



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans le traitement
de l'hyperandrogénie féminine : étude préliminaire chez 37 patientes**

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2019 à 16h00
au Pôle Formation
Par Estelle BROUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Camille ROBIN

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

BROUX Estelle

LISTE DES ABREVIATIONS

17-OHP : 17-hydroxyprogestérone

A : Delta-4 Androstènedione

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone

ACP : Acétate de Cyprotérone

AGA : Alopécie Androgénique

AMH : Anti Müllerian Hormone

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BMI : Body Mass Index

CFA : Compte Folliculaire Antral

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COP : Contraception Oestro-Progestative

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHT : Dihydrotestostérone

DRSP : Drospirénone

EE : Ethinyl Estradiol

E2 : 17- β Estradiol

FSH : Follicle Stimulating Hormone

HA : Hyperandrogénie

HCS : Hyperplasie Congénitale des Surrénales

LH : Luteinizing Hormone

SDHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

SHBG : Sex-Hormone Binding Globulin

SLA : Spironolactone

SOPMK : Syndrome des Ovaires Polymicrokystiques

T : Testostérone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

USA : United States of America

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION	2
L'HYPERANDROGENIE FEMININE	2
MANIFESTATIONS CLINIQUES	5
ETIOLOGIES.....	8
EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	10
TRAITEMENTS.....	11
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	17
MATERIELS ET METHODES	18
POPULATION.....	18
THERAPEUTIQUE.....	19
ANALYSES STATISTIQUES.....	20
RESULTATS.....	21
POPULATION.....	21
EVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS	23
TOLERANCE DES TRAITEMENTS.....	27
CONTRACEPTION ASSOCIEE A LA SPIRONOLACTONE	28
DISCUSSION	30
CONCLUSION	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	41
ANNEXE	46

RESUME

CONTEXTE – L’hyperandrogénie (HA) est un motif fréquent de consultation en gynécologie endocrinienne. Elle se définit par l’ensemble des symptômes dû à une production excessive d’androgènes. Les principales manifestations de l’HA sont l’hirsutisme, l’acné et l’alopécie androgénique. L’acétate de cyprotérone (ACP) est actuellement le traitement anti-androgénique de première intention. Cependant, ce traitement étant controversé, la spironolactone (SLA) pourrait être une alternative efficace en relais de l’ACP dans le traitement de l’HA féminine.

METHODE – Il s’agit d’une étude rétrospective monocentrique menée entre décembre 2002 et janvier 2018 dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l’Hôpital Jeanne de Flandres au CHU de Lille. Les patientes présentant une HA clinique et ayant bénéficié d’un traitement par ACP puis par SLA ont été incluses. Au total, 37 patientes ont bénéficié d’une évaluation clinico-biologique avant traitement, puis sous ACP et sous SLA.

RESULTATS – Sur le plan clinique, la grande majorité des patientes était satisfaite du relais pas la SLA et n’a observé aucune différence entre les deux traitements. Sur le plan biologique, les taux de testostérone et de delta-4 androstènedione étaient significativement diminués sous ACP ($p = 0,005$ et $p = 0,008$) et sous SLA ($p = 0,006$ et $p = 0,005$) comparativement à l’absence de traitement. Il n’a pas été retrouvé de différences significatives lorsque l’on compare les taux sous ACP et sous SLA ($p = 0,674$ et $p = 0,893$). Aucune différence significative n’a été mise en évidence pour les taux plasmatiques des autres androgènes ainsi que pour la FSH, la LH et l’AMH. 87,5 % des patientes étaient indemnes d’effets secondaires et seulement deux patientes ont mentionné des troubles du cycle menstruel. Aucun effet secondaire grave n’a été détecté.

CONCLUSION – Les données recueillies montrent une efficacité clinique de la SLA en relais de l’ACP dans le traitement de l’HA. De plus, sur le plan biologique, les taux de testostérone et de delta-4 androstènedione sont significativement diminués sous SLA par rapport à l’absence de traitement et comparables à ceux obtenus lors du traitement par ACP. Cet anti-androgène apparaît donc comme une alternative efficace et bien tolérée, en relais de l’ACP chez des patientes présentant une HA. Dans tous les cas, l’association de mesures hygiéno-diététiques et cosmétiques à la prise en charge thérapeutique est nécessaire pour en améliorer les manifestations cliniques.

INTRODUCTION

L'hyperandrogénie féminine (HA) est un motif fréquent de consultation en gynécologie. Il s'agit d'un des troubles endocriniens les plus répandus, affectant 5 à 10 % des femmes en âge de procréer (1).

L'HYPERANDROGENIE FEMININE

L'HA est définie comme l'ensemble des symptômes dû à une production excessive d'androgènes. Sur le plan clinique, elle se manifeste par plusieurs symptômes : l'hirsutisme, souvent au premier plan, l'acné et/ou la séborrhée et une alopecie androgénique. On peut également retrouver des troubles du cycle menstruel. D'autres symptômes de virilisation plus rares peuvent exister tels qu'une raucité de la voix, une sudation importante, une hypertrophie du clitoris ou des grandes lèvres. La symptomatologie clinique dépend bien sûr de la cause de l'HA mais également de son moment d'apparition (vie intra-utérine, enfance, adolescence, âge adulte, ménopause) (2).

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes qui contrôlent le développement et le maintien des caractères sexuels chez les mammifères en se liant aux récepteurs des androgènes. Les principaux androgènes sécrétés chez les femmes adultes sont (**Tableau 1**) :

- La déhydroépiandrostérone sulfate (SDHEA)
- La déhydroépiandrostérone (DHEA)
- La delta-4 androstènedione (A)
- La testostérone (T)
- La dihydrotestostérone (DHT) (3).

Les deux seules hormones à activité androgénique directe sont la testostérone et la DHT en raison de leur capacité à se lier aux récepteurs nucléaires des androgènes. Les autres hormones seront transformées en DHT.

Chez la femme l'origine des androgènes est double avec :

- une synthèse et une sécrétion par l'ovaire et la surrénale à partir du cholestérol (45 %),
- une conversion périphérique par le foie et les tissus cibles (le muscle, tissus adipeux et cutané) des androgènes circulants peu actifs en métabolites puissants (55 %).

Les androgènes surrénaliens sont produits dans la zone réticulée du cortex surrénalien, sous

l'effet stimulant de l'ACTH (Adrénocorticotrope Hormone). Les androgènes ovariens prennent leur origine dans les cellules théco-interstitielles de l'ovaire sous l'effet de la LH (Luteinizing Hormone) (3). Enfin dans les tissus périphériques, les androgènes pénètrent dans les cellules pour y subir un métabolisme conduisant principalement à la DHT.

Les trois premières hormones sont des « prohormones » qui nécessitent la conversion en testostérone pour exprimer leurs effets androgènes. La testostérone est l'androgène biologiquement actif le plus important chez la femme. La production de la testostérone provient de l'ovaire (25%), de la surrénale (25%) et d'une conversion périphérique (50 %) (**Tableau 1**). La DHT est essentiellement un produit périphérique de conversion de la testostérone dans les tissus androgéno-sensibles et circule en faibles concentrations dans le sérum. Par ailleurs, dans les cellules cibles, c'est la DHT qui se lie principalement au récepteur des androgènes et assure la transmission du message.

Androgènes	Origine surrénalienne	Origine ovarienne	Conversion périphérique	Production quotidienne	Concentration sérique
SDHEA	100%	/	/	3,5-20 mg	3-12 µmol/L
DHEA	50%	20%	30%	6-8 mg	3-35 nmol/L
A	50%	50%	/	1,4-6,2 mg	2-8 nmol/L
T	25%	25%	50%	0,1-0,4 mg	0,6-2,5 nmol/L
DHT	/	/	100%	4,3-12,5 mg	0,02 ng/mL

Tableau 1 : Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées (3)

Les androgènes sont produits à partir du cholestérol après une étape de transformation en delta 5 prégnénone. Deux voies de stéroïdogénèse sont possibles (**Figure 1**) :

- la voie delta 5, voie préférentielle de la corticosurrénale conduit à la synthèse de la DHEA et SDHEA;
- la voie delta 4, voie préférentielle de l'ovaire, conduit successivement à la progestérone, à la 17-OHP (17 Hydroxy Progestérone) puis à la delta-4 androstènedione et la testostérone.

Le passage de la voie delta 5 à la voie delta 4 est possible à toutes les étapes de la stéroïdogénèse.

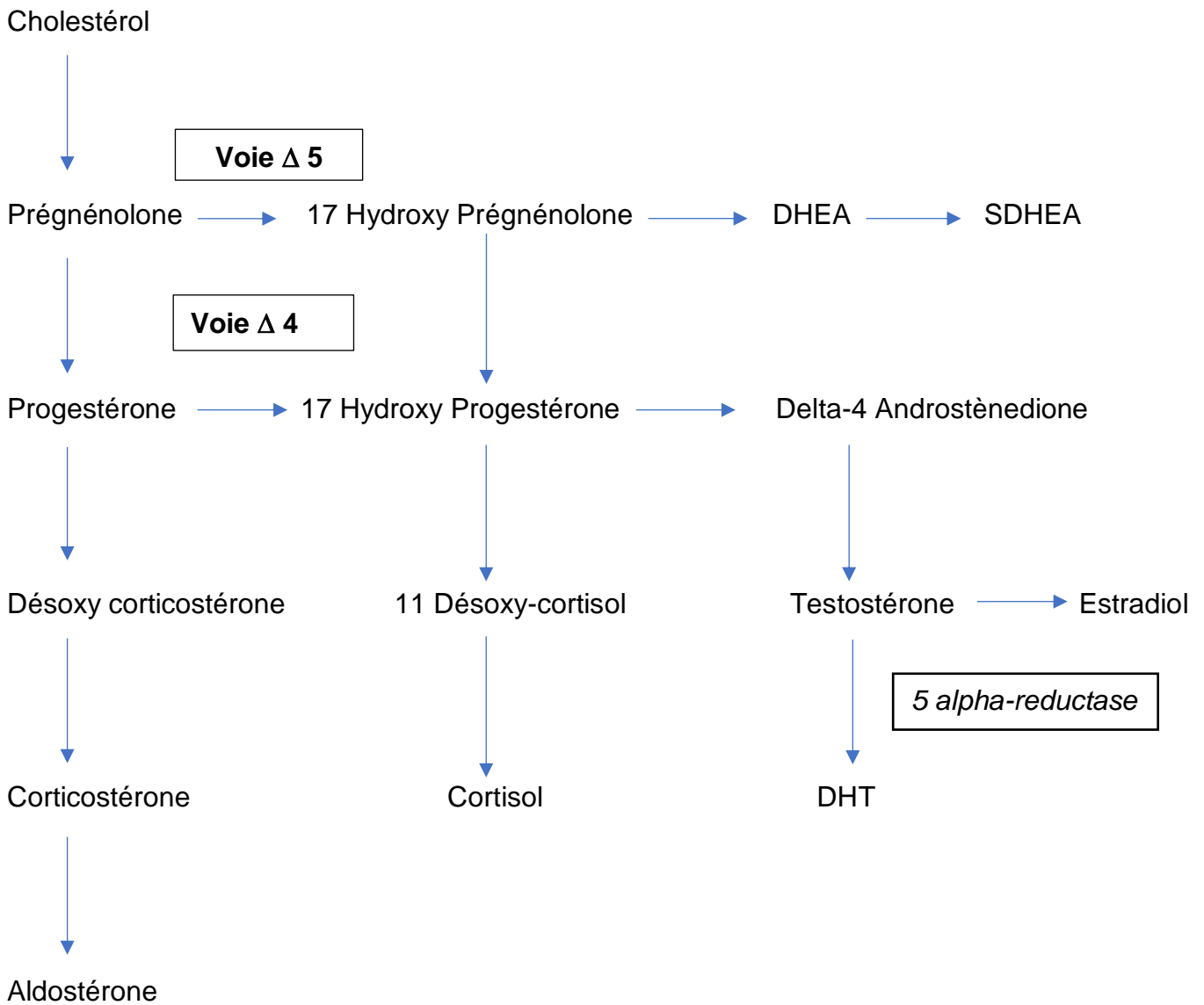


Figure 1 : Synthèse des androgènes (3)

La testostérone circule dans le sang périphérique de la femme sous forme :

- liée à la SHBG (Sex-Hormone Binding Globulin) (60 à 91 %),
- liée à l'albumine (7 à 38 %),
- ou non liée, libre (1 à 2 %).

La testostérone biologiquement active correspond à la fraction non liée (la testostérone libre) et à la fraction faiblement liée à l'albumine. Ces deux fractions sont capables de pénétrer dans les cellules. Le taux de SHBG est modifié sous l'influence de nombreux facteurs tels que l'obésité, la vieillesse, la prise d'androgènes.

Les tissus cibles des androgènes comme la peau sont capables soit d'utiliser la testostérone soit la DHT. Cette deuxième hormone est également un ligand du récepteur des androgènes avec cependant une affinité supérieure et donc une efficacité plus grande. La DHT est obtenue par réduction de la testostérone par la 5 alpha-réductase. Cette protéine existe sous la forme de deux iso enzymes la 5 alpha-réductase de type 1 et la 5 alpha-réductase de type 2. Au niveau de la peau pubienne et des zones pubertaires, cette enzyme est androgéno-dépendante. Ainsi chez l'homme et dans une moindre mesure chez la femme, l'activité 5 alpha-réductase s'élève à la puberté sous l'effet des androgènes. Chez la femme hirsute, on la trouve en quantité plus importante. Cette enzyme va donc moduler la réponse cutanée individuelle aux androgènes soit en l'atténuant soit au contraire en l'amplifiant. Par la suite, la DHT diffuse progressivement à travers la membrane plasmique et se fixe sur un récepteur nucléaire spécifique. Une fois le complexe hormone-récepteur activé il va être transféré vers le noyau où il va reconnaître ses éléments de réponse hormonaux et activer la transcription de gènes cibles. Tous ces paramètres sont influencés par des facteurs éthiques, génétiques et personnels. Au niveau du pubis et des aisselles, les follicules pilo-sébacés très sensibles aux androgènes sont le siège d'une pilosité dure et pigmentée, dès la puberté. Quand le taux d'androgènes plasmatiques augmente, d'autres zones moins androgéno-sensibles peuvent être concernées par cette pilosité.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'hirsutisme est la plus commune des manifestations de l'HA et 75 % des femmes avec une HA ont un hirsutisme (1). La prévalence de l'hirsutisme est environ de 10 % (2)(4). Dans une étude Nord-Américaine, sur 400 femmes en âge de procréer, elle est estimée à 5% dans la population de couleur blanche et 8% dans celle de couleur noire (5).

L'hirsutisme, chez la femme, est défini par le développement d'une pilosité dure et pigmentée dans des territoires masculins (lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, ligne blanche, creux inguinaux, face interne et postérieure des cuisses). Le score de Ferriman et Gallwey modifié (**Annexe 1**) évalue cette pilosité, cotée de 0 (pilosité inexistante) à 4 (pilosité importante ou diffuse), sur neuf zones du corps androgéno-dépendantes (2). Cependant, la pilosité ayant une expression variable selon les ethnies, le seuil de définition doit être établi en fonction de la population à laquelle il est appliqué. Dans la population caucasienne, un score de Ferriman et Gallwey supérieur ou égal à 6 signe l'hirsutisme (4).

L'hirsutisme ne doit pas être confondu avec l'hypertrichose qui correspond au développement d'une pilosité excessive dans des territoires où elle est normalement présente chez la femme et dont les causes et la prise en charge sont différentes.

Les androgènes libres circulants, principalement la testostérone et la DHT, vont en se fixant aux récepteurs cutanés favoriser le développement d'une pilosité plus épaisse, dense et pigmentée. C'est par ce phénomène qu'apparaît la pilosité normale de la femme dans les aires axillaires et pubiennes. L'hirsutisme, secondaire à une HA se manifeste cliniquement à partir d'un certain seuil biologique d'androgènes, variable selon les individus. L'expression clinique de l'HA est ainsi modulée par trois éléments. Le premier est le taux de testostérone biodisponible. Celui-ci dépend du taux de testostérone totale et du taux de SHBG qui capte avec une forte affinité la testostérone libre dans le sang. Le deuxième est la biosynthèse de la DHT à partir de la testostérone grâce à la 5 alpha-réductase en particulier au niveau cutané. Enfin, le dernier élément est l'affinité des récepteurs cutanés aux androgènes (2). Quand le taux d'androgènes plasmatiques augmente, d'autres zones moins androgéno-sensibles peuvent être concernées par cette pilosité (6). La sévérité de l'hirsutisme n'est pas corrélée au taux d'androgènes circulants, car la sensibilité du follicule pileux varie considérablement d'un individu à un autre (4).

L'acné peut se développer chez la femme adulte comme une manifestation d'HA même en l'absence d'hirsutisme. La topographie masculine de l'acné, menton, cou, thorax et son association avec un hirsutisme oriente vers une HA. L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé qui provoque des lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés), des lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules) et divers degrés de cicatrisation (7).

L'acné est très fréquente chez l'adolescente et peut persister à l'âge adulte avec une prévalence de 50,9 % chez les femmes âgées de 20 à 29 ans contre 26,3 % chez les femmes âgées de 40 à 49 ans (8). Quatre processus pathogènes conduisent à la formation de lésions

acnéiques: altération de la kératinisation folliculaire qui conduit à des comédons; augmentation de la production de sébum sous contrôle androgénique; colonisation folliculaire par *Propionibacterium acnes*; et des mécanismes inflammatoires complexes qui impliquent une immunité à la fois innée et acquise (9)(10)(11).

Les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels les androgènes exercent leur influence sur la glande sébacée n'ont pas encore été élucidés (12). Mais on sait que les androgènes jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'acné (13). Ils stimulent la production de sébum par les récepteurs aux androgènes au niveau des glandes sébacées et augmentent leur taille (7)(14). En effet, il existe des récepteurs aux androgènes au niveau de la couche basale des glandes sébacées et au niveau des kératinocytes de la gaine externe du follicule (15). De plus, la glande sébacée possède l'équipement enzymatique nécessaire à la production des androgènes localement à partir du SDHEA (12).

Il est difficile de savoir si l'acné est médiée par des androgènes sériques, des androgènes produits localement ou une combinaison des deux (12). Les androgènes circulants auraient un rôle permissif sur l'initiation et la promotion de l'acné mais il peut y avoir également un excès de la production locale d'androgènes ou une augmentation du nombre ou de la réceptivité des récepteurs aux androgènes, ce qui explique que de nombreuses patientes aient des taux d'androgènes circulants normaux.

L'HA peut également mener chez la femme à une chute de cheveux entraînant une alopécie androgénique (AGA). Celle-ci est classée parmi les alopécies acquises diffuses chroniques. L'alopécie androgénique est d'origine multifactorielle et sa physiopathologie est encore mal connue. Elle serait influencée par des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux (16). L'alopécie androgénique chez la femme peut être isolée ou associée à d'autres symptômes d'hyperandrogénie : acné et/ou hirsutisme.

L'AGA est la principale cause de chute de cheveux chez la femme et a un impact majeur sur la qualité de vie des patientes (16). La prévalence de l'alopécie chez la femme âgée de 20 à 29 ans est de 12% (17). Le diagnostic de l'AGA chez la femme est défini par un jeune âge, une raréfaction diffuse des cheveux au niveau frontal/pariétal avec maintien d'une bonne densité au niveau occipital, épargne de la ligne frontale de cheveux, et la présence de petits cheveux miniaturisés (18). La chute de cheveux débute entre 12 et 40 ans (18).

Bien que la chute de cheveux peut être diffuse chez la femme avec une AGA, le plus souvent les parties frontales et pariétales sont les zones où la chute est la plus importante ; et au niveau occipital il persiste une bonne densité de cheveux.

Dans les follicules pileux sensibles, la DHT se lie au récepteur des androgènes, et le complexe hormone-récepteur active les gènes responsables de la transformation progressive des follicules terminaux en follicules miniaturisés (16). La DHT contribue au raccourcissement de la phase de croissance du follicule pileux, causant leur miniaturisation jusqu'à leur disparition du cuir chevelu. De plus, les femmes avec une AGA ont des taux élevés de 5 alpha-réductase et plus de récepteurs aux androgènes dans les follicules pileux de la région frontale par rapport aux follicules pileux de la région occipitale (18)(19).

ETIOLOGIES

Les hyperandrogénies peuvent être d'origines différentes chez la femme (**Tableau 2**) : ovarienne, surrénalienne, iatrogène ou idiopathique. La fréquence des différentes causes d'hirsutisme ou d'hyperandrogénie clinique a été évaluée en 2012 dans une méta-analyse de cinq études publiées entre 2004 et 2008 (4). Le SOPMK (Syndrome des Ovaires Polymicrokystiques) est de loin la cause la plus fréquente (71 % des cas) suivi par l'HCS (Hyperplasie Congénitale des Surrénales) (3 à 10 %) puis l'hirsutisme idiopathique (10 %).

Origine ovarienne

Parmi les causes ovariennes on retrouve au premier plan le SOPMK. Il affecte une femme sur 15 dans le monde (20) et est en cause dans 71 % à 86 % des hirsutismes (6)(20). Il est donc environ 4 fois sur 5 la cause de l'HA. Viennent ensuite les tumeurs ovariennes virilisantes dans lesquelles les signes cliniques d'HA sont au premier plan, d'apparition récente, rapidement progressifs avec parfois des signes de virilisation. Enfin, de manière plus rare, l'HA peut être due à une tumeur ovarienne non germinale ou à une hyperthécose ovarienne.

Origine surrénalienne

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) sera importante à rechercher en cas de symptômes d'HA. Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente d'HCS. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive qui peut se présenter sous forme classique (déficit complet) ou sous forme non classique (déficit partiel). La forme la plus grave entraîne un désordre de différenciation sexuelle féminine avec virilisation importante des organes

génitaux externes et un syndrome de perte de sel. Cette forme ne pose pas de problèmes de diagnostic contrairement aux formes non classiques qui peuvent s'exprimer par différents symptômes et dont le diagnostic est plus tardif. La prévalence des formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase chez les patientes hirsutes est évaluée entre 1,5 et 4 % (1). De façon plus rare, l'HA peut être due à une tumeur surrénalienne virilisante ou à un syndrome de Cushing.

Origine iatrogène

Les classes thérapeutiques responsables d'une HA sont :

- les traitements androgéniques,
- les stéroïdes anabolisants,
- les progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone,
- les anticonvulsivants,
- les analogues de l'ACTH et la Métopirone® (2).

Hirsutisme idiopathique

Il correspond à 5 à 15 % des causes d'HA (1). Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Il se définit par la persistance de cycles menstruels réguliers et ovulatoires, un taux d'androgènes normal et une échographie sans anomalie (2).

Origine	Symptômes Cliniques	Critères Diagnostiques
SOPMK	Trouble du cycle HA clinique	Critères de Rotterdam, après élimination des diagnostics différentiels
Déficit en 21-hydroxylase (formes classiques et non classiques)	Trouble du cycle HA clinique	17-OHP > 5ng/ml
Tumeurs ovariennes ou surréaliennes	Virilisation rapide et récente	T > 1,5ng/ml Dosage SDHEA Imagerie
Iatrogène	HA clinique	Prise médicamenteuse
Idiopathique	Cycles réguliers HA clinique	Dosages d'androgènes normaux Pas d'ovaires polymicrokystiques à l'échographie

Tableau 2 : Étiologies des hyperandrogénies

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

L'interrogatoire et l'examen clinique réalisés de façon rigoureuse permettront d'orienter le diagnostic. Néanmoins certains examens sont nécessaires avant la mise en route d'un traitement : échographie pelvienne, dosage de la testostéronémie totale et de la 17-OHP. Ces examens permettront d'éliminer un SOPMK ou un déficit en 21-hydroxylase avant de conclure à un hirsutisme idiopathique.

Les prélèvements sanguins doivent être réalisés le matin idéalement en début de phase folliculaire (J2-J5) d'un cycle déclenché ou spontané, à distance d'au moins deux mois de tout traitement anti-androgénique, estroprogestatif ou corticoïdes. En première intention, on dose la testostéronémie totale plasmatique, par méthode radio-immunologique ou par spectrométrie de masse (21). Elle est théoriquement le reflet de la production ovarienne et/ou surrénalienne mais la sensibilité et la précision de ce dosage peuvent varier. Un taux supérieur à 1,5 ng/ml orientera vers une cause tumorale. La mesure de la testostérone biodisponible est inutile. On dose

également la 17-OHP ; un dosage supérieur à 5 ng/ml oriente vers un déficit en 21-hydroxylase.

En seconde intention, si le taux de testostérone est supérieur à deux fois la norme du laboratoire, le dosage du SDHEA permettra d'explorer la production surrénalienne d'androgènes et de rechercher une cause tumorale. Le dosage de la delta-4 androstènedione peut être un élément d'appréciation du fonctionnement du cortex surrénalien et ovarien. Enfin, il est possible de doser la SHBG afin d'évaluer la portion biodisponible de la testostérone.

En cas de troubles du cycle, un dosage de prolactine devra être demandé et chez les patientes suspectes d'un syndrome de Cushing, on pourra doser le cortisol libre urinaire.

TRAITEMENTS

Le premier traitement de l'hyperandrogénie est bien sûr le traitement étiologique comme par exemple le traitement chirurgical d'une tumeur ovarienne ou la prise en charge d'un bloc en 21-hydroxylase par une corticothérapie freinatrice et substitutive. Les traitements symptomatiques de l'HA jouent un rôle important dans la qualité de vie chez la femme. Il est nécessaire d'informer la patiente qu'il s'agit d'un traitement long, que les effets ne seront visibles qu'après quelques mois et qu'un suivi spécialisé est recommandé (4). De plus, il faudra proposer une association à d'autres méthodes, tels que des mesures cosmétiques pour obtenir de meilleurs résultats. Dans tous les cas, des mesures hygiéno-diététiques permettent d'améliorer l'HA et ses manifestations cliniques dont l'hirsutisme. Le changement des habitudes alimentaires, l'exercice physique et la perte de poids améliorent le score de Ferriman et Gallwey (22).

Le traitement pharmacologique de l'HA repose sur l'utilisation de médicaments visant soit à bloquer la production des androgènes ovariens, soit à bloquer leurs actions périphériques (**Tableau 3**).

En présence d'hyperandrogénie modérée et surtout en cas d'acné, en l'absence de contre-indications et, en particulier de facteurs de risque personnels et familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, une pilule estroprogestative peut être proposée en première intention, parfois en association à un traitement anti-androgénique (23). L'étude de la Cochrane en 2012 (24) a montré une efficacité des pilules estroprogestatives contenant de l'EE (Ethinyl Estradiol) sur l'acné mais aucune association estroprogestative ne s'est révélée supérieure. D'autres études ont également montré que les estroprogestatifs diminuaient l'hirsutisme (25)(26).

En effet, tous les contraceptifs estroprogestatifs vont agir sur le taux d'androgènes circulants. Cette action s'effectue par plusieurs mécanismes (**Tableau 3**). Ils entraînent la diminution de la production d'androgènes ovariens du fait de l'action anti-gonadotrope et de l'augmentation de la production hépatique de SHBG. Le progestatif, va quant à lui se fixer sur le récepteur des androgènes mais son action peut être agoniste ou antagoniste. Il peut également exercer une action androgénique indirecte par ses capacités de liaison à la SHBG et ainsi augmenter la fraction libre des androgènes circulants. De plus, certains progestatifs peuvent agir comme un inhibiteur compétitif de la 5 alpha-réductase.

Selon les recommandations, chez une patiente acnéique ayant besoin d'une contraception il faudra prescrire :

- En première intention : une pilule estroprogestative avec du lévonorgestrel (deuxième génération).
- En deuxième intention, il est recommandé d'utiliser le norgestimate, progestatif de troisième génération mais assimilé aux deuxièmes générations sur le plan du risque thrombo-embolique (seul ayant l'AMM en contraception chez une femme présentant de l'acné)
- Enfin, en dernière intention, si l'acné persiste malgré un traitement dermatologique bien conduit, on pourra envisager la prescription d'un progestatif de troisième génération non androgénique comme le gestodène, le désogestrel ou le norgestimate ou un progestatif anti-androgénique comme l'acétate de chlormadinone, la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone (4).

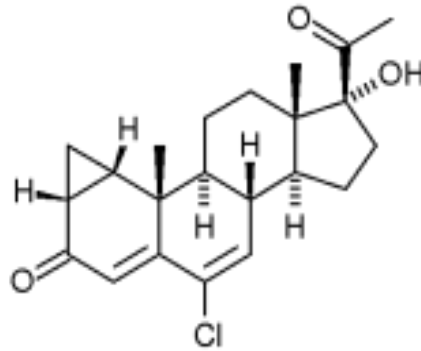
L'utilisation de faibles doses d'estrogènes et de progestatifs à faible propriétés androgéniques tels que les progestatifs de troisième génération vont permettre de diminuer le taux d'androgènes circulants et provoquent donc une diminution de la production de sébum et une amélioration de l'acné. Parmi les progestatifs, les dérivés de la progestérone sont moins androgéniques que les progestatifs de première et deuxième génération. L'acétate de cyprotérone (ACP) possèdent les propriétés anti-androgéniques les plus fortes. En effet, l'étude de Kahraman et al. (27) réalisée en 2014 a comparé deux progestatifs dans le traitement du SOPMK : l'ACP et la drospirénone. Après 12 mois de traitement, le score de Ferriman et Gallwey était diminué de 35% dans le groupe avec l'ACP contre 18% dans celui avec la drospirénone. L'étude a conclu que les contraceptifs oraux combinés avec l'ACP étaient plus efficaces pour le traitement de l'hirsutisme dans le SOPMK. Dans la revue de Bitzer et al. (28), la plupart des études ont montré une haute efficacité de l'association ACP / EE dans le traitement de l'acné sévère et de l'hirsutisme.

Cependant, ces associations estroprogestatives comportent les mêmes contre-indications que les estrogènes de synthèse, et les estroprogestatifs n'ont pas l'AMM pour le traitement de l'acné chez une patiente sans désir de contraception. De plus, dans le cas d'une HA sévère, une pilule estroprogestative ne sera pas suffisante pour obtenir des résultats.

Parmi les traitements médicaux, les anti-androgènes semblent être les plus efficaces sur les symptômes de l'HA. Le rôle des anti-androgènes dans l'acné, l'alopécie et l'hirsutisme peut être expliqué par plusieurs mécanismes. Premièrement, la production d'androgènes peut être inhibée. Deuxièmement, le récepteur aux androgènes peut être bloqué. Troisièmement, le taux d'androgènes biologiquement actifs peut être diminué par l'augmentation de la SHBG. Enfin, la 5 alpha-réductase peut être inhibée. Les trois principaux anti-androgènes sont l'acétate de cyprotérone, la spironolactone et le flutamide.

L'acétate de cyprotérone (ACP) est le traitement le plus utilisé en France pour traiter l'hirsutisme, il n'est pas disponible aux Etats-Unis. A l'inverse, la spironolactone (SLA) est fréquemment utilisée aux Etats-Unis, elle ne dispose pas d'AMM en France. Le flutamide est un antagoniste des récepteurs aux androgènes utilisé pour traiter le cancer de la prostate (23). Il peut être responsable d'hépatites fulminantes et n'a pas l'AMM en France pour le traitement des hyperandrogénies. Il est utilisé en troisième intention dans les hirsutismes sévères hors AMM en cas d'effets secondaires ou de contre-indications à la contraception estroprogestative, à l'ACP ou à la spironolactone (23). Le finastéride est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (13). Il n'a pas l'AMM en France pour le traitement de l'hyperandrogénie féminine. De plus, il s'agit d'un traitement tératogène (risque de féminisation d'un fœtus masculin).

L'acétate de cyprotérone (Androcur®) est un puissant progestatif de synthèse dérivé de la 17 alpha-hydroxyprogestérone ayant une activité anti-androgénique.



Acétate de cyprotérone

Il est largement utilisé en France et en Europe avec une AMM pour le traitement de l'hirsutisme modéré à sévère chez la femme non ménopausée (23). Utilisé dans le traitement de l'HA clinique, il agit grâce à un mécanisme double. D'une part, il possède une action centrale en abaissant la biosynthèse d'androgènes par l'ovaire en inhibant la LH. D'autre part, au niveau périphérique, il interfère également avec la liaison de la DHT au récepteur des androgènes (2) et il inhibe la 5 alpha-réductase au niveau cutané (**Tableau 3**).

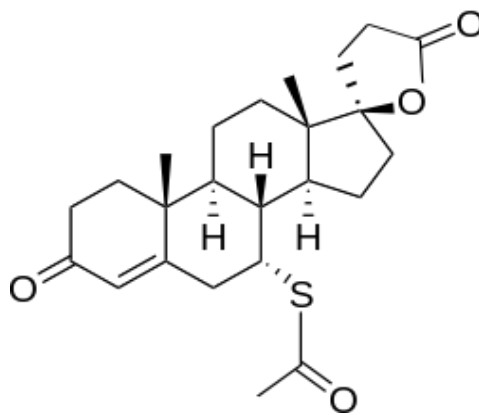
La dose utilisée en pratique courante est de 25 à 50 mg par jour (un demi à un comprimé d'Androcur®) durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à des estrogènes avec un arrêt de 7 à 8 jours. L'estradiol naturel par voie orale (Provames®, Oromone®) ou voie percutanée (en gel Oestrodose®, Oestrogel® ou en patch Thais®) est préféré à l'EE en raison du risque thrombo-embolique. Cette association est anti-gonadotrope et donc contraceptive dès le premier mois de prise même si, d'après les mentions légales, l'action contraceptive n'existe qu'à partir du troisième mois de traitement.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont l'aménorrhée secondaire, les spotting, une atrophie de l'endomètre, une dyspareunie, une prise de poids, une diminution de la libido (23). Ces effets secondaires peuvent être limités par l'association d'estradiol. Cette association est également indispensable, car l'ACP seul peut entraîner une carence estrogénique à court terme et une perte osseuse à long terme, cette dernière constituant un facteur de risque d'ostéoporose. Une surveillance du bilan hépatique et glucido-lipidique est nécessaire.

D'autres effets indésirables plus graves sont signalés par la commission de transparence de 2016 : affections hépato-biliaires, affection psychiatrique, affection respiratoire, cutanée et vasculaire. Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'ACP (29). Les méningiomes sont des tumeurs bénignes sensibles aux hormones sexuelles endogènes

exprimant notamment des récepteurs à la progestérone. Les méningiomes multiples constituent une forme distincte associée à des facteurs prédisposants tels que les radiations ionisantes ou la neurofibromatose de type 2. Une étude rapporte pour la première fois en 2008 (30) une série de 9 femmes atteintes de méningiomes ; puis une nouvelle série de 12 femmes (31), traitées par ACP avec progression sous traitement lors du suivi et stabilisation, voire régression à l'arrêt du médicament. L'étude rétrospective de Gil et al. (29) a montré que les patientes exposées à des hautes doses d'ACP pendant plusieurs années ont un risque relatif de méningiome augmenté de 11,4. Il est aujourd'hui admis une relation causale probable entre l'administration prolongée d'ACP à des doses supérieures ou égale à 25 mg/jour et la survenue de méningiomes multiples (32). L'ACP est contre-indiqué chez les patients porteurs de méningiome ou aux antécédents de méningiome. De plus, une IRM cérébrale est désormais obligatoire avant toute prescription d'ACP (33). Enfin, si un méningiome est diagnostiqué sous ACP, ce traitement devra être arrêté. La durée maximale de prescription est limitée à environ 5 ans pour une dose de 50 mg/jour.

Ainsi la spironolactone (Aldactone®) peut être proposée en deuxième intention comme anti-androgène, hors AMM, en cas d'effets secondaires ou de contre-indications à l'ACP dans l'HA chez la femme (23). La spironolactone est le traitement anti-androgénique le plus utilisé aux USA (12). Elle est beaucoup moins prescrite en France d'autant plus que ce médicament ne possède pas l'AMM pour le traitement de l'HA clinique.



La spironolactone

Antagoniste de l'aldostérone, c'est un minéralocorticoïde dont la formule est dérivée de celle de la progestérone. Elle exerce des effets anti-androgéniques en bloquant les récepteurs aux androgènes et en élevant la SHBG. Elle inhibe également l'activité de la 5 alpha-réductase et à des doses élevées, inhibe l'action d'enzymes variées impliquées dans la biosynthèse d'androgènes (22)(34) (**Tableau 3**). Ses propriétés d'inhibition des androgènes à différents

niveaux justifient son utilisation chez les femmes avec un hirsutisme, une alopécie, et de l'acné. De nombreuses études ont montré son efficacité dans l'HA (35). La dose journalière efficace utilisée dans l'hyperandrogénie est de 150 mg (de 50 à 200 mg) par jour en continu.

La spironolactone est également un diurétique épargneur de potassium et ses effets secondaires peuvent inclure : polyurie, polydipsie, nausées, hyperkaliémie, mastodynies, céphalées et troubles du cycle (23). Les effets secondaires sont dépendants de la dose. Avec ce traitement il est nécessaire de surveiller le ionogramme sanguin (risque d'hyperkaliémie) et la fonction rénale dans les premiers mois de traitement. Des troubles du cycles peuvent être aussi observés. C'est pourquoi il est préférable d'associer un progestatif ou un estroprogestatif d'autant plus que la spironolactone n'a pas d'effet contraceptif.

Propriétés	COP	ACP	SLA
Action anti-gonadotrope	+	+	-
↑ production de SHBG	+	-	+
Liaison à la SHBG	+ (certains progestatifs)	-	-
Inhibition de la 5 alpha-réductase	+	+	+
Liaison au récepteur des androgènes	+ (action agoniste ou antagoniste)	+	+
Inhibition des enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes	-	-	+ (à des doses élevées)

Tableau 3 : Mécanismes d'action des principaux traitements de l'hyperandrogénie

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les différences d'efficacité entre les traitements anti-androgéniques sont difficiles à établir à cause du petit nombre d'études et du faible effectif de sujets inclus dans ces études. En raison des effets secondaires de l'ACP et de sa préconisation de limitation de prescription, une alternative serait la prescription de spironolactone. Cependant en France peu de données sont disponibles sur l'intérêt de ce médicament chez les patientes avec une HA. La spironolactone est connue pour être non inférieure aux autres traitements anti-androgéniques (36), cependant son efficacité en relais de l'ACP n'a jamais été étudiée. Le but de notre étude est d'étudier l'efficacité et la tolérance de la spironolactone, en relais de l'acétate de cyprotérone chez des patientes ayant consulté au CHU de Jeanne de Flandres avec une hyperandrogénie clinique et/ou biologique.

MATERIELS ET METHODES

POPULATION

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée entre 2002 et 2018, dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre, au CHU de Lille. Les patientes consultaient pour une hyperandrogénie clinique.

La majorité des patientes a bénéficié au cours de la première consultation d'un examen clinique, d'un bilan biologique et d'une échographie pelvienne en début de cycle. L'examen clinique comprenait un interrogatoire détaillé à la recherche des signes d'HA, le calcul du BMI (Body Mass Index, selon la formule poids (kilogrammes) / taille (mètres) au carré), l'évaluation de l'hirsutisme selon le score de Ferriman et Gallwey modifié et la recherche d'une acné et/ou d'une alopécie.

Le bilan biologique portait sur l'analyse des taux suivants : FSH, 17- β estradiol (E2), AMH (Anti Mullerian Hormon) (technique ELISA avec une trousse IMMUNOTECH de deuxième génération), LH, prolactine en cas de troubles du cycles, TSH, testostérone totale, SHBG, SDHEA, Delta-4 androstènedione, 17-OHP, ionogramme sanguin et fonction rénale pour le bilan sous spironolactone.

L'échographie pelvienne permettait une étude morphologique de l'utérus et des ovaires ainsi qu'une évaluation du compte folliculaire antral (CFA) (follicules strictement inférieurs à 10 mm de diamètre) et des surfaces ovariennes.

L'hyperandrogénie était définie par la présence d'un des critères suivants : hirsutisme, acné et alopécie. Le diagnostic de SOPMK était défini par le consensus de Rotterdam de 2003 (37), à savoir la présence d'au moins 2 sur 3 des critères suivants :

- oligo- ou anovulation,
- hyperandrogénie biologique (testostéronémie totale $\geq 0,5$ ng/ml) et/ou clinique (score de Ferriman et Gallwey modifié ≥ 6),
- ovaires polymicrokystiques échographiques (surface ovarienne $\geq 5,5$ cm carré et/ou CFA ≥ 12 sur au moins un ovaire jusqu'en 2008, puis CFA ≥ 19 lors du changement d'appareil échographique et/ou taux sérique d'AMH ≥ 35 pmol/l).

Les diagnostics différentiels ont été préalablement recherchés et éliminés.

La décision d'initiation du traitement par acétate de cyprotérone et le relais par spironolactone a été prise par le gynécologue après discussion avec la patiente et après avoir éliminé d'éventuelles contre-indications.

Les patientes consultant pour une HA et ayant bénéficié d'un traitement par spironolactone après acétate de cyprotérone ont été incluses. Les patientes ayant reçu un traitement unique par ACP ou spironolactone ont été exclues.

THERAPEUTIQUE

Conformément aux recommandations (23), toutes les patientes ont bénéficié initialement d'un traitement par ACP en association à des estrogènes naturels par voie locale ou per os. La dose initiale pouvait être de 50 mg (un comprimé) ou de 25 mg (un demi comprimé) par jour, avec un schéma de prescription de 20 jours sur 28.

Par la suite un traitement par spironolactone a été mis en place en relais, soit à la suite d'effets secondaires de l'acétate de cyprotérone, d'inefficacité ou soit dû à la durée de prescription de ce premier. La dose initiale de spironolactone était de 75 mg/jour pendant 15 jours puis 150 mg/jour le plus souvent associé à une contraception.

Les patientes ont été revues régulièrement en consultation pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces deux traitements. Les informations clinico-biologiques ont été recueillies à trois temps : avant tout traitement (T0), sous ACP (TA) puis sous spironolactone (TS).

Le traitement était considéré comme efficace devant :

- une amélioration clinique des signes d'HA: diminution du score de Ferriman et Gallwey modifié, réduction de l'acné et/ou de l'alopécie,
- une diminution des taux d'androgènes.

La tolérance du traitement a été évaluée par interrogatoire sur les effets secondaires.

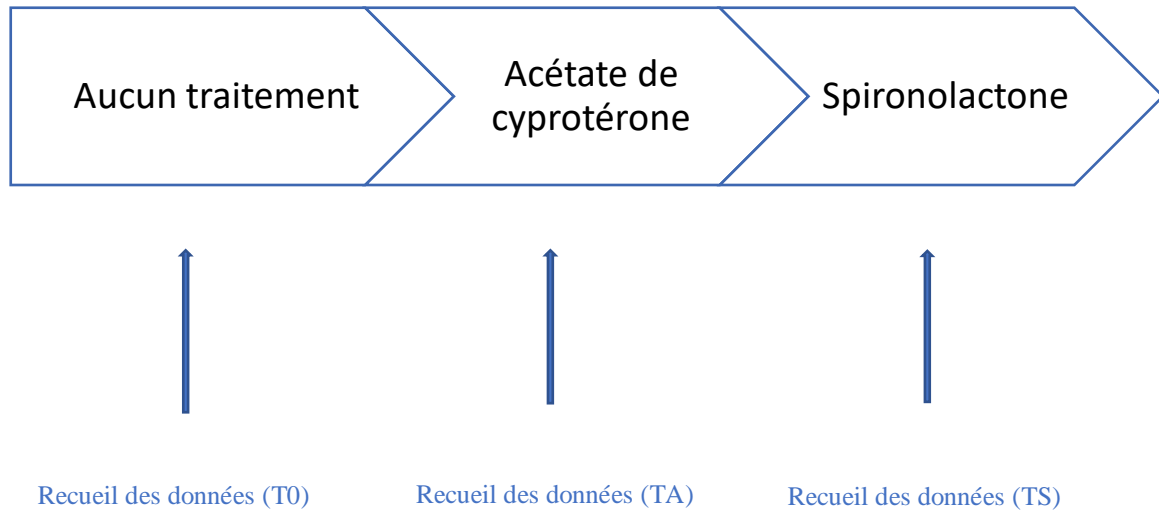


Figure 2 : Recueil des données clinico-biologiques

ANALYSES STATISTIQUES

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartile. Les modifications de symptômes suivant les traitements ont été résumés en variables à 4 modalités : 0 lorsque les patientes n'avaient pas de symptôme et elles n'en ont toujours pas après le changement de médicament ; 1 lorsque l'on observe une apparition d'un symptôme clinique qui n'était pas présent auparavant ; 2 lorsque l'on observe une disparition d'un symptôme clinique après le changement ; 3 lorsque l'on observe la persistance d'un symptôme clinique après le changement de médicament. Les changements des paramètres quantitatifs ont été décrits par mois de traitement.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 22) et également par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les comparaisons des dosages hormonaux chez une même patiente sous différents traitements ont été réalisées par un test de Wilcoxon. Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure au risque alpha fixé à 0,05.

RESULTATS

POPULATION

52 patientes ont consulté pour une HA à l'hôpital Jeanne de Flandres entre décembre 2002 et janvier 2018. 12 patientes ont été exclues : 4 ayant reçu uniquement de l'acétate de cyprotérone et 8 patientes ayant bénéficié d'emblée de spironolactone. 3 patientes ont été perdues de vue. Le nombre total de patientes incluses dans l'étude était de 37 patientes (**Figure 3**). L'âge moyen des patientes était de 25,8 ans. La durée moyenne de traitement sous acétate de cyprotérone avant spironolactone était de 50 mois. Les caractéristiques cliniques et biologiques initiales des patientes sont détaillées dans le **Tableau 4**.

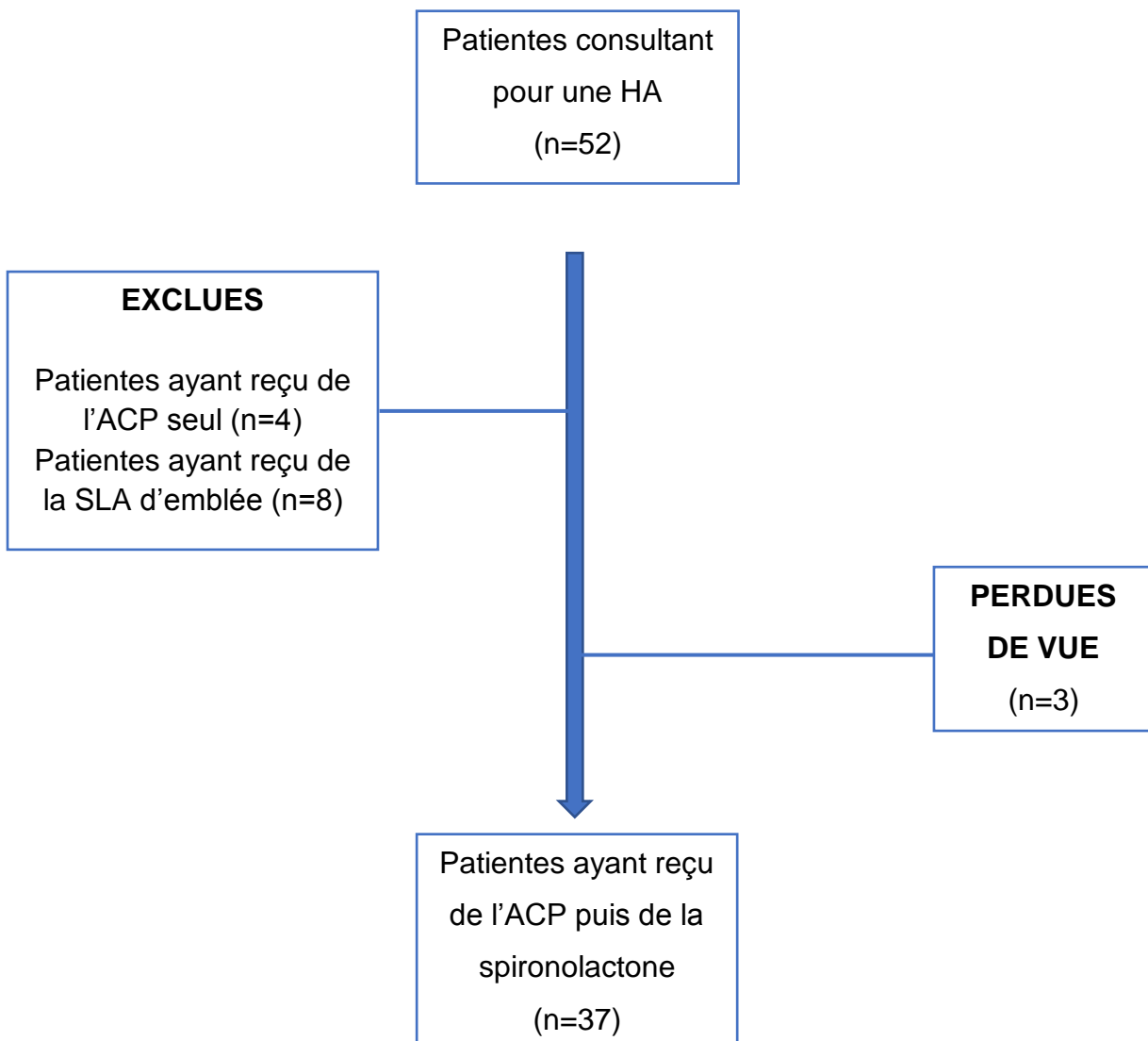


Figure 3 : Flow chart de l'étude

VARIABLES	EFFECTIF TOTAL N=37 MEDIANE (Q1 ; Q3)
AGE (années)	24,0 (20 ; 32)
BMI T0 (kg/m ²)	30,5 (24,1 ; 38)
TESTOSTERONE T0 (ng/ml)	0,5 (0,4 ; 0,7)
17-OHP T0 (ng/ml)	0,7 (0,5 ; 1,2)
DELTA-4 ANDROSTENEDIONE T0 (ng/ml)	2,6 (1,3 ; 3,9)
SDHEA T0 (μmol/l)	6,0 (4,4 ; 9,9)
LH T0 (UI/ml)	5,3 (3,9 ; 9,3)
FSH T0 (UI/ml)	5,2 (4,6 ; 7,1)
E2 T0 (pg/ml)	38,0 (30,5 ; 43,0)
TSH T0 (μUI /ml)	1,96 (1,5 ; 2,5)
SHBG T0 (nmol/l)	24,2 (21,0 ; 34,5)
AMH T0 (pmol/L)	42,0 (30,0 ; 64,0)
CFA T0	35 (22 ; 59)
SCORE DE FERRIMAN & GALLWEY T0	17,0 (10,0 ; 20,0)
SYMPTÔMES T0	
Acné	22 (59,5%)
Hirsutisme	31 (83,8%)
Alopécie	10 (27,8%)
ETIOLOGIES DE L'HA T0	
SOPMK	32 (86,5%)
Bloc en 21-hydroxylase	4 (10,8%)
Idiopathique	1 (2,7%)

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patientes

Les valeurs présentées sont les médianes avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles.

EVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS

Signes cliniques

Concernant l'acné, 25 patientes (89,3 %) n'ont pas observé de différence après relais par la spironolactone. Deux patientes (7,1 %) ont rapporté une aggravation de leur acné tandis qu'une patiente (3,6 %) a constaté une amélioration clinique sous spironolactone. En ce qui concerne l'hirsutisme, 22 patientes (75,9 %) n'ont pas remarqué de différence entre les deux traitements et 3 patientes ont noté une amélioration (10,3 %). Seulement 2 patientes (6,9%) ont signalé une recrudescence de l'hirsutisme après relais par la spironolactone. Enfin, en ce qui concerne l'alopecie, 23 patientes (82,1 %) étaient satisfaites après le relais par spironolactone. Trois patientes (10,7 %) ont signalé que leur alopecie était toujours présente malgré le relais et une patiente (3,6 %) a remarqué l'apparition d'une alopecie (**Tableau 5**). Une seule patiente a interrompu le traitement par spironolactone en raison d'une absence d'efficacité clinique. Globalement, ces résultats suggèrent que la spironolactone semble aussi efficace que l'acétate de cyprotérone pour le traitement des symptômes cliniques de l'hyperandrogénie.

Variable		Descriptif	
Nom	Unité	Modalités	N (%)
ACNE (T0-TA)	N(%)	0	14 (43,8)
		2	16 (50)
		3	2 (6,3)
		Données manquantes	5
ACNE (TA-TS)	N(%)	0	25 (89,3)
		1	2 (7,1)
		2	1 (3,6)
		Données manquantes	9
HIRSUTISME (T0-TA)	N(%)	0	5 (15,2)
		2	20 (60,6)
		3	8 (24,2)
		Données manquantes	4
HIRSUTISME (TA-TS)	N(%)	0	22 (75,9)
		1	2 (6,9)
		2	3 (10,3)
		3	2 (6,9)
		Données manquantes	8
ALOPECIE (T0-TA)	N(%)	0	22 (71,0)
		2	4 (12,9)
		3	5 (16,1)
		Données manquantes	6
ALOPECIE (TA-TS)	N(%)	0	23 (82,1)
		1	1 (3,6)
		2	1 (3,6)
		3	3 (10,7)
		Données manquantes	9

Tableau 5 : Évolution des symptômes cliniques

Les valeurs sont exprimées en variables à 4 modalités :

0 : Les patientes n'avaient pas de symptôme et elles n'en ont toujours pas après le changement de médicament

1 : Apparition d'un symptôme clinique qui n'était pas présent auparavant

2 : Disparition d'un symptôme clinique après le changement de médicament

3 : Persistance d'un symptôme clinique

Variables

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 6**. Les taux de testostérone et de delta 4-androstènedione sont significativement inférieurs sous ACP comparativement à l'absence de traitement (respectivement $p = 0,005$ et $p = 0,008$). Ces deux variables sont également plus basses sous spironolactone par rapport à l'absence de traitement ($p = 0,006$ et $p = 0,005$). Il n'y a pas de différence significative pour la testostérone ($p = 0,674$) et la delta-4 androstènedione ($p = 0,893$) lorsque l'on compare les taux sous ACP et sous spironolactone. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différences significatives pour les autres androgènes (17-OHP et SDHEA) ni pour la LH, la FSH, l'AMH et le BMI entre les différents traitements. Cependant, nous pouvons constater que les valeurs médianes de LH et de FSH diminuaient fortement sous traitement par ACP et légèrement sous traitement par spironolactone même si ces résultats ne sont pas significatifs en raison du faible nombre de données. Enfin, le BMI sous acétate de cyprotérone avait tendance à être plus élevé comparativement à l'absence de traitement (valeur médiane sans traitement : $30,5 \text{ kg/m}^2$ vs valeur médiane sous ACP : $34,0 \text{ kg/m}^2$). Celui-ci diminue sous spironolactone ($29,5 \text{ kg/m}^2$). La prise de poids étant un des principaux effets secondaires signalés sous ACP.

En raison d'un nombre important de données manquantes, il n'a pas été retrouvé de différences significatives pour le score de Ferriman et Fallwey sous les deux médicaments. Par ailleurs, les analyses statistiques pour le CFA, le $17\text{-}\beta$ estradiol, la TSH et la SHBG n'ont pas pu être réalisées pour la même raison.

En prenant en compte la durée de traitement de chacun des médicaments, la testostérone diminuait de $-0,007 \text{ ng/ml}$ par mois de traitement entre T0 et TA et de $-0,002 \text{ ng/ml}$ entre TA et TS.

	T0	TA	TS
Testostérone (ng/ml)	0,52 (0,40 ; 0,70) n=32	0,27^a (0,20 ; 0,50) n=22	0,29^c (0,20 ; 0,40) n=19
Delta-4 androstènedione (ng/ml)	2,56 (1,30 ; 3,90) n=24	0,95^a (0,80 ; 1,50) n=18	0,72^c (0,50 ; 0,90) n=15
17-OHP (ng/ml)	0,74 (0,50 ; 1,20) n=25	0,83 (0,60 ; 1,60) n=5	0,80 (0,80 ; 0,80) n=1
SDHEA (μmol/l)	6,00 (4,40 ; 9,90) n=22	5,70 (3,90 ; 8,00) n=16	4,95 (4,20 ; 8,00) n=16
LH (UI/ml)	5,25 (3,90 ; 9,30) n=23	0,30 (0,10 ; 3,40) n=6	4,45 (1,70 ; 6,40) n=6
FSH (UI/ml)	5,20 (4,60 ; 7,10) n=21	1,95 (0,40 ; 4,40) n=4	4,20 (2,4 ; 7,3) n=3
AMH (pg/ml)	42,0 (30,00 ; 64,00) n=22	36,35 (22,80 ; 54,80) n=14	55,10 (38,10 ; 63,60) n=13
BMI (kg/m ²)	30,50 (24,10 ; 38,00) n=28	34,0 (27,80 ; 39,00) n=23	29,5 (23,00 ; 38,00) n=12
Score de Ferriman et Gallwey	17,0 (10,00 ; 20,00) n=17	7,00 (7,00 ; 7,00) n=1	14 (7,00 ; 14,00) n=3

Tableau 6 : Évolution des variables avant traitement (T0), sous acétate de cyprotérone (TA) et sous spironolactone (TS)

Les valeurs sont exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles.

^a : différence significative entre T0 et TA

^b : différence significative entre TA et TS

^c : différence significative entre T0 et TS

TOLERANCE DES TRAITEMENTS

Le switch vers la spironolactone a été réalisé secondairement à une durée de prescription de l'acétate de cyprotérone supérieure à 5 ans (43%), à des effets secondaires de l'ACP (38%), pour une raison inconnue dans 11% des cas ou pour une absence d'efficacité de l'ACP (8%) (Figure 4).

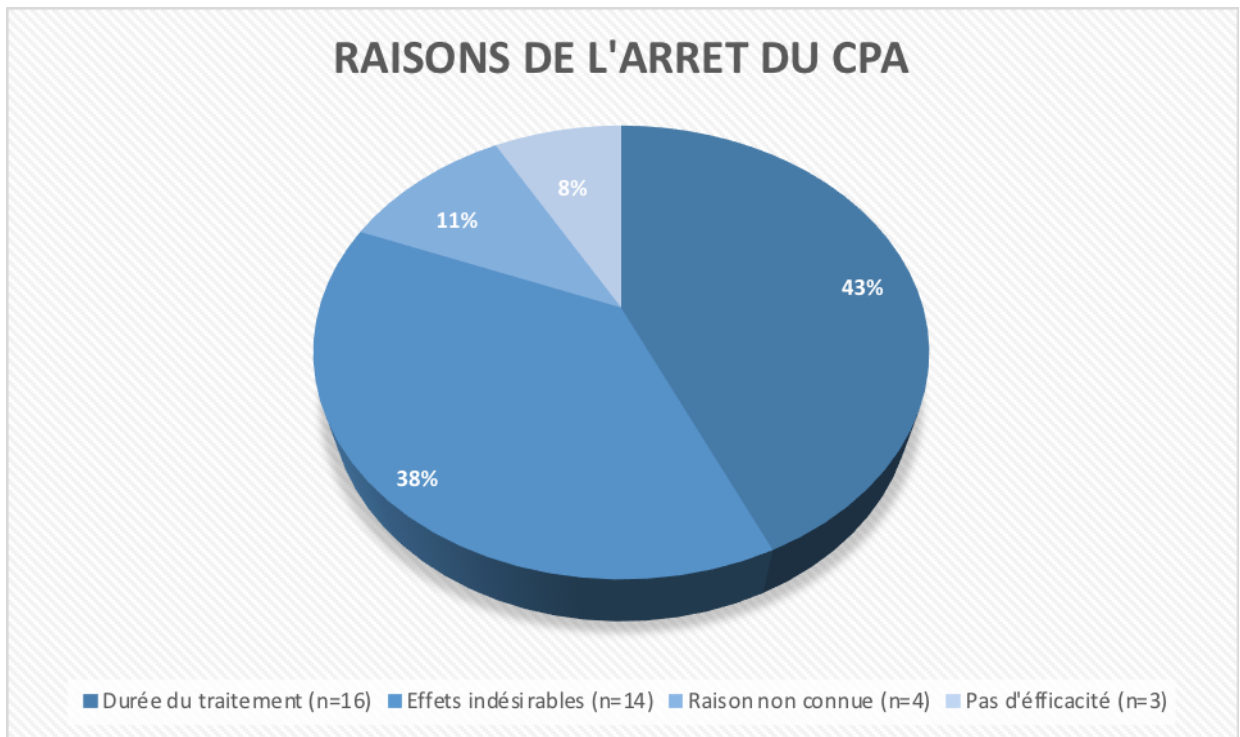


Figure 4 : Raisons de l'arrêt de l'ACP

Les principaux effets indésirables retrouvés sous acétate de cyprotérone étaient la prise de poids (25%), les troubles de l'humeur (15%) et les dysménorrhées (10%). D'autres effets secondaires plus rares ont été retrouvés tels que des spotting (5%), des douleurs pelviennes (5%), une baisse de la libido (5%), des perturbations du bilan hépatique (5%) et une réaction cutanée (5%).

La spironolactone a été initiée à la dose de 75 mg par jour pendant 15 jours puis 150 mg/jour chez toutes les patientes. 28 patientes n'ont signalé aucun effet secondaire sous spironolactone (87,5%) (Figure 5). Deux patientes ont présenté des troubles du cycle menstruel (6,25%), et deux patientes (6,25%) ont signalé des effets indésirables à type d'asthénie ou de

mastodynie. Aucune patiente n'a arrêté ce traitement à la suite des effets secondaires. Il n'a pas été signalé d'hypotension, de polyurie ou d'anomalie de la fonction rénale et du ionogramme sanguin.

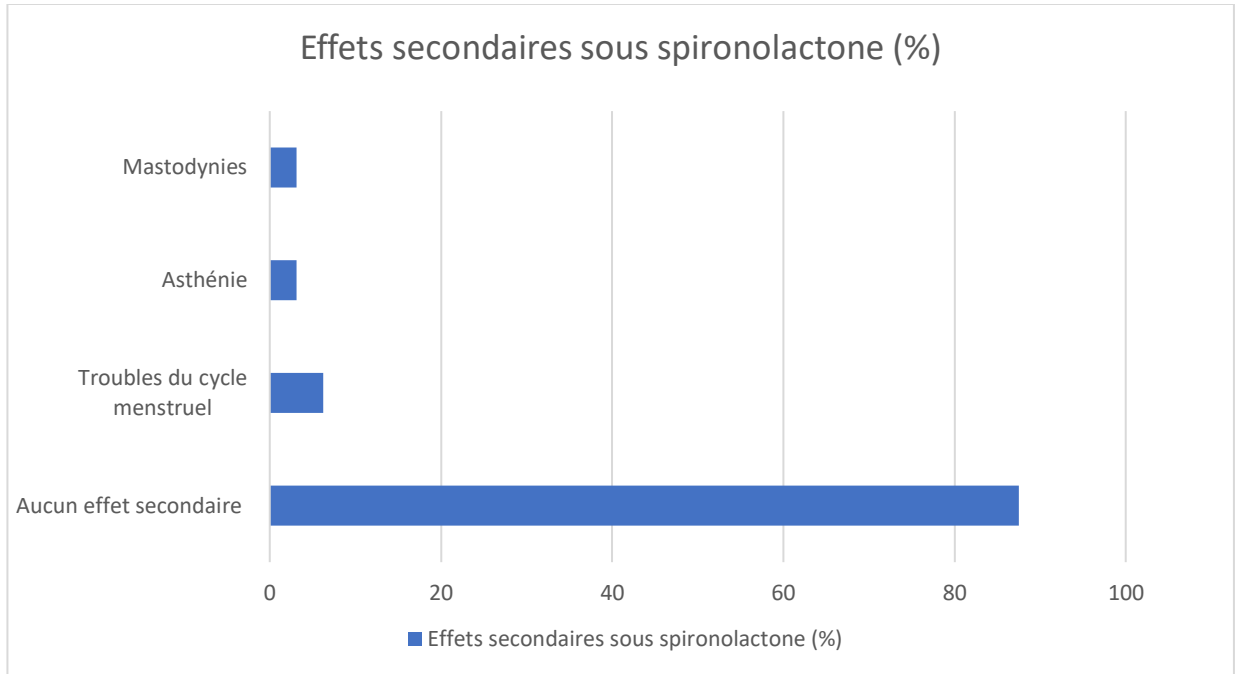


Figure 5 : Effets secondaires sous spironolactone

CONTRACEPTION ASSOCIEE A LA SPIRONOLACTONE

En plus de la spironolactone, 14 patientes avaient une contraception par macroprogestatifs (38%) et 10 avaient une pilule estroprogestative (27%) (**Figure 6**). Chez les patientes avec macroprogestatifs, il n'y avait pas de différence significative pour le taux de testostérone entre l'ACP et l'absence de traitement ($p = 0,093$), entre l'ACP et la spironolactone ($p = 0,593$) et entre la spironolactone et l'absence de traitement ($p = 0,063$). Chez les patientes avec pilule estroprogestative, le taux de testostérone était significativement plus bas sous spironolactone comparativement à l'absence de traitement ($p = 0,043$). Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives chez les patientes sans contraception, avec stérilet ou microprogestatifs.

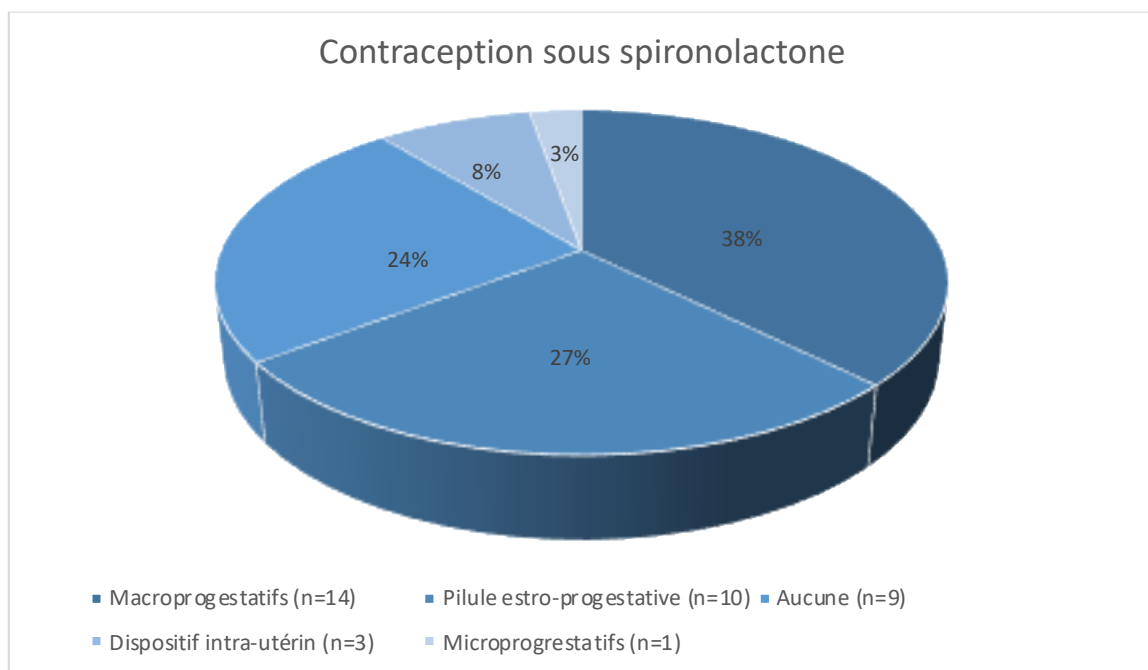


Figure 6 : Contraception sous spironolactone

DISCUSSION

L'acétate de cyprotérone est un anti-androgène efficacement utilisé en Europe dans le traitement de l'hyperandrogénie. Cependant, en raison d'effets secondaires potentiellement graves, sa durée maximale de prescription est limitée. Un relais par spironolactone, autre anti-androgène dont l'efficacité a été démontrée aux Etats-Unis, pourrait représenter une alternative de traitement. L'objectif de notre étude était ainsi d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la spironolactone, en relais de l'ACP chez des patientes ayant consulté au CHU de Lille avec une hyperandrogénie clinique.

Les données recueillies montrent une efficacité clinique et biologique de la spironolactone comparable à celle de l'acétate de cyprotérone dans le traitement de l'hyperandrogénie féminine. En effet, sur le plan biologique les taux plasmatiques de testostérone et de delta-4 androstènedione sont significativement diminués sous spironolactone par rapport à l'absence de traitement et comparables à ceux obtenus lors du traitement par ACP. Cliniquement, la spironolactone apparaît aussi efficace que l'acétate de cyprotérone chez un grand nombre de patientes pour l'hirsutisme, l'acné et l'alopécie. De plus, aucun effet secondaire grave n'a été souligné sous spironolactone.

A notre connaissance, aucune étude n'a encore étudié l'efficacité de la spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'HA féminine. Cependant, plusieurs études se sont attachées à évaluer voire à comparer l'efficacité de la spironolactone et de l'ACP (**Tableau 7**). L'étude de Kelekci et al. (38) a examiné en 2012 l'efficacité de différentes pilules estroprogestatives (COP contenant soit de la drospirénone, soit de l'ACP) associées avec des anti-androgènes (spironolactone 100 mg ou ACP 100 mg) pendant 6 mois chez 134 patientes présentant un hirsutisme. Le score de Ferriman et Gallwey était significativement diminué dans tous les groupes (approximativement 50 %) et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. Sur le plan biologique, chaque association de COP et d'anti-androgènes entraînait une diminution significative des taux de testostérone, de 17-OHP et de SDHEA. Sert et al. (39) ont également montré une efficacité similaire de la spironolactone seule (100mg/jour) par rapport à l'ACP (50mg/jour) pour le traitement de l'hirsutisme.

L'efficacité de la spironolactone dans le traitement des symptômes cliniques de l'hyperandrogénie est reconnue depuis 1978 (34). De nombreuses études ont déjà prouvé son efficacité clinique (40). Moghetti et al. (41) ont réalisé en 2000 une étude randomisée, en double

aveugle, contre placebo, étudiant l'efficacité de la spironolactone (100mg/jour), du flutamide (250 mg/jour) et du finasteride (5mg/jour) chez 40 patientes hirsutes. Après six mois, les scores de Ferriman et Gallwey étaient diminués quelque soit le traitement et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. L'hirsutisme était diminué de - 39% dans le groupe spironolactone vs + 5,4% dans le groupe placebo.

En ce qui concerne l'acné, de nombreuses études ont déjà prouvé l'efficacité de la spironolactone seule ou associée à une COP (42). Yemisci et al. (43) ont quant à eux étudié l'efficacité de la SLA (100 mg/jour) pendant 3 mois chez 35 patientes avec de l'acné. Cliniquement, ils ont pu observer une amélioration significative chez 24 patientes (85,71 %). A plus faibles doses (50 à 100mg/jour), Shaw et al. (44) ont également montré dans une étude rétrospective une amélioration de l'acné chez 66 % des patientes.

Dans une étude de 2005 (45), 80 femmes atteintes d'alopécie androgénique ont été traitées par des anti-androgènes pendant 12 mois (SLA 200mg/jour ou ACP 50 à 100mg/jour). Au final, après combinaison des résultats, 44% des patientes ont constaté une repousse des cheveux, 44 % n'ont pas constaté de changement et 12 % perdaient toujours leurs cheveux. Il n'y avait pas de différence entre les deux médicaments. Cet essai a donc montré une stabilisation ou une amélioration clinique de l'alopécie androgénique chez 88 % des patientes recevant un traitement anti-androgénique (spironolactone ou ACP). D'autres études ont également montré les effets bénéfiques de la SLA dans l'alopécie androgénique (46)(47).

Sur la plan biologique, dans la littérature, l'ACP est connu pour réduire les taux de LH (39), ce qui permet la diminution des taux de testostérone et de delta-4 androstènedione (48) (49) (50). En ce qui concerne la spironolactone, certaines études ont montré que si elle est associée à une COP, ce traitement entraîne une diminution des principaux androgènes (38). Leelaphiwat et al. (51) ont montré une diminution significative de la delta-4 androstènedione sous spironolactone + COP comparativement à l'association ACP/EE. L'addition d'une faible dose de spironolactone a un effet adjuvant sur la COP pour la réduction des taux d'androgènes. Ceci peut s'expliquer par le fait que la spironolactone possède des propriétés anti-androgéniques permettant d'inhiber la production ovarienne et surrénalienne d'androgènes. Elle exercerait un effet négatif sur le cytochrome P450, diminuant alors la production de testostérone. Lorsqu'elle est utilisée seule les résultats sont divergents. Certaines études ne retrouvent pas de modification des androgènes sous spironolactone (41)(39), alors qu'une autre étude (43) a montré que la spironolactone diminuait de manière significative le taux de SDHEA mais pas celui de testostérone totale.

L'étude de Spritzer et al. (52) est une étude prospective randomisée qui a déjà montré la nécessité d'ajouter une COP à la spironolactone chez les patientes SOPMK. En effet, dans cette étude randomisée, les patientes SOPMK traitées par SLA (200mg /jour) présentaient une diminution de l'hirsutisme mais les patientes avec ACP (50mg/jour) avaient de meilleurs résultats après 12 mois de traitement (score de Ferriman et Gallwey après traitement = 16 ± 1 vs 12 ± 1). Les taux d'androgènes étaient modifiés sous ACP avec une diminution de la testostérone, de la delta-4 androstènedione et de LH contrairement au groupe avec SLA dans lequel les androgènes n'étaient pas modifiés. Ceci s'explique par l'effet anti-gonadotrope de l'ACP. Il en résulte que les modifications hormonales ou métaboliques associées au SOPMK nécessitent donc de combiner la SLA avec un agent anti-gonadotrope pour obtenir de meilleurs résultats. Chez les patientes avec un hirsutisme idiopathique, l'hirsutisme régressait de manière équivalente avec la spironolactone seule (de 21 ± 2 à $14,5 \pm 2$) et avec l'ACP (de 23 ± 2 à 13 ± 2). Nous pouvons donc en conclure que la spironolactone seule est aussi efficace que l'ACP pour le traitement au long cours des patientes avec un hirsutisme idiopathique. Ceci a été également démontré dans l'étude de Lumachi et al. (53). Néanmoins, il est important de souligner que les doses d'anti-androgènes utilisées dans la littérature varient selon les études et ne sont pas toutes similaires à celles utilisées lors de notre travail.

Tableau 7 : Résumé des études cliniques concernant l'ACP et la spironolactone dans le traitement de l'hyperandrogénie

Etude	Méthodologie	Principaux résultats cliniques	Principaux résultats biologiques
Kelekci et al. 2012 (38)	- 134 patientes avec un hirsutisme - Etude sur 6 mois - EE/DRSP (Drospirénone) + ACP (100mg) ou EE/DRSP + SLA (100mg) ou EE/ACP (2mg) + ACP (100mg)	Diminution du score de Ferriman et Gallwey d'environ 50% à 6 mois dans tous les groupes de manière significative ($p < 0,01$) Pas de différence significative entre les groupes	Diminution significative des taux de T, SDHEA et 17-OHP dans tous les groupes durant le traitement ($p < 0,001$)
Sert et al. 2003 (39)	- 79 patientes avec un hirsutisme idiopathique - Groupe I : Diane 35® avec ACP (50mg) Groupe II : Diane 35® avec SLA (100mg) Groupe III : SLA seule (100mg)	Amélioration clinique observée chez toutes les patientes quelque soit le traitement ($p < 0,05$)	Les taux de T étaient diminués dans le groupe I ($p < 0,001$) Pas de diminution de la T dans les deux autres groupes après le traitement ($p > 0,05$)
Moggetti et al. 2000 (41)	- 40 patientes hirsutes - Etude pendant 6 mois - SLA (100mg/jour) ou flutamide (250mg/jour) ou finasteride (5mg/jour) contre placebo	Score de Ferriman et Gallwey diminué de manière significative avec chaque traitement anti-androgène ($p < 0,001$) par rapport au placebo, pas de différence significative entre les groupes	Pas de modification des androgènes dans le groupe SLA
Yemisci et al. 2005 (43)	- 35 patientes avec de l'acné - Etude pendant 3 mois - SLA (100mg/jour)	Amélioration significative de l'acné chez 24 patientes (87,5%) après trois mois	Diminution significative des taux de SDHEA après traitement ($p < 0,05$) Pas de changement pour le taux de testostérone avant et après le traitement ($p > 0,05$)
Shaw et al. 2000 (44)	- 85 femmes avec de l'acné - Traitement de 2 à 24 mois - SLA faibles doses (50 à 100 mg/ jour), seul ou en traitement adjuvant	33 % des patientes ont constaté une disparition de l'acné, 33 % une franche amélioration, 27,4 % amélioration partielle et pour 7% des patientes il n'y avait pas d'amélioration	

<p>Sinclair et al. 2005 (45)</p>	<p>- 80 femmes avec une alopecie androgénique - Etude pendant 12 mois - SLA (200mg/jour) ou ACP (50 à 100 mg/jour)</p>	<p>Pour 44 % des patientes : repousse des cheveux, pour 44% pas de changement et pour 12% poursuite de la chute de cheveux durant le traitement Pas de différence significative des résultats entre les deux anti-androgènes</p>	
<p>Leelaphiwat et al. 2014 (51)</p>	<p>- 36 patientes SOPMK -Etude sur trois cycles - GROUPE A : SLA (25mg/jour) + désogestrel (150mg) / EE (30µg) ou GROUPE B : ACP (2mg) + EE (35µg)</p>	<p>Diminution de l'acné dans les deux groupes après traitement (p < 0,01)</p>	<p>Pas de diminution des androgènes dans les deux groupes, sauf diminution des taux de delta-4 androstènedione dans le groupe SLA</p>
<p>Spritzer et al. 2000 (52)</p>	<p>- 46 patientes hirsutes - Etude pendant 12 mois - SLA seul (200mg/jour) ou ACP (50 mg/jour) + EE (35µg/jour)</p>	<p>Hirsutisme idiopathique : l'hirsutisme régressait de manière équivalente avec la SLA ou l'ACP SOPMK : le score de Ferriman et Gallwey était significativement plus bas avec l'ACP (12 ± 1) vs avec SLA (16 ± 1) (p = 0,009)</p>	<p>Diminution des taux de T, de delta-4 androstènedione et de LH dans le groupe ACP Pas de modification des androgènes dans le groupe SLA</p>
<p>Lumachi et al. 2003 (53)</p>	<p>- 41 patientes avec un hirsutisme idiopathique - Etude pendant 12 mois - ACP (12,5 mg/jour) ou Finastéride (5mg/jour) ou SLA (100 mg/jour)</p>	<p>Après 12 mois de traitement, le score de Ferriman et Gallwey était diminué de manière significative dans tous les groupes (environ 38 %) (p < 0,05) Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 an après la fin du traitement, le score de Ferriman et Gallwey était significativement plus bas dans le groupe SLA</p>	<p>Aucune modification des androgènes dans chacun des groupes</p>

Dans notre étude, les données recueillies montrent que les taux de testostérone et de delta-4 androstènedione sont significativement diminués sous ACP et sous spironolactone comparativement à l'absence de traitement. De plus, nous avons retrouvé une diminution significative de la testostérone chez les patientes traitées par spironolactone avec une contraception estroprogestative, comparativement à l'absence de traitement. En ce sens, nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives pour la 17-OHP et le SDHEA sous chacun des traitements. La diminution du taux de testostérone et de delta-4 androstènedione sous SLA dans notre étude peut s'expliquer par deux phénomènes : premièrement l'effet anti-gonodotrope des estroprogestatifs lorsqu'il y avait une contraception estroprogestative, associé aux propriétés anti-androgéniques de la spironolactone. Deuxièmement, la spironolactone étant introduite après une période plus ou moins longue sous ACP, celui-ci a déjà pu diminuer les taux d'androgènes circulants. Dans notre étude, l'évaluation clinico-biologique s'est faite après un minimum de 6 mois de traitement. Le délai moyen de mesure (temps entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation clinico-biologique) était de 33 mois sous ACP et de 10 mois sous spironolactone. En effet, il s'agit d'un traitement long et les résultats ne sont visibles qu'après 3 mois pour l'acné et 6 mois pour l'hirsutisme et l'alopécie. Cependant, le relais de l'ACP par la spironolactone peut être à l'origine d'un biais. En effet, les patientes initiant le traitement par spironolactone ont déjà eu une période plus ou moins longue sous ACP. Celui-ci ayant pu au préalable diminuer les taux d'androgènes par son effet anti-gonadotrope et améliorer les symptômes cliniques. De plus il faut noter que 27 % des patientes étaient sous COP ; de ce fait, il est difficile de déterminer exactement la part de chaque molécule dans les résultats cliniques et biologiques.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour l'AMH, la FSH et la LH. Ceci pourrait s'expliquer par le nombre important de données manquantes et par le faible effectif de cette étude. Cependant, on peut remarquer une tendance à la diminution de la LH sous ACP puis sous spironolactone. L'acétate de cyprotérone diminue la LH par son effet anti gonadotrope (49) mais à ce jour aucune étude n'a étudié les effets de la spironolactone sur ces différentes hormones. Nous n'avons pas montré de différences significatives pour les taux d'AMH sous ACP ou sous spironolactone. Cependant, dans notre étude, l'AMH semblait diminuer sous ACP. Ceci pourrait également s'expliquer par l'effet anti-gonadotrope de ce traitement. L'étude de Plouvier et al. (50) en 2016 a montré des taux d'AMH diminués de façon identique sous ACP et sous contraception estroprogestative après trois mois de traitement. La baisse de l'AMH serait donc uniquement liée à l'action anti-gonadotrope et non pas aux propriétés anti-androgénique de l'ACP.

Le BMI médian de notre population était de 30,5 kg/m². Nous avons pu constater une tendance à l'élévation du BMI sous ACP et une diminution par la suite sous spironolactone même si les données ne sont pas statistiquement significatives. La prise de poids est un effet secondaire fréquent sous ACP (23) et les patientes prennent plus de poids sous acétate de cyprotérone comparativement à la spironolactone (38). Dans notre travail, 25 % des patientes traitées par ACP ont signalé une prise de poids. La spironolactone serait donc une bonne alternative thérapeutique chez les patientes déjà obèses ou en surpoids avec une hyperandrogénie. En effet, chez les patientes en surpoids on observe une augmentation de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion ce qui aggrave l'hyperandrogénie clinique et biologique. Cela peut s'expliquer par plusieurs mécanismes : augmentation de la biosynthèse des androgènes ovariens insulinodépendants, baisse de la production hépatique de la SHBG et augmentation de l'action de la LH (54). Une perte de poids et la mise en place de règles hygiéno-diététiques pourrait donc participer à l'amélioration des symptômes de l'hyperandrogénie.

Concernant la tolérance, une dose faible de spironolactone (50 à 200mg/jour) est le plus souvent utilisée dans la littérature pour diminuer le risque d'effets indésirables (22)(44)(55). Cependant chez les patientes obèses, il est nécessaire d'augmenter la dose jusque 200 à 300 mg pour obtenir des résultats satisfaisants (23). Dans notre étude, une dose de 150 mg/jour a été utilisée et 87,5 % des patientes n'ont signalé aucun effet indésirable. Dans les données de la littérature, on retrouve un taux de 57,5 % de patientes indemnes d'effets indésirables dans l'étude de Shaw et al. (44) en 2000 et un taux de 41 % en 2002 (56). Notre taux est plus élevé que celui retrouvé dans la littérature ; ceci pourrait s'expliquer par le faible effectif de l'étude et par le caractère rétrospectif. Néanmoins de manière générale, à doses faibles de spironolactone, le taux d'effets secondaires est peu important (44).

Dans notre population, 12,5 % des patientes ont signalé des effets secondaires à type de mastodynies, d'asthénie ou de troubles du cycle menstruel. Les troubles du cycle menstruel ont été retrouvés chez deux patientes (6,25%). Dans la littérature, les troubles du cycle apparaissent comme l'effet indésirable le plus fréquent sous spironolactone (42)(43). Shaw et al. (56) en 2002 se sont intéressés aux effets secondaires de la spironolactone chez 91 femmes traitées pour de l'acné pendant 8 ans. Les troubles du cycle menstruel survenaient chez 22% des patientes. Ceux-ci peuvent correspondre à une aménorrhée, à une augmentation ou une diminution de l'abondance des règles, à des spotting ou à un raccourcissement du cycle (34)(57). La spironolactone augmenterait les taux de progestérone et de 17-OHP grâce à une inhibition de l'activité de la 17-hydroxylase et cela conduirait à des dysovulations (58). Or nous avons pu constater dans notre population une tendance à l'élévation de la 17-OHP sous spironolactone.

L'utilisation d'une contraception estroprogestative paraît importante puisqu'elle permet de minimiser l'incidence et la sévérité de ces troubles du cycle. En effet, dans la revue de Layton et al. réalisée en 2017 (42), l'incidence des troubles du cycle apparaissait plus faible lorsque la spironolactone était associée à une COP (incidence = 32/146 sans estroprogestatif versus 6/112 avec une COP ; RR 0,24, 95% CI 0,11-0,56 ; p = 0,001).

Il n'a pas été retrouvé d'hypotension, de modification de la kaliémie, de polyurie ou de cas d'insuffisances rénales dans ce travail. Quelques études ont déjà observé une légère élévation de la kaliémie après traitement par spironolactone mais ceci reste un effet secondaire rare (42). Dans notre étude, nous avons contrôlé le ionogramme sanguin et la fonction rénale avant l'initiation du traitement et lors du premier contrôle (4 à 6 mois). Cependant, l'étude de Plovamich et al. (59) a retrouvé seulement 13 cas d'hyperkaliémie sur 1802 mesures chez des patientes jeunes traitées par spironolactone (50 à 200 mg/jour). Ceci correspond à un taux de 0,72 % or le taux basal de la population était de 0,76 %. De plus, pour 6 mesures sur 13, après un nouveau contrôle la kaliémie revenait normale. Selon cette étude américaine, il n'est donc pas nécessaire de réaliser cette surveillance biologique chez les jeunes femmes en bonne santé traitées par spironolactone. Ceci a été confirmé par la revue de Layton et al. (42) en 2017. Par ailleurs, une baisse légère de la tension peut également être retrouvée sous SLA, mais celle-ci est rarement associée à des symptômes d'hypotension orthostatique (44).

Enfin, certaines études ont montré une augmentation du risque de cancer du sein sous SLA (60). L'étude de Shaw et al. (56) a reporté 7 mammographies anormales qui ont conduit à 4 biopsies, toutes avec des résultats bénins. Cependant, l'étude rétrospective de Mackenzie et al. (61) réalisée en 2012 a comparé le moment de survenue d'un cancer du sein entre des patientes exposées à la SLA et un groupe contrôle. 28 032 patientes qui ont reçu au moins deux prescriptions de SLA après 55 ans ont été comparées à 55 961 patientes non exposées au traitement. Aucune association entre l'exposition à la spironolactone et le risque de cancer du sein n'a été retrouvée. La bonne tolérance de ce médicament bloqueur des récepteurs aux androgènes est donc un argument en faveur de la mise en place d'un traitement par spironolactone dans les cas d'hyperandrogénie féminine.

La proportion de patientes présentant une HA imputable au SOPMK était de 86,5 % dans notre étude. 10,8 % de nos patientes présentaient une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase et 2,7 % un hirsutisme idiopathique. Si l'on compare à l'étude de Azziz et al. (1) réalisée en 2004, 82 % des patientes avec HA présentaient un SOPMK, 4,7 % des patientes présentaient un hirsutisme idiopathique et 1,6 % une forme non classique de déficit en 21-

hydroxylase. La prévalence du SOPMK et de l'hirsutisme idiopathique sont donc comparables. Cependant, nous retrouvons une prévalence plus élevée dans notre population de formes non classiques de bloc en 21-hydroxylase. Ceci peut s'expliquer par le fait que le CHU de Lille est un centre de compétence pour la prise en charge des maladies endocriniennes rares, dont l'HCS.

Enfin, dans notre étude, 38 % des patientes étaient sous macroprogestatifs avec la spironolactone, 27 % étaient sous contraception estroprogestative, 8 % sous dispositif intra utérin et 3 % sous microprogestatifs. Même s'il a déjà été suggéré que la spironolactone réduit la sécrétion d'androgènes, l'existence d'un tel effet est discutable puisque ce médicament est très fréquemment utilisé en association avec une contraception estroprogestative qui inhibe la production d'androgènes (52). La COP pourrait donc participer à l'efficacité de la spironolactone. D'autre part, la pilule estroprogestative permet de minimiser les risques de troubles du cycle et d'empêcher un potentiel risque de féminisation du fœtus lors d'une grossesse sous spironolactone (4)(9). L'association de la spironolactone à une contraception estroprogestative paraît donc essentielle ; d'une part pour minimiser les effets secondaires de ce traitement et d'autre part pour améliorer les résultats cliniques et biologiques particulièrement chez les patientes SOPMK. Après avoir éliminé d'éventuelles contre-indications, il faudra s'attacher à utiliser une COP avec un progestatif peu androgénique tel que le gestodène, le désogestrel, le norgestimate ou un progestatif anti-androgénique.

Les principales limites de cette étude reposent sur le caractère rétrospectif, responsable d'un nombre important de données manquantes, et sur l'effectif réduit. Ceci pourrait expliquer l'absence de différences retrouvées pour le score de Ferriman et Gallwey sous chacun des traitements.

D'autre part, en ce qui concerne les symptômes cliniques, nos résultats sont basés sur des données qualitatives issues de la perception et du ressenti des patientes. L'amélioration de ces symptômes est un critère subjectif et peut varier selon les patientes et selon l'investigateur. De plus, la durée de chacun des traitements avant évaluation est variable selon les patientes allant de 10 mois à 33 mois. Le temps de traitement pourrait influencer l'efficacité de la spironolactone ainsi que l'apparition d'effets secondaires. Enfin, les mesures cosmétiques adjuvantes comme l'épilation définitive ou l'utilisation de traitements dermatologiques n'ont pas été étudiées. Celles-ci jouent un rôle important dans la prise en charge des symptômes cliniques et peuvent influencer les résultats.

Néanmoins, les résultats préliminaires suggèrent une efficacité clinique de la

spironolactone en relais de l'ACP pour les doses étudiées et les durées de traitement analysées. La plupart des patientes sont satisfaites du traitement par spironolactone et aucune d'elle n'a souhaité l'interrompre en raison d'effets secondaires.

CONCLUSION

L'hyperandrogénie est un motif fréquent de consultation en gynécologie. Chez les femmes en âge de procréer, il peut être responsable d'une gêne sociale et d'un retentissement psychologique important. Sa gestion requiert une approche pluridisciplinaire avec une prise en charge diététique et des mesures cosmétiques adjuvantes. Néanmoins, ces mesures ne seront pas suffisantes et un traitement médical est souvent nécessaire. Un suivi régulier pour l'évaluation et la tolérance du traitement médical ainsi que l'efficacité thérapeutique est essentiel. L'objectif de notre étude préliminaire était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone chez des patientes présentant une hyperandrogénie clinique.

Nos résultats suggèrent que la spironolactone, en relais de l'acétate de cyprotérone, semble aussi efficace pour le traitement des symptômes cliniques tels que l'hirsutisme, l'acné et l'alopecie. Sur le plan biologique, les taux de testostérone et de delta-4 androstènedione sont significativement diminués sous acétate de cyprotérone et sous spironolactone comparativement à l'absence de traitement. Il n'y a pas de différences significatives pour les taux d'androgènes entre les deux traitements. Chez les patientes traitées par spironolactone et contraception estroprogestative, on observe une diminution significative de la testostérone comparativement à l'absence de traitement. Enfin, la tolérance de ce traitement est bonne avec seulement 12,5 % de patientes présentant des effets secondaires. Aucune patiente n'a arrêté la spironolactone en raison d'effets indésirables. Néanmoins, il est nécessaire d'informer les patientes que les effets secondaires sont rares à faibles doses et ont tendance à s'amender avec le temps. De même, il faut souligner qu'il s'agit d'un traitement long avec des résultats qui ne sont pas immédiats et qui nécessite un suivi régulier.

Afin de confirmer les résultats de cette étude préliminaire, il serait intéressant de poursuivre le travail par la réalisation d'une étude prospective avec un nombre plus important de sujets comparant la spironolactone et un placebo en relais de l'ACP.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2004;89(2):453-62.
2. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Médicale.* nov 2013;42(11):1487-99.
3. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril.* avr 2002;77:3-5.
4. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 1 mars 2012;18(2):146-70.
5. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):2745-9.
6. Chabbert-Buffet N, Droumaguet C, Salenave S, Bry H, Young J. Hirsutisme et hyperandrogénie : stratégie diagnostique et principes du traitement. *Med Clin Endocrinol Diab.* 2011;53-60.
7. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol.* juin 2018;4(2):56-71.
8. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* janv 2008;58(1):56-9.
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* mai 2016;74(5):945-973.e33.
10. Harper JC. Hormonal Therapy for Acne Using Oral Contraceptive Pills. *Semin Cutan Med Surg.* juin 2005;24(2):103-6.
11. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet.* janv 2012;379(9813):361-72.
12. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* sept 2004;22(5):419-28.
13. Shaw JC. Acne: Effect of Hormones on Pathogenesis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(8):571-8.
14. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. *Clin Dermatol.* mars 2017;35(2):168-72.

15. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical Localization of Androgen Receptors in Human Skin Using Monoclonal Antibodies Against the Androgen Receptors. *J Invest Dermatol.* mai 1993;100(5):663-6.
16. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* août 2015;90(4):529-43.
17. Gan DCC, Sinclair RD. Prevalence of Male and Female Pattern Hair Loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc.* déc 2005;10(3):184-9.
18. Price VH. Androgenetic Alopecia in Women. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1 juin 2003;8(1):24-7.
19. Sawaya ME, Price VH. Different Levels of 5 α -Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia. *J Invest Dermatol.* sept 1997;109(3):296-300.
20. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet.* août 2007;370(9588):685-97.
21. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol.* févr 2010;71(1):2-7.
22. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. *Int J Womens Dermatol.* 16 févr 2017;3(1 Suppl):S6-10.
23. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B. Anti-androgen Treatments. *Ann Endocrinol.* févr 2010;71(1):19-24.
24. Arowojolu AO, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012, Issue 7.
25. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril.* mai 1991;55(5):877-81.
26. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception.* mai 2003;67(5):349-53.
27. Kahraman K, Şükür YE, Atabekoğlu CS, Ateş C, Taşkın S, Çetinkaya ŞE, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* août 2014;290(2):321-8.
28. Bitzer J, Römer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms – a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 4 mai 2017;22(3):172-82.
29. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence

- from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):965-8.
30. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrl P. Does cyproterone acetate promote multiples meningiomas. *European Congress of Endocrinology.* 2008;
31. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2015;157(10):1741-6.
32. Schmutz J-L. Méningiomes et acétate de cyprotérone : mise au point. *Ann Dermatol Vénérologie.* mai 2018;145(5):390-1.
33. Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients>
34. Shaw JC. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* févr 1991;24(2):236-43.
35. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Libr.* 2009;54.
36. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2018;103(4):1258-64.
37. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 1 janv 2004;19(1):41-7.
38. Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmaz B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: Randomized comparison of three regimens. *J Dermatol Treat.* juin 2012;23(3):177-83.
39. Sert M, Tetiker T, Kirim S. Comparison of the efficiency of anti-androgenic regimens consisting of spironolactone, Diane 35, and cyproterone acetate in hirsutism. *Acta Medica Okayama.* 2003.
40. Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* janv 1985;112(1):124-5.
41. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of Spironolactone, Flutamide, and Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial ¹. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2000;85(1):89-94.
42. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral

Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* avr 2017;18(2):169-91.

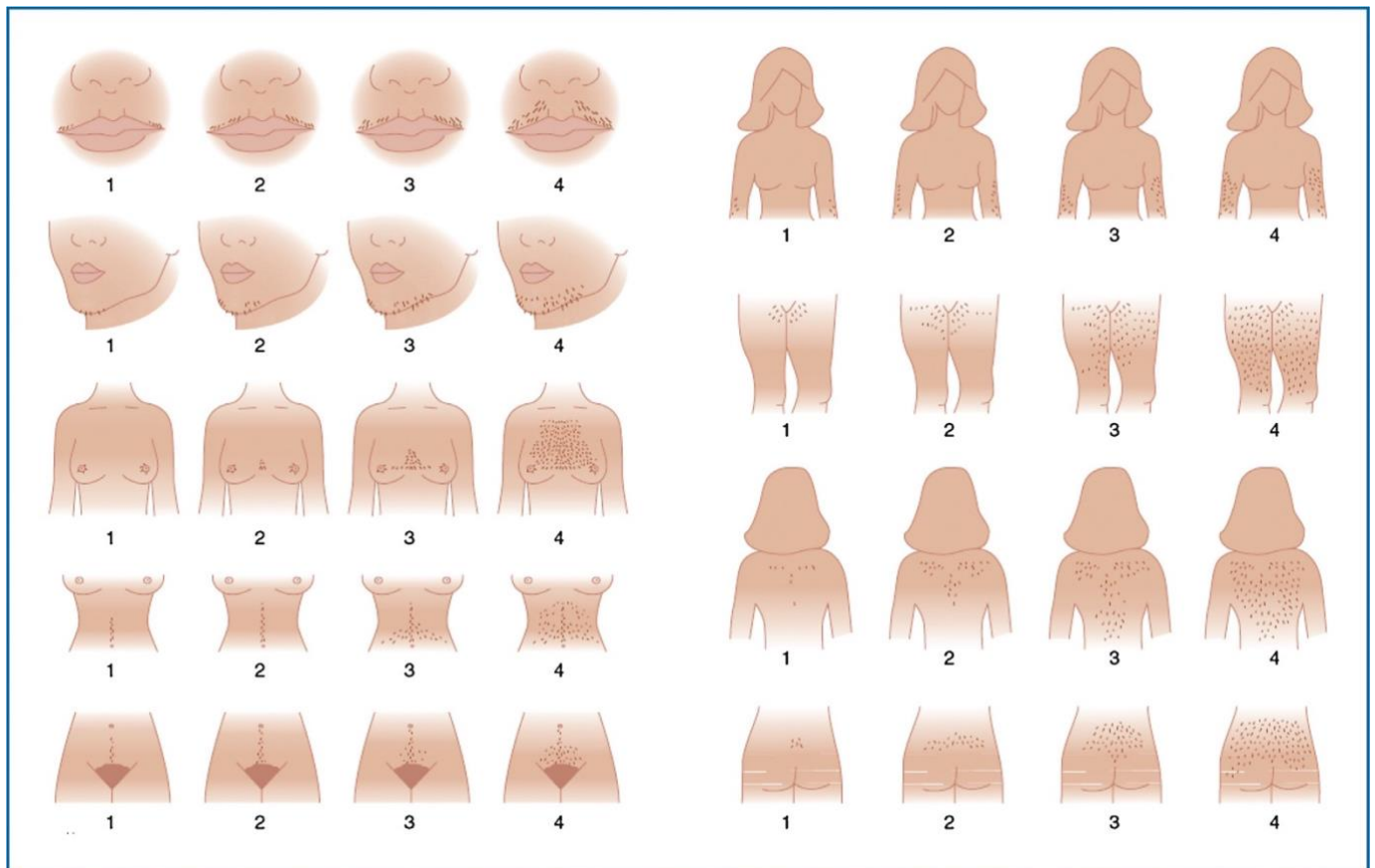
43. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2005;19(2):163-6.
44. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* sept 2000;43(3):498-502.
45. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* mars 2005;152(3):466-73.
46. Rathnayake D, Sinclair R. Innovative Use of Spironolactone as an Antiandrogen in the Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Dermatol Clin.* juill 2010;28(3):611-8.
47. Yazdabadi A, Green J, Sinclair R. Successful treatment of female-pattern hair loss with spironolactone in a 9-year-old girl. *Australas J Dermatol.* mai 2009;50(2):113-4.
48. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic Hirsutism ¹. *Endocr Rev.* août 2000;21(4):347-62.
49. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, et al. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2008;93(4):1153-60.
50. Plouvier P, Peigné M, Gronier H, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Is the suppressive effect of cyproterone acetate on serum anti-Müllerian-hormone levels in women with polycystic ovary syndrome stronger than under oral contraceptive pill? *Gynecol Endocrinol.* 2 août 2016;32(8):612-6.
51. Leelaphiwat S, Jongwutiwes T, Lertvikool S, Tabcharoen C, Sukprasert M, Rattanasiri S, et al. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial: Oral pill plus spironolactone in PCOS. *J Obstet Gynaecol Res.* mars 2015;41(3):402-10.
52. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2000;52(5):587-94.
53. Lumachi F, Rondinone R. Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* avr 2003;79(4):942-6.
54. Moran LJ, Lombard CB, Lim S, Noakes M, Teede HJ. Polycystic Ovary Syndrome and Weight Management. *Womens Health.* mars 2010;6(2):271-83.
55. Shaw JC. HORMONAL THERAPY IN DERMATOLOGY. *Dermatol Clin.* janv 2001;19(1):169-78.
56. Shaw JC, White LE. Long-Term Safety of Spironolactone in Acne: Results of an 8-Year Followup Study. *J Cutan Med Surg.* nov 2002;6(6):541-5.

57. Hughes BR, Cunliffe WJ. Tolerance of spironolactone. *Br J Dermatol.* mai 1988;118(5):687-91.
58. Helfer EL, Miller JL, Rose LI. Side-Effects of Spironolactone Therapy in the Hirsute Woman. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 1988;66(1):208-11.
59. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne. *JAMA Dermatol.* 1 sept 2015;151(9):941.
60. Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, Melbye M. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol.* déc 2013;37(6):870-5.
61. Mackenzie IS, MacDonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ.* 13 juill 2012;345.

ANNEXE

Annexe 1 : Score de Ferriman & Gallwey modifié

La figure est issue de l'article de Peigné et al. (2)



AUTEUR : Nom : BROUX

Prénom : ESTELLE

Date de Soutenance : Mardi 14 mai 2019

Titre de la Thèse : La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans le traitement de l'hyperandrogénie féminine : étude préliminaire chez 37 patientes

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Gynécologie Médicale

Mots-clés : Hyperandrogénie, SOPMK, acétate de cyprotérone, spironolactone

CONTEXTE – L'hyperandrogénie (HA) est un motif fréquent de consultation en gynécologie endocrinienne. Elle se définit par l'ensemble des symptômes dû à une production excessive d'androgènes. Les principales manifestations de l'HA sont l'hirsutisme, l'acné et l'alopécie androgénique. L'acétate de cyprotérone (ACP) est actuellement le traitement anti-androgénique de première intention. Cependant, ce traitement étant controversé, la spironolactone (SLA) pourrait être une alternative efficace en relais de l'ACP dans le traitement de l'HA féminine.

METHODE – Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée entre décembre 2002 et janvier 2018 dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandres au CHU de Lille. Les patientes présentant une HA clinique et ayant bénéficié d'un traitement par ACP puis par SLA ont été incluses. Au total, 37 patientes ont bénéficié d'une évaluation clinico-biologique avant traitement, puis sous ACP et sous SLA.

RESULTATS – Sur le plan clinique, la grande majorité des patientes était satisfaite du relais par la SLA et n'a observé aucune différence entre les deux traitements. Sur le plan biologique, les taux de testostérone et de delta-4 androstènedione étaient significativement diminués sous ACP ($p = 0,005$ et $p = 0,008$) et sous SLA ($p = 0,006$ et $p = 0,005$) comparativement à l'absence de traitement. Il n'a pas été retrouvé de différences significatives lorsque l'on compare les taux sous ACP et sous SLA ($p = 0,674$ et $p = 0,893$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les taux plasmatiques des autres androgènes ainsi que pour la FSH, la LH et l'AMH. 87,5 % des patientes étaient indemnes d'effets secondaires et seulement deux patientes ont mentionné des troubles du cycle menstruel. Aucun effet secondaire grave n'a été détecté.

CONCLUSION – Les données recueillies montrent une efficacité clinique de la SLA en relais de l'ACP dans le traitement de l'HA. De plus, sur le plan biologique, les taux de testostérone et de delta-4 androstènedione sont significativement diminués sous SLA par rapport à l'absence de traitement et comparables à ceux obtenus lors du traitement par ACP. Cet anti-androgène apparaît donc comme une alternative efficace et bien tolérée, en relais de l'ACP chez des patientes présentant une HA. Dans tous les cas, l'association de mesures hygiéno-diététiques et cosmétiques à la prise en charge thérapeutique est nécessaire pour en améliorer les manifestations cliniques.

Composition du Jury :

Président : Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs : Professeur Sophie CATTEAU-JONARD (directrice de thèse), Docteur Geoffroy ROBIN, Docteur Camille Robin