pas être aussi définitive que l'électrolyse On dispose de peu de résultats de suivi à long terme

Contraceptifs oraux

La première étape d'un traitement suppressif met en jeu des CO dans le but d'inhiber la production de gonadotrophines et d'androgènes ovariens et d'augmenter la production hépatique de PPSS, faisant ainsi baisser les concentrations de testostérone libre (T).²⁹ On peut y adjoindre des antiandrogènes si la réponse clinique n'est pas optimale. Il existe également un CO (Diane[®]) qui contient un agent antiandrogénique, l'acétate de cyprotérone, comme composante progestative. Diane[®] assure à la fois la suppression de la production ovarienne des androgènes et le blocage des récepteur d'androgène.³⁰

Glucocorticoïdes

Bien que les glucocorticoïdes puissent servir à inhiber la production d'androgènes surrénaliens, les agents bloquant les récepteurs androgéniques sont plus efficaces dans le traitement de l'hirsutisme, même s'il est dû à une hyperplasie congénitale tardive des surrénales.^{16,31}

Agonistes de la gonadolibérine (GnRH-A)

Les agonistes de la GnRH peuvent permettre à une ovariectomie médicale de traiter un hirsutisme réfractaire dû à un hyperandrogénisme ovarien.³² Cependant, les effets secondaires hypocœstrogéniques nécessitent généralement l'usage d'une pilule contraceptive orale ou un traitement additif aux œstrogènes/progestatifs.^{33,34} Bien qu'il soit efficace, ce traitement est complexe et cher.

Agents insulino-sensibilisants

La baisse des taux d'insuline sérique à l'aide d'agents tels que la metformine permet l'amélioration d'un certain nombre de paramètres cliniques chez des patientes présentant un SOPK, mais on n'a pas encore de preuves suffisantes sur l'efficacité de cette approche pour l'hirsutisme.³⁵

RECOMMANDATIONS :

2. Outre le traitement mécanique, on devrait offrir à toutes les patientes qui souffrent d'hirsutisme un traitement au moyen de contraceptifs oraux. (III-B)
3. On devrait y ajouter des androgènes dans des cas d'hirsutisme modéré ou sévère ou pour garantir une réponse optimale dans le cas d'un hirsutisme léger. (I-A)

ANTIANDROGÈNES

Les antiandrogènes empêchent les androgènes d'exercer leur activité au niveau des tissus cibles et sont particulièrement utiles contre l'hirsutisme idiopathique ou comme traitement d'appoint à une thérapie suppressive des androgènes.³⁶

Spironolactone

La spironolactone agit par compétition en occupant les récepteurs des androgènes des fibroblastes cutanés et produit une

inhibition limitée de la biosynthèse des androgènes des gonades et de la glande surrénale. Ce médicament peut être utilisé seul, à des doses quotidiennes de 100 à 200 mg³⁷ ou en combinaison avec un CO.³⁸ On observe une augmentation liée à la dose des règles irrégulières, mais l'administration concomitante d'un CO corrige ce problème. L'augmentation graduelle de la dose peut atténuer des effets secondaires tels que la diurèse passagère, la fatigue, les céphalées, les troubles gastriques et la sensibilité mammaire.³⁹ Il existe un risque théorique de féminisation d'un fœtus masculin si une grossesse survient en cours de traitement.

Acétate de cyprotérone

Ce puissant agent progestatif à longue durée d'action inhibe la libération de gonadotrophine et se lie de façon compétitive aux récepteurs androgéniques. Dans les cas d'hirsutisme léger, on peut très facilement utiliser le CO Diane[®] qui combat efficacement l'acné et l'hirsutisme pris seul ou en association avec 100 mg par jour de spironolactone.³⁰ Dans des cas d'hirsutisme plus graves, un schéma séquentiel inversé s'utilise depuis plusieurs années.⁴⁰ On a donné 100 mg par jour d'acétate de cyprotérone (ACP) au cours des jours 5 à 14 du cycle menstruel, combinés à 50 µg d'éthinylestradiol (EE) pendant les jours 5 à 24. En plus d'agir comme contraceptif, ce traitement permet, chez la plupart des patientes, une amélioration prononcée de l'acné dans les huit semaines et de l'hirsutisme dans un délai de six à neuf mois. Une poussée d'acné peut se manifester au cours des premières semaines du traitement. On peut observer des résultats élevés des épreuves de la fonction hépatique à des doses d'ACP de 100 mg. De faibles doses quotidiennes de 25 à 50 mg d'ACP, administrées au cours des dix premiers jours de n'importe quelle plaquette de CO à faible dose, ont une efficacité comparable à celle du schéma séquentiel inversé classique de 100 mg, mais n'en ont pas les effets secondaires et ne sont que rarement liées à une augmentation des enzymes hépatiques.²³ Ce protocole thérapeutique ne présente que peu d'effets secondaires et est aussi efficace que de nombreuses nouveautés médicamenteuses plus coûteuses utilisées dans le traitement de l'hirsutisme.⁴¹

RECOMMANDATION :

4. Tout protocole thérapeutique qui se sert d'ACP devrait être suspendu pendant au moins deux cycles menstruels avant toute tentative de conception dans le but d'éviter le risque de féminisation d'un fœtus masculin. (III-B)

Flutamide

Le flutamide est le premier antiandrogène non stéroïdien sur le marché qui soit exempt de toute autre activité hormonale. Des doses quotidiennes de 250 à 500 mg de flutamide, administrées seules ou avec un CO, semblent aussi efficaces, voire même plus efficaces, que le finastéride ou la combinaison de la spironolactone et d'un CO.^{42,43} L'hépatotoxicité est une complication rare,

mais elle exige une surveillance périodique par des épreuves de la fonction hépatique. Ses effets secondaires, son coût et le risque d'hépatotoxicité semblent plus faibles à une dose de 250 mg.⁴⁴

Finastéride

Une dose de 5 mg de finastéride bloque la 5 α -réductase, enzyme responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, et est utile dans le traitement de l'hirsutisme idiopathique.^{45,46} Bien qu'il ne soit pas plus efficace que la spironolactone, le flutamide,^{47,48} ou le CO Diane[®],⁴⁹ son profil d'effets secondaires très minimes peut se révéler avantageux.^{46,50} On ne devrait pas s'en servir chez la femme qui a des chances de tomber enceinte à cause de son important pouvoir tératogène.

RECOMMANDATIONS :

5. Les antiandrogènes gagnent à être utilisés en association avec des CO puisque ceux-ci préviennent la grossesse et cette combinaison est particulièrement efficace pour le traitement des femmes qui manifestent un hirsutisme modéré ou grave. (I-A)

6. Le traitement par les antiandrogènes doit être interrompu avant que la patiente n'arrête de prendre des mesures anti-conceptionnelles dans le but de prévenir toute féminisation d'un fœtus masculin. (III-B)

AUTRES IMPLICATIONS POUR LA SANTÉ

Les femmes qui souffrent d'hyperandrogénisme et de troubles menstruels ont intérêt à avoir régulièrement des saignements de sevrage aux progestatifs pour réduire le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer.⁵¹ Un CO à faible dose permet facilement d'obtenir ce résultat. Ces femmes peuvent également avoir besoin d'un traitement de déclenchement de l'ovulation pour faciliter la conception. Un saignement régulier de sevrage à la progestérone et des changements d'habitudes de vie⁵ peuvent réduire le risque à long terme de complications médicales liées à l'hyperandrogénisme, notamment les saignements menstruels abondants et irréguliers, l'hyperplasie endométriale, l'obésité, le diabète gestationnel, l'hypertension liée à la grossesse, l'hyperlipidémie, le diabète de la maturité, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires.⁵²⁻⁵⁴

RECOMMANDATION :

7. Tout médecin qui donne des conseils à une femme atteinte d'hirsutisme doit lui présenter les séquelles à long terme de l'hyperandrogénisme sur la santé, y compris les saignements utérins anormaux et l'hyperplasie endométriale, l'infécondité, la prééclampsie, le diabète et les maladies cardiaques. Les médecins qui soignent ces patientes doivent également aborder avec elles la question des changements d'habitudes de vie, telles que l'exercice

physique, les habitudes alimentaires saines et l'abandon du tabac. (III-B)

SOMMAIRE

L'exploration de l'hirsutisme nécessite une enquête sur les antécédents médicaux, un examen médical et un minimum d'épreuves de laboratoire. Des conseils pratiques, des changements d'habitudes de vie, une épilation mécanique et certains traitements médicaux particuliers peuvent améliorer l'estime de soi et l'état général de santé, en plus de réduire l'hirsutisme. Les problèmes de santé et les conséquences médicales à long terme liés à l'hyperandrogénisme comprennent l'obésité, les menstruations irrégulières, l'anovulation, l'infécondité, l'hypertension liée à la grossesse, le diabète, l'hyperlipidémie, l'hypertension et les cardiopathies.

J Obstet Gynaecol Can 2002;24(1):68-73.

RÉFÉRENCES

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecological endocrinology and infertility. 6th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 1999. p. 523-56.
2. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulphate: an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 1981;57:69-72.
3. Barth JB. Investigations in the assessment and management of patients with hirsutism. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 1997;10:187-92.
4. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. The Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge (MA): Blackwell Scientific Publ.; 1992. p.392.
5. Laredo S, Hannah ME, Casper R, Feig D, Leiter L, Rodgers CD. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: new approaches to management, including exercise. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001;23(4):306-12.
6. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual effect hypothesis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;84:613-7.
7. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. *Diabetes* 1985;34:101-4.
8. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:90-4.
9. Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:657-8.
10. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* 1997;18:774-800.
11. Corenblum B. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23(11):1075-80.
12. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med* 1994;331:980-4.
13. Derksen J, Nagesser SK, Menders AE, Haak HR, Van de Velde CJH. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968-71.
14. New MI, Speiser PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Rev* 1986;7:331-5.
15. Azziz R, Zacur A. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:577-82.
16. Spritzer P, Billaud L, Thalabard J-C, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay M-C, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(3):642-6.
17. Schriock EA, Schriock ED. Treatment of hirsutism. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:852-63.

18. Serafini PC, Lobo RA. Increased 5 α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:74-5.
19. Serafini PC, Ablan F, Lobo RA. 5 α -reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:349-55.
20. Lobo RA. Idiopathic hirsutism: fact or fiction. *Sem Reprod Endocrinol* 1986;4:179-83.
21. Legro RS, Finegood D, Dunai FA. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694.
22. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Periodic Health Exam. Ottawa: Canada Communication Group; 1994. p. xxxvii.
23. Claman P. Hirsutism in women: evaluation and treatment. *Hosp Med June* 1995;17:29.
24. Richards RN, Meharg GE. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:662-6.
25. Wheeland RG. Laser assisted hair removal. *Dermatol Clin* 1997;469-77.
26. Sommer S, Render C, Burd R, Sheehan-Dare R. Laser treatment for hirsutism: clinical response and patient tolerance. *Br J Dermatol* 1998;138:1009-14.
27. Huber-Buchol MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
28. Garner PR. The effect of body weight on menstrual function. *Curr Probl Obstet Gynecol* 1984;7:4-10.
29. Van Der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JHH. Effects of seven low dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception* 1990;41:345-9.
30. Kelestimur F, Sahin H. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1998;69:66-9.
31. Carmina E, Lobo RA. Peripheral androgen blockage versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991;78:845-9.
32. Carmina E, Lobo RA. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod* 1997;12:663-6.
33. Heiner JS, Greendale GA, Kawadami AK, Lapolt PS, Fisher M, Young D, et al. Comparison of a gonadotropin releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3412-8.
34. Acien P, Mauri M, Gutierrez M. Clinical and hormonal effects of the combination gonadotropin-releasing hormone agonist plus oral contraceptive pills containing ethinyloestradiol (EE) and cyproterone acetate (CPA) versus the EE-CPA pill alone on polycystic ovarian disease-related hyperandrogenisms. *Hum Reprod* 1997;12:423-9.
35. Monn-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:691-6.
36. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2559-63.
37. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:233-8.
38. Erenus M, Yucelten D, Gurbuz O, Durmusoglu F, Pekin S. Comparison of spironolactone-oral contraceptive versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1996;66:216-9.
39. Tremblay RR. Treatment of hirsutism with spironolactone. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:363-8.
40. Miller JA, Jacobs HS. Treatment of hirsutism and acne with cyproterone acetate. *Clin Endocrinol Metab* 1986;16:373-8.
41. Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999;71:122-8.
42. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994;61:281-5.
43. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1304-10.
44. Muderris II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur FA. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68:644-7.
45. Moghetti P, Castello R, Magnani CM, Tosi F, Negri C, Armanini D, et al. Clinical and hormonal effects of the 5-alpha reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1115-8.
46. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Farrini D, Ricci C. Effects of finasteride, a 5-alpha-reductase inhibitor on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:831-4.
47. Erenus M, Yucelten D, Durmusoglu F, Gurbuz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997;6:1000-3.
48. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999;71:445-51.
49. Sahin Y, Bayram F, Kelestimur F, Muderris I. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1998;21:348-52.
50. Castello R, Tosi F, Perrone F, Negri C, Muggeo M, Mighetti P. Outcome of long-term treatment with the 5-alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up. *Fertil Steril* 1996;66:734-40.
51. Coulam CB, Annegers JF, Krans JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403-6.
52. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovarian syndrome is an important risk factor for the development of pregnancy induced hypertension. *J Rep Med* 2000;45:991-4.
53. McKeigue P. Cardiovascular disease and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1996;10:263-79.
54. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57(3):505-13.