

TRAITEMENT DE L'HIRSUTISME

Nathalie Ronci-Chaix





Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annales
d'Endocrinologie
Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie 71 (2010) e20-e26

Consensus de la société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine

Les traitements anti-androgènes

Anti-androgen treatments

A. Bachelot^{a,*}, N. Chabbert-Buffet^b, S. Salenave^c, V. Kerlan^d, M.-B. Galand-Portier^e

Collection MCED 6ème Journée d'endocrinologie sexuelle Alfred Jost (hors-série / mars 2008) Auteurs

:

Lise Duranteau, Praticien Attaché, Service d'Endocrinologie pédiatrique et Centre de Référence des Maladies Rares du Développement Sexuel. Pôle d'Endocrinologie Enfant-Adulte, GH Cochin-Saint Vincent de Paul, 78-82 avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris



Endocrinologie-Nutrition

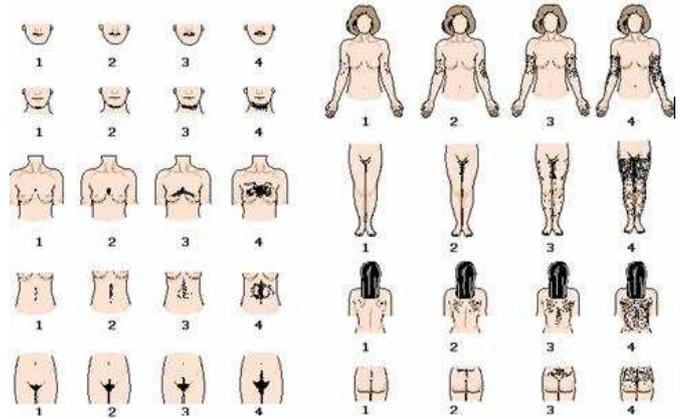
Hyperandrogénie et hirsutisme

[10-033-G-10] - Doi : 10.1016/S1155-1941(10)51192-2

C. Droumaguet^a, S. Salenave^a, S. Brailly-Tabard^{b,c}, J. Young

Traitement de l'hirsutisme

- Études portant sur de petites séries de patientes
- Patientes de poids normal ou en surpoids
- Diagnostics étiologiques hétérogènes
- Études pas toujours contrôlées
- Différence entre l'Europe et les Etats-Unis
- Critère d'évaluation principal des différentes études est le score de Ferriman et Gallway



CONTRACAPTION ESTROPROGESTATIVE (OP)

La contraception OP est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré

Recommandation 2010 de la SFE



CHOIX DE LA CONTRACAPTION ESTROPROGESTATIVE (OP): efficacité sur l'hirsutisme

Intérêt progestatif anti-androgénique
(acétate de cyprotérone, drospirénone) ?

Intérêt d'un progestatif à faible activité
androgénique (progestatifs de 3^{ème}
génération: norgestimate, désogestrel,
gestodène) ?

Association éthinyloestradiol 35 µg- acétate de cyprotérone 2 mg

- DIANE 35 * et génériques
- depuis 1987
- pas d'AMM pour la contraception
- la plus étudiée
- risque de thrombose veineuse multiplié par 4
Lancet 2001; 358:1427-9
- Suspension d'AMM fin janvier 2013
Arrêt commercialisation d'ici 3 mois



Estroprogestatifs de 3^{ème} génération (depuis 1984)

CLASSE	ESTROGENE	PROGESTATIF	SPECIALITES
C3G	EE 20 µg	Désogestrel 150 µg	Mercilon*- Désobel 150/20* Désogestrel Ethinylestradiol 150/20* (Gé)
C3G	EE 30 µg	Désogestrel 150 µg	Désobel 150/30* Désogestrel Ethinylestradiol 150/30* (Gé) Varnoline* Varnoline continu*
C3G	EE 15 µg	Gestodène 60 µg	Melodia*- Minesse*- Optinesse* Gestodène Ethinylestradiol 60/15* (Gé)
C3G	EE 20 µg	Gestodène 75 µg	Carlin 75/20*- Moneva* Minulet*- Efizial 75/20* Harmonet*- Méliane * Félixita 75/20* Gestodène Ethinylestradiol 75/20* (Gé)
C3G	EE 30 µg	Gestodène 75 µg	Carlin 75/30*- Efizial 75/30* Félixita 75/30*- Minulet*- Monéva* Gestodène Ethinylestradiol 75/30* (Gé)
C3G	EE 30 puis 40 ou 30 µg	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg	Phaeva*- Triminulet*- Perléane*
C3G	EE 35 µg EE 35 µg	Norgestimate 250 µg Norgestimate 180 puis 215 puis 250 µg	Cilest*- Effiprev* Triafemi*- Tricelest*

Estroprogestatifs de 3^{ème} génération

- Progestatifs à faible activité androgénique pas plus efficaces dans l'hirsutisme
- Augmentation du risque de thromboses veineuses (connue depuis 1995)

Lancet 1995;346:1589-93

Risque de thrombose veineuse pour une femme en bonne santé

- Sans OP: 5 à 10 cas/an pour 100 000 femmes
- C2G: 20 cas
- C3G: 40 cas
- (grossesse: 60 cas)

Estroprogestatifs de 4ème génération (depuis 2001)

- **Chlormadinone** 2 mg + EE 30 µg (*Belara**)
- **Drospirénone** + EE 20 µg (*Jasminelle*- Bélanette*- Drospibel 3/20*- Drospirénone Ethinylestradiol 3/20* (Gé)*) ou 30 µg (*Convuline*- Drospibel 3/30* Jasmine*- Drospirénone Ethinylestradiol 3/30* (Gé)- Rimendia*- Yaz**)
 - Progestatif, analogue de la spironolactone à action anti-minéralocorticoïde faible et anti-androgénique
 - Pas d'étude randomisée contre placebo dans l'hirsutisme
 - Surrisque thrombose veineuse/C2G (multiplié par 2)
Lidegaard BMJ 2011 oct 25;342:d6423
- **Estradiol** 1,5 mg + **Nomégestrol acétate** 2,5 mg *Zoely**
- **Valérate d'estradiol** 3, 2 puis 1 mg + **Dienogest** 2 à 3 mg *Qlaira**

Choix de l'estroprogestatif

- Pas de supériorité dans l'hirsutisme d'une contraception OP sur l'autre
 - Pas de différence d'efficacité sur l'hirsutisme entre les différents progestatifs
 - Pas d'évaluation des effets sur l'hirsutisme des dosages d'éthinyl-estradiol (20, 30 ou 35 µg)Recommandation SFE 2010
- Surrisque thrombo-embolique veineux des C3G et des C4G contenant de la drospirénone par rapport aux C2G (risque multiplié par 2)

Risque d'événements thrombo-emboliques veineux chez une femme en bonne santé est de 4 accidents/an pour C3G au lieu de 2 pour C2G pour 10 000 utilisatrices

HAS novembre 2012

Estroprogestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} génération (depuis 1973)

CLASSE	ESTROGENE	PROGESTATIF	SPECIALITE
C1G	EE 35µg	Noréthistérone 500 puis 750 puis 1000 µg	Triella*
C2G	EE 30 puis 40 µg EE 30 puis 40 puis 30 µg	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg	Adépal* Pacilia* Amarance* Daily Gé* Evanecia* Trinordiol*
C2G	EE 30 µg	Lévonorgestrel 150 µg	Ludéal Gé* Minidril* Zikiale*
C2G	EE 20 µg	Lévonorgestrel 100 µg	Leeloo* Lovavulo* Optilova*
C2G	EE 50 µg	Norgestrel 500 µg	Stédiril*

ACETATE DE CYPROTÉRONNE

50 mg

L'acétate de cyprotérone (CPA) à la dose de 50 mg/j, 20 jours sur 28, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère



Recommandation 2010 de la SFE

ACETATE DE CYPROTERONE 50 mg

- CPA 50 mg/j + estradiol
20 jours/28
- Contraceptif à partir du
3^e cycle
- Effets indésirables:
aménorrhée secondaire,
spotting, métrorragies,
hématométrie,
dyspareunie, baisse de
la libido, prise de poids
...
- Effet sur minéralisation
osseuse ?



ACETATE DE CYPROTERONE 50 mg

- Puissant progestatif
- Dérivé de la 17 hydroxyprogestérone
- Activité anti-gonadotrope
- Activité anti-androgène dose-dépendante
- AMM hirsutisme en France et en Europe
- Pas disponible aux USA: Peu d'études
- Association à un estrogène:
 - 17 bêta-estradiol de préférence à EE
 - Per os 2 mg
 - Voie transdermique (patiente à risque thrombotique)

ACETATE DE CYPROTERONE 50 mg

Contre-indications:

- Affections hépatiques graves
- Tuberculose et maladie cachectisante
- Diabète sévère
- Antécédents thrombo-emboliques
- Dépression chronique sévère
- Anémie à hématies falciformes
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse
- Antécédents d'herpes gestationis
- méningiomes

ACETATE DE CYPROTERONE 50 mg

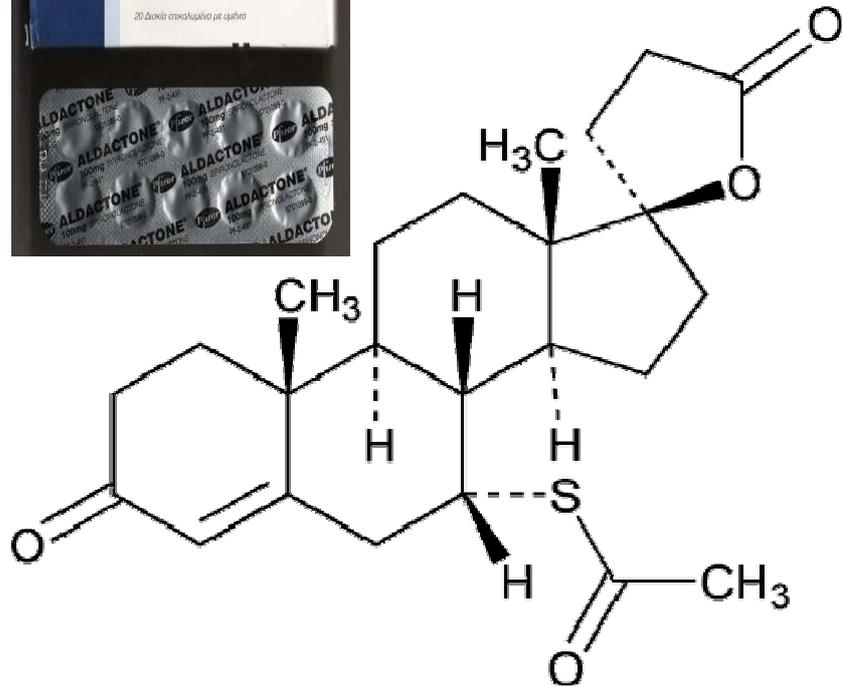
- Risque d'hépatite cytolytique
 - Doses souvent supérieures à 50 mg
 - Surtout si pathologie hépatique sous-jacente
- Risque thrombo-embolique veineux et artériel
- Risque de méningiomes multiples si utilisation prolongée (plusieurs années)

Br J Clin Pharmacol

2011;72(6):965-968

SPIRONOLACTONE

- En deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre-indication du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère
- Nécessité d'une contraception efficace
- Hors AMM
Recommandation SFE
2010



SPIRONOLACTONE

- Anti-hypertenseur anti-aldostérone anti-androgène
- Depuis 1978
- Aux USA +++
- Efficacité dose-dépendante (pas d'étude rigoureuse dose-réponse)
- Dose initiale: 100 mg
- Dose nécessaire: 200 à 300 mg en 2 prises
- Effets indésirables; polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, gastrite, spotting ...

FLUTAMIDE

- En 3^{ème} intention dans les hirsutismes sévères en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la contraception OP, du CPA à 50mg/j ou de la spironolactone
- Hors AMM
Recommandation SFE
2010

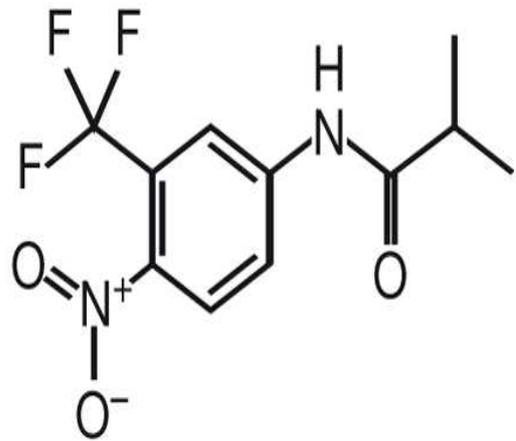


Figure 3. Structure du flutamide (2-méthyl-N-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-propanamide) (Eulexin®).

FLUTAMIDE

- Antagoniste non stéroïdien du récepteur des androgènes
- Indiqué dans le traitement du cancer de la prostate à la dose de 750 mg/j
- Risque d'hépatotoxicité: bilan hépatique avant traitement et régulièrement sous traitement
- Effets secondaires: xérose cutanée, stimulation de l'appétit

FLUTAMIDE

- Efficace dans l'hirsutisme à 500 mg/j, 250 mg/j et 125 mg/j
- Contraception efficace indispensable (risque de tératogénicité)
- Hépatotoxicité dose-dépendante
- Pas d'effets hépatiques aux doses les plus faibles

