

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1990

THESE N° 1621

TRAITEMENT DE L'HIRSUTISME PAR L'ACETATE DE CYPROTERONE

ETUDE DE 16 OBSERVATIONS



106 004781 4

présentée et soutenue publiquement le 05 Octobre 1990

PAR

Marie-France TORTUL

Née le 01 Mars 1961 à Agen

EXAMINATEURS DE LA THESE

- | | |
|--|-----------------|
| Monsieur le Professeur LAUBIE | - Président |
| Madame le Professeur ARCHAMBEAUD | - Juge |
| Monsieur le Professeur BAUDET | - Juge |
| Monsieur le Professeur VANDROUX | - Juge |
| Monsieur le Docteur GAILLARD | - Membre invité |

THESE MED LIMOGES 1990 n° 1622



A

Ex. 1

S.b.P: 255 529

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N°162

TRAITEMENT DE L'HIRSUTISME PAR L'ACETATE DE CYPROTERONE

ETUDE DE 16 OBSERVATIONS

présentée et soutenue publiquement le 05 Octobre 1990

PAR

Marie-France TORTUL

Née le 01 Mars 1961 à Agen

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE - Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD - Juge
Monsieur le Professeur BAUDET - Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX - Juge
Monsieur le Docteur GAILLARD - Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E



- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **BONNAUD**
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur **PIVA**
Monsieur le Professeur **COLOMBEAU**

PERSONNEL ENSEIGNANT

. **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse :

A ma grand-mère

A ma mère

Pour son soutien sans cesse renouvelé

A mon père

Avec toute mon affection

A Marie-Claude

*Que tous ces bons moments passés ensemble sous
le toit familial puissent se perpétuer encore
longtemps et souvent*

A toute ma famille

A tous ceux et celles qui m'ont aidée dans ce travail

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur LAUBIE
Professeur des Universités d'Endocrinologie
et Maladies Métaboliques
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

*Nous vous remercions de l'honneur que vous
nous faites de présider cette thèse et de
l'amabilité dont vous avez fait preuve tout au
long de la réalisation de ce travail.
Soyez assuré, Monsieur, de notre gratitude et
de notre profond respect.*

A nos Juges

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX
Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

*Tes qualités humaines et professionnelles ont été
pour moi un exemple.*

Tu m'as inspiré le thème de cette thèse.

*Présente à toutes les étapes de ce travail, ton
expérience clinique et ton esprit de recherche
ont été pour moi une émulation.*

*Au delà de mon admiration professionnelle,
reçois toute mon amitié.*

Monsieur le Professeur BAUDET
Professeur des Universités de
Clinique Obstétricale et Gynécologie
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
Chef de Service

*Monsieur, vous nous faites le grand honneur
d'accepter de juger ce travail, veuillez trouver
ici l'assurance de notre respectueuse recon-
naissance.*

Monsieur le Professe VANDROUX
Professeur des Universités de Biophysique
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

*Vous nous avez accueillie dans votre service
avec aménité, nous sommes très heureuse de
pouvoir vous compter parmi les membres de
notre jury.*

A Monsieur le Docteur GAILLARD

Votre accueil chaleureux et votre patience pour répondre à mes questions, tout au long de mon Internat, m'ont particulièrement touchée. Qu'il me soit permis de vous témoigner ma gratitude et vous de assurer de ma sincère sympathie.

"Dieu, remplis mon âme d'amour pour l'art et pour toutes les créatures. Ote de moi la tentation que la soif du gain et la recherche de la gloire m'influencent dans l'exercice de ma profession. Soutiens la force de mon cœur, pour qu'il soit toujours prêt à servir le pauvre et le riche, l'ami et l'ennemi, le juste et l'injuste.

Fais que je ne vois que l'homme dans celui qui souffre. Fais que mon esprit reste clair en toute circonstance : car grande et sublime est la science qui a pour objet de conserver la santé et la vie de toutes les créatures.

Fais que mes malades aient confiance en moi et en mon art, et qu'ils suivent mes conseils et mes prescriptions. Eloigne de leur lit les charlatans, l'armée des parents aux mille conseils, et les gardes qui savent toujours tout ; c'est une engeance dangereuse qui fait échouer par vanité les meilleures intentions.

Prête-moi, mon Dieu, indulgence et patience auprès des malades entêtés et grossiers.

Fais que je sois modéré en tout, mais insatiable dans mon amour de la science. Eloigne de moi l'idée que je peux tout. Donne-moi la force, la volonté et l'occasion d'élargir de plus en plus mes connaissances, afin que j'en fasse bénéficier ceux qui souffrent.

Ainsi soit-il !"

Rabbi Moshe Ben Maïmon

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : RAPPELS SUR LES POILS ET LES CHEVEUX

CHAPITRE II : LES ANDROGENES CHEZ LA FEMME

CHAPITRE III : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HIRSUTISME

CHAPITRE IV : EXPLORATION D'UN HIRSUTISME

CHAPITRE V : LES TRAITEMENTS DE L'HIRSUTISME

CHAPITRE VI : ACETATE DE CYPROTERONE

CHAPITRE VII : NOTRE ETUDE

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INDEX

INTRODUCTION

Depuis toujours les poils et les cheveux ont exercé une étrange fascination et inspiré les poètes romantiques ainsi que les mythes, magies et folklores.

Chez l'homme, c'est une très ancienne croyance, d'y voir un signe de virilité, de force et de prédominance sexuelle.

Même aujourd'hui les peuples primitifs qui n'ont jamais entendu parler d'hormones ont intégré dans leurs cultures la relation étroite entre pilosité corporelle et maturité sexuelle.

Chez la femme les cheveux sont avant tout une expression implicite de sexualité.

Aux cheveux se rattachent ou se rattachaient aussi une notion de spiritualité, de pouvoir, de forces surnaturelles, de sorcellerie. La légende de Samson en apporterait à elle seule une preuve évidente.

De nos jours, tandis que l'homme lutte avec acharnement contre la calvitie précoce comme si elle constituait une atteinte symbolique à sa virilité, la femme occidentale, si elle privilégie tout autant sa chevelure ne supporte plus le moindre duvet superflu.

Ainsi, l'hirsutisme, maladie des pays développés et médicalisés, maladie de l'esthétisme, constitue-t-il une affection socialement invalidante pour les femmes qui en sont affectées, tant peut être vive la cruauté de l'entourage, et cruciale l'importance des critères esthétiques dans la vie sociale.

Le médecin, quant à lui, ne doit donc pas perdre de vue le fait que l'apparition d'un hirsutisme peut constituer le signe révélateur d'une pathologie ovarienne ou surrénalienne.

Les progrès considérables réalisés dans la compréhension du mécanisme d'action des androgènes et dans la maîtrise des thérapies hormonales ont permis de transformer l'avenir des patientes hirsutes.

* * *

La présente étude comportera un rappel de physiologie sur la pilosité et l'hyperandrogénie ; puis la stratégie diagnostique et thérapeutique face à l'hirsutisme. Enfin elle développera l'intérêt du traitement de l'hirsutisme par l'acétate de cyprotérone, pièce maîtresse de notre thérapeutique.

CHAPITRE I

RAPPELS SUR LES POILS ET LES CHEVEUX

I - PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE DU POIL

La croissance des poils chez l'homme et la femme est déterminée par des facteurs génétiques et entretenue par la fonction endocrine.

1 - Folliculogénèse

L'asynchronisme du développement pileux commence dès la vie foetale. Le développement de la folliculogénèse d'origine épidermique débute à partir du deuxième-troisième mois de la vie foetale au niveau des cils, lèvres, cheveux et au quatrième-cinquième mois au niveau corporel. Au huitième mois le capital folliculaire est complet et le lanugo présent.

Les follicules pileux formés pendant la vie embryonnaire correspondent au capital folliculaire de la vie adulte et celui-ci est définitif. La structure du duvet et du poil adulte est relativement identique, mais la taille est très différente.

2 - Croissance cyclique du poil

Elle évolue en deux phases principales : ANAGENE (croissance active) et TELOGENE (phase de repos) après une période de transition et d'involution CATAGENIQUE génétiquement déterminée (28).

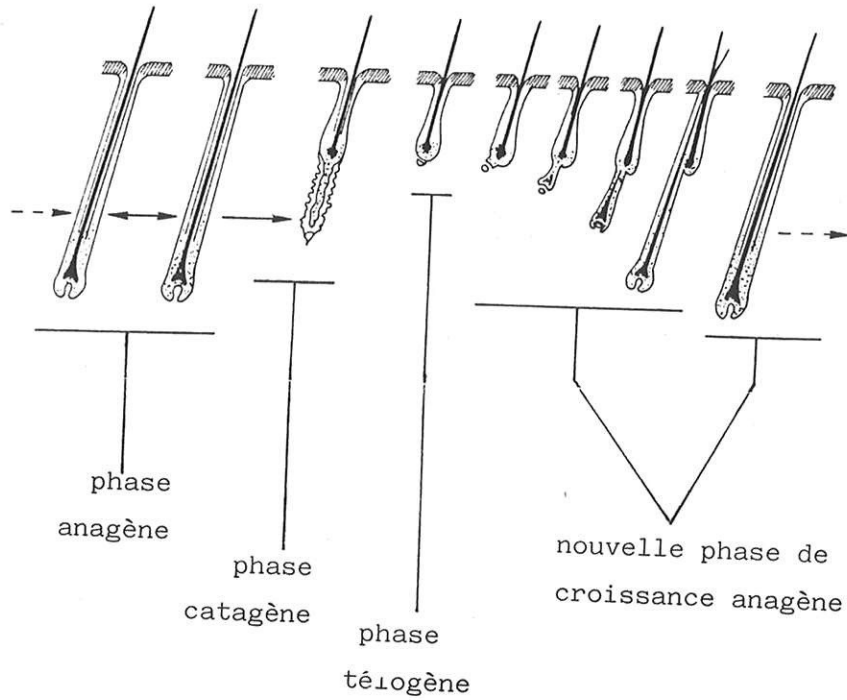


Figure 1 : Croissance du poil

Il existe des différences régionales dans le degré et la nature de la réponse tissulaire :

- 2 à 4 mois pour le corps ;
- 5 à 7 ans pour les cheveux ;
- 3 à 6 mois pour la moustache, en sachant que cet intervalle est variable avec l'âge : 3 mois chez l'adolescent, 5 mois chez l'adulte et 6 mois chez la personne âgée.

Au niveau du visage, l'hyperpilosité apparaît d'abord au coin des lèvres, sur le menton et sur les favoris (59).

L'intervalle des cycles est aussi différent selon les ethnies, l'âge et le sexe.

Le cycle global étant en moyenne de deux ans, il est illusoire de vouloir apprécier l'effet d'androgènes ou d'anti-androgènes sur la vitesse de pousse du poil.

Au total, la notion de cyclicité du poil est fondamentale pour comprendre les différentes actions hormonales.

3 - Classification des différents types de poils

a) Le lanugo : correspond aux premiers poils qui recouvrent le fœtus et tombent surtout avant et parfois après la naissance.

b) Le duvet : il est doux et non pigmenté, sa taille maximale atteint rarement 2 cm (28).

c) Le poil terminal : remplace le duvet à des sites spécifiques du corps et à des moments précis de la vie.

4 - Glandes sébacées

Glandes annexes de l'épiderme dérivant de la partie moyenne de l'ébauche pileaire, elles sont responsables de la sécrétion holocrine du sébum, première sécrétion glandulaire apparue au cours de la vie foetale (16).

Leur répartition chez l'adulte est variable : si les régions palmo-plantaires et la lèvre inférieure en sont totalement dépourvus, elles prédominent surtout sur le cuir chevelu, le visage et le dos.

La production de sébum, déversé dans le canal pilo-sébacé, dépend de multiples facteurs : nutritionnel, individuel, ethnique, du sexe et de l'âge. Elle est moins importante chez la femme que chez l'homme.

Cette sécrétion est hormono-dépendante et on peut assister à une "explosion" à la puberté avec apparition de l'acné qui correspond à une hypersécrétion accompagnée d'une altération du processus de kératinisation (28).

II - HYPERPILOSITE ET SYSTEME ENDOCRINE

Les termes d'hirsutisme et d'hypertrichose sont utilisés pour désigner une pilosité excessive chez la femme. Cependant, il existe une différence nette sur les définitions.

1 - Hirsutisme

C'est une augmentation de la croissance cyclique, du taux de croissance, du diamètre, des poils terminaux hormono-dépendants et l'apparition d'une pilosité anormale au niveau des zones anatomiques habituellement glabres chez la femme où les poils terminaux sont de petite taille et de petit calibre, et peu faciles à

distinguer du duvet. Les zones touchées sont le visage (barbe, moustache, favoris), le thorax (région mammelonnaire et inter-mammaire), la ligne blanche ombilico-pubienne, les régions fessières et intergénito-curales.

L'hirsutisme primaire ou idiopathique débute à la puberté et se stabilise autour de la trentième année alors que l'hirsutisme secondaire peut commencer avant ou après la puberté selon la cause endocrinienne.

2 - Hypertrichose

Il y a à la fois augmentation du duvet et des poils terminaux sur la totalité du corps. Le poil est plus long et pousse plus rapidement que la normale, mais il n'y a pas d'augmentation du diamètre ni de limitation par l'androgène-dépendance. Elle peut exister chez l'homme et la femme. Il ne s'agit pas de désordre systémique mais d'un trait génétique, racial ou d'une sensibilité constitutionnelle. Elle ne justifie pas de bilan endocrinien et elle est peu sensible au traitement anti-androgénique.

3 - Classification de la pilosité selon trois types hormonaux

a) La pilosité asexuelle

C'est la pilosité génétique présente à la naissance, influencée par le changement des taux d'hormone de croissance, mais indépendante des hormones stéroïdiennes sexuelles. Elle est présente au niveau de la tête, sourcils, cils, doigts, portion distale des membres.

b) La pilosité ambisexuelle

Elle apparaît chez l'homme et la femme, à la puberté, sous l'influence de la production des androgènes surrénaliens et gonadiques. Elle correspond à la pilosité pubienne, axillaire, des membres et du ventre.

c) La pilosité sexuelle

Elle est influencée par la production d'androgènes d'origine gonadique. On la retrouve au niveau de la poitrine, des moustaches, du nez, des oreilles externes et du dos (surtout chez l'homme, car chez la femme elle est difficile à différencier du duvet).

Ces poils androgène-dépendants sont génétiquement déterminés à cette sensibilité à la testostérone.

Enfin, d'autres hormones influencent et modifient les poils mais sans action sur leur croissance : corticoïdes, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance, oestrogènes.

Le diamètre et le taux de croissance sont aussi sous régulation hormonale : androgènes et hormone de croissance les augmentent, alors que les oestrogènes ne stimulent pas la croissance. Par contre les oestrogènes peuvent prolonger un cycle de croissance lorsque celui-ci est initié.

Au total, l'action des androgènes, qui s'exerce au niveau du follicule pilo-sébacé, contrôle le développement de la pilosité dans les zones sexuelles et stimule la pilosité dans les autres régions en transformant le duvet en poils durs et épais, de stade terminal.

A l'inverse, les androgènes, lorsqu'ils sont en excès chez l'homme et la femme, sont responsables d'une chute de cheveux, le contrôle hormonal du follicule pilo-sébacé du cuir chevelu relevant d'un mécanisme tout à fait différent (10, 64).

CHAPITRE II

LES ANDROGENES CHEZ LA FEMME

I - LA SYNTHÈSE

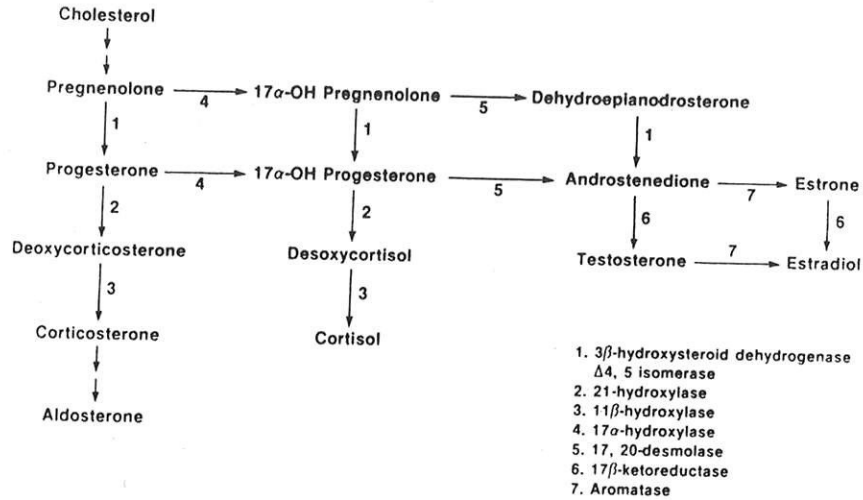


Figure n° 2 : Biosynthèse stéroïdienne

L'origine des androgènes est double : à la fois sécrétion glandulaire par le stroma ovarien et la surrénale, et conversion périphérique (foie et tissus cibles) d'androgènes inactifs en molécules actives.

Le cholestérol est transporté dans le sang par les LDL qui possèdent des récepteurs membranaires sur les cellules de la corticosurrénale et de l'ovaire. Celui-ci après une première étape de transformation en delta-5 pregnénolone peut emprunter deux voies de stéroïdogénèse (66).

* **Rester sur la voie delta-5**, voie préférentielle de la cortico-surrénale et conduire à la synthèse de DHA, androgène de faible activité qui s'accumule sous forme d'un ester de sulfate, le DHA-Sulfate.

* **Emprunter la voie delta-4-androstènedione (Δ_4A)**, voie préférentielle de l'ovaire qui conduit successivement à la progestérone, 17 OH progestérone, puis aux androgènes. La Δ_4A est de faible activité androgénique ; c'est la testostérone, chef de file des androgènes qui possède l'essentiel de l'activité.

Le passage de la voie delta-5 à la voie delta-4 est possible à toutes les étapes de la stéroïdogénèse grâce à un complexe enzymatique : la 3β stéroïde-Hydroxy-déshydrogénase.

L'ovaire et la surrénale sécrètent les mêmes androgènes à des taux différents. Il existe une conversion constante des différents androgènes entre eux. La production androgénique chez la femme peut être illustrée sur la figure suivante d'après Paule NATHAN (59).

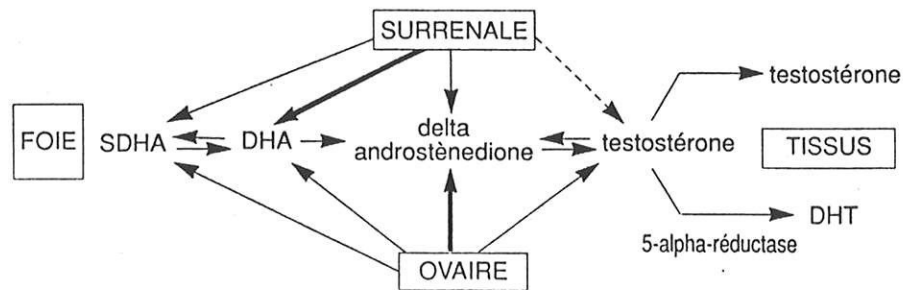
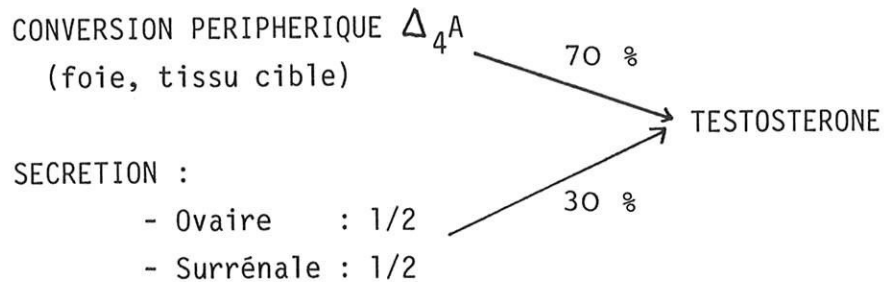


Figure n° 3 : Production d'androgènes chez la femme

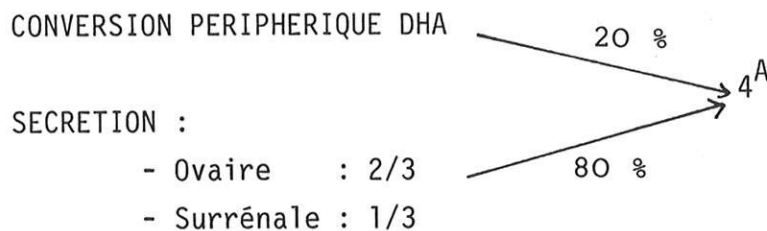
1 - La testostérone (12, 59)

C'est le plus puissant des androgènes : son activité est de 5 à 10 fois supérieure à celle de la Δ_4A et 20 fois supérieure à celle de la DHA. Il faut noter que 15 à 30 p. cent de la testostérone seulement sont sécrétés, moitié par l'ovaire, moitié par la surrénale ; le reste provient de la conversion périphérique de la Δ_4A .



2 - La delta-4-androstènedione (12, 59)

Elle est sécrétée à 80 p. cent et provient à 20 p. cent de la conversion périphérique de la DHA.



3 - La DHA et le DHA-Sulfate

Ils sont pratiquement totalement sécrétés par les surrénales.

4 - La DHT

Dont les principaux précurseurs sont la testostérone et la Δ_4A est l'androgène actif au niveau de la peau. C'est un produit essentiellement de conversion périphérique.

II - LE TRANSPORT

La testostérone est pour la majeure partie liée à des protéines : l'albumine (20 p. cent), la transcortine (3 p. cent) et surtout la testostérone estradiol binding globulin (TeBG) ou sex binding globulin (SBG) synthétisée par le foie.

La TeBG a une grande affinité pour les androgènes et donc une liaison forte. La testostérone liée se libère de sa protéine porteuse au fur et à mesure que la fraction libre est consommée. Cette faible quantité de testostérone libre (1 p. cent) rend son dosage peu fiable (11, 12).

C'est la forme libre de testostérone qui est considérée comme active et la variabilité de la capacité de liaison de la TeBG peut donc influencer aussi bien le taux de testostérone circulant que son retentissement clinique. Par contre la Δ_4A ne se lie pas à la TeBG et, de ce fait, pénètre librement dans les tissus cibles. Elle est donc une source importante de testostérone intracellulaire.

La synthèse hépatique de TeBG est modifiée par les hormones sexuelles : elle est stimulée par les oestrogènes et inhibée par les androgènes. La grossesse, les hépatopathies, l'hyperthyroïdie augmentent la TeBG et donc le taux de testostérone total sans augmenter le taux de testostérone libre. Dans le cas d'un dosage de testostérone totale, il s'agit alors d'une hypertestostéronémie biologique dépourvue -ou presque- d'activité dans les cellules cibles. Par contre, les androgènes inhibent la synthèse de la TeBG, ce qui réalise un mécanisme d'amplification de l'hyperandrogénie en augmentant la fraction libre active de testostérone.

III - LA REGULATION DE LA SECRETION DES ANDROGENES

Elle est soumise au contrôle des hormones hypophysaires sur lesquelles les oestrogènes et les glucocorticoïdes exercent un effet de rétrocontrôle.

* L'ACTH est une hormone qui stimule la production surrénalienne de cortisol, d'aldostérone, et d'androgènes.

* La LH contrôle la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque interne et du stroma ovarien. La conversion des androgènes en oestrogènes se produit dans les cellules de la granulosa sous l'influence de la FSH.

* Un effet régulateur direct des androgènes sur la sécrétion des gonadotrophines ne semble pas exister chez la femme. La production d'androgènes est, en quelque sorte, contrôlée par la sécrétion d'oestrogènes et de progestérone. Ceci n'est toutefois pas vrai pendant la période pubertaire où la production d'androgènes précède celle des oestrogènes, ni à la ménopause où elle est maintenue après la disparition de la sécrétion d'oestrogènes (54).

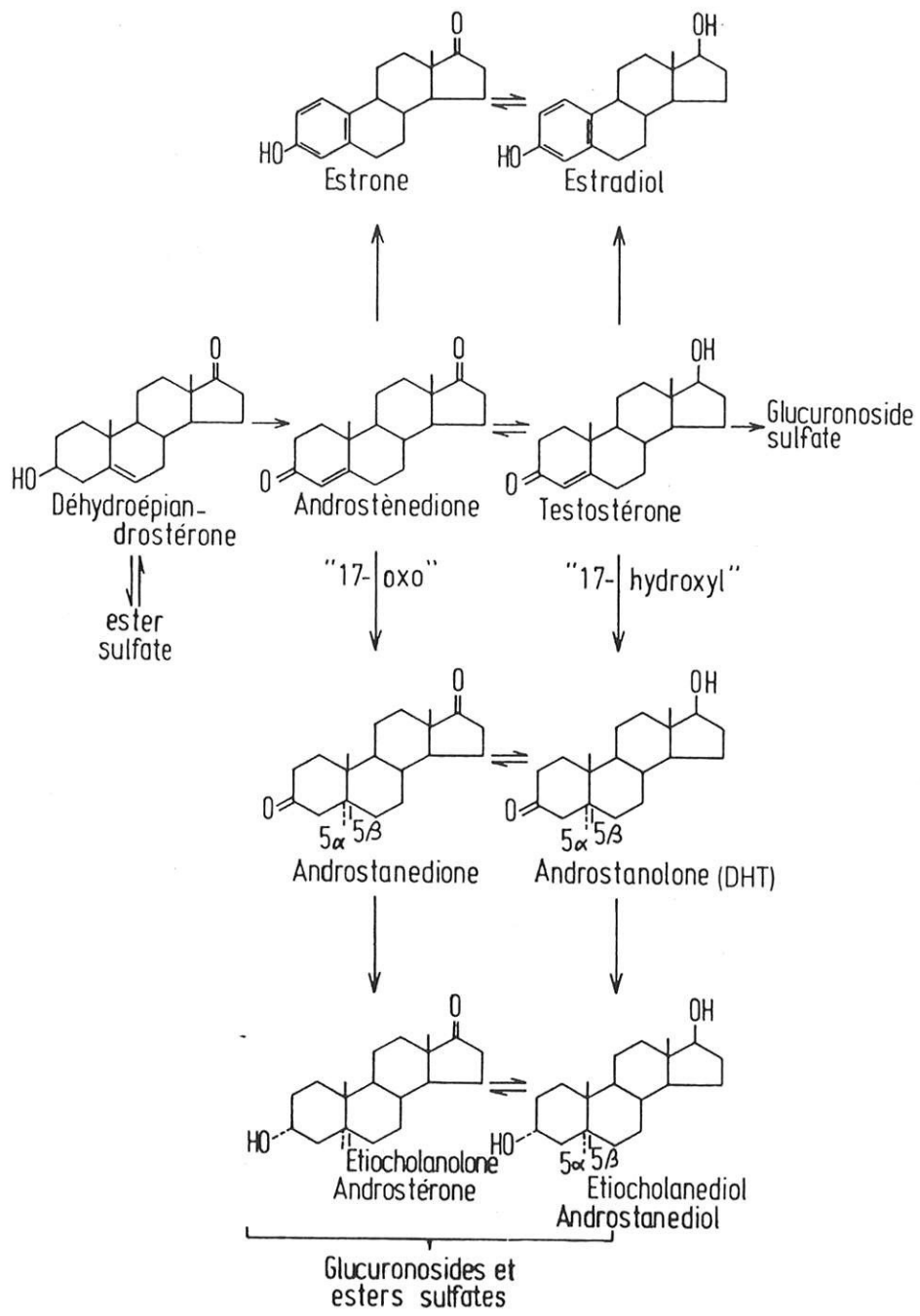
* De son côté, le cortisol contrôle la sécrétion d'ACTH par l'intermédiaire d'un feed back négatif (49).

IV - LE CATABOLISME DES ANDROGENES

Le métabolisme de la testostérone a lieu en partie dans le foie, en partie dans les tissus cibles.

Il est intéressant de rappeler que chez la femme normale, la clairance métabolique de la testostérone est uniquement hépatique et que chez la femme hirsute apparaît un métabolisme extra-hépatique de cette hormone. La testostérone et ses métabolites sont excrétés à 90 p. cent dans les urines : la moitié sous forme de 17 cétostéroïdes et l'autre moitié sous forme de composés diols et triols conjugués (figure n° 4)

La DHT est réduite en 3 α et 3 β -androstanediols dont l'élimination est urinaire.



17-oxo : voie 17-cétonique ; 17-hydroxyl : voie 17 β -hydroxylée.

Figure n° 4 : Catabolisme des androgènes

d'après VERMEULEN (in *Medecine de la Reproduction*)

La majeure partie des 17 cétostéroïdes urinaires ne provient pas d'androgènes biologiquement actifs, mais de la DHA et DHA-Sulfate qui sont métabolisés via l'androstènedione en androstérone et étiocholanolone.

CHAPITRE III

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HIRSUTISME

I - LE MECANISME D'ACTION AU NIVEAU CUTANE

La peau humaine et surtout les follicules pilo-sébacés peuvent être considérés comme des organes cibles des androgènes, on peut y observer tout le matériel protéique, enzymes et récepteurs, nécessaire au mécanisme d'action des androgènes.

La peau est le siège d'un métabolisme actif des androgènes puisqu'elle est capable :

- de transformer des androgènes mineurs considérés comme des pré-hormones (DHA, Δ_4 A) en testostérone grâce à une 17 cétostéroïde réductase ;

- de transformer la testostérone en DHT, hormone directement active, grâce à la 5 α -réductase ;

- d'aromatiser les androgènes en oestrogènes ;

- de convertir réversiblement la DHT en 3 α -androstane-dione que l'on pourra considérer comme une réserve potentielle de DHT ou comme une forme d'élimination de la cellule dans le plasma, puis dans l'urine.

C'est en tout cas un témoin indirect de l'utilisation locale des androgènes. (Ainsi, il existe une nette élévation dans l'hirsutisme idiopathique où la capacité de 5 α -réduction cutanée est augmentée).

KUTTENN et BRICAIRE (11, 12) ont proposé le schéma général suivant du mécanisme d'action des androgènes dans la peau humaine.

II - LA 5 α -REDUCTION DE LA TESTOSTERONE EN DHT

Elle est l'étape enzymatique la plus importante dans le mécanisme d'action des androgènes. Dans la mesure où elle contrôle la concentration intra-cellulaire en DHT, toute augmentation de la capacité de 5 α -réduction cutanée pourra se traduire par une hypersensibilité aux androgènes. L'activité est microsomiale, la réaction irréversible est effectuée à un pH optimum de 5,6. Elle est peu spécifique puisque capable de réduire la testostérone, la désoxycorticostérone et surtout la progestérone.

L'activité de la 5 α -réductase a pu être appréciée sur l'étude des fibroblastes de la peau.

Il semble exister deux types de 5 α -réductase impliqués dans la différenciation sexuelle : la 5 α -réductase de la peau pubienne est androgène-dépendante, alors que celle de la peau génitale est androgène-indépendante (12, 54).

Dans la peau pubienne, zone de différenciation sexuelle à caractère secondaire, la 5 α -réductase apparaît à la puberté ; elle est plus élevée chez l'homme et semble donc androgène-dépendante.

Au niveau des organes génitaux externes, qui sont une zone de différenciation sexuelle à caractère primaire, la 5 α -réductase préexiste à toute sécrétion de testostérone et apparaît androgène-indépendante.

La programmation génétique de ces deux activités enzymatiques de la 5 α -réductase semble donc différente (53).

III - LE RECEPTEUR DES ANDROGENES

L'absence de variation du taux de récepteurs des androgènes en fonction de l'âge et du sexe est en faveur de l'androgéno-indépendance du récepteur des androgènes dans la peau humaine. (9, 60, 61, 62)

A l'inverse de la 5 α -réductase, le récepteur des androgènes n'apporte pas d'information étiologique : il n'existe aucune différence du taux de récepteur des androgènes dans la peau de femmes hirsutes. Ces variations sont purement topographiques : les taux sont importants au niveau des organes génitaux externes, moindres au niveau du pubis et très faibles dans les autres zones moins différenciées (56).

Au total, le récepteur des androgènes se comporte comme un véhicule du message hormonal dont le seul rôle modérateur est d'ordre topographique, tandis que le système d'amplification du message réside au niveau de la 5 α -réductase.

IV - LE METABOLISME DE LA DHT DANS LA PEAU

La DHT formée peut également être transformée en 3α - et 3β -androstane-2,3-diol ; les 3α - et 3β -cétoréductases sont des enzymes importants qui contrôlent la concentration intra-cellulaire de DHT.

Ces métabolites représentent la forme terminale d'élimination de la DHT ; cependant le 3β -androstane-2,3-diol semble impliqué dans la sécrétion du sébum. En pratique, le dosage radio-immunologique du 3β -androstane-2,3-diol et de son dérivé le glucuronide de 3β -androstane-2,3-diol sont considérés comme les meilleurs marqueurs de l'activité 5α -réductase périphérique (12).

En revanche, le dosage de la DHT plasmatique n'apporte pas de renseignement intéressant, car elle n'est pas un bon reflet de la DHT intra-cellulaire métabolisée localement.

CHAPITRE IV

EXPLORATION D'UN HIRSUTISME

La démarche diagnostique à suivre doit être rigoureuse, centrée sur la recherche du mécanisme de cet hirsutisme.

Deux mécanismes induisent l'hirsutisme :

- soit une hyper-production d'androgènes par la sur-rénale et/ou les ovaires.

- soit une hyper-utilisation périphérique des androgènes circulants, sécrétés à des taux normaux, due à une hypersensibilité du follicule pilo-sébacé au niveau de la cellule cible cutanée. Dans ce cas l'activité de la 5 α -réductase est élevée.

I - L'INTERROGATOIRE

Il précise :

* L'existence d'antécédents familiaux d'hirsutisme, d'hyperplasie surrénalienne congénitale, de décès à la naissance, de dystrophie ovarienne.

* L'origine ethnique.

* Les traitements hormonaux reçus pouvant induire un hirsutisme iatrogène (28). Il existe deux groupes distinctifs : les médicaments hormonaux pouvant provoquer un hirsutisme et les traitements non hormonaux pouvant induire une hypertrichose, sans modification des taux de testostérone, de Δ_4 A, de DHT.

GROUPE HORMONAL

- Testostérone
- Danazol
- Contraception oestroprogestative
- Glucocorticoïdes
- ACTH
- Métopyrone
- Stéroïdes anabolisants

GROUPE NON HORMONAL

- Phénytoïne
- Diazoxide
- Minoxidil
- Cortisone (*)
- Hexachlorobenzène
- Streptomycine
- Pénicillamine
- Cyclosporine
- Phénothiazine

(*) : La cortisone est classée dans ce groupe car elle n'agit pas en augmentant la production d'androgène mais semble favoriser le passage des poils de la phase télogène à la phase anagène (28).

* L'histoire gynécologique, la date des premières règles, la régularité des cycles, l'anovulation ou une stérilité, un syndrome prémenstruel.

* La date d'apparition de l'hirsutisme par rapport à la puberté, son évolutivité avec appréciation de la vitesse de repousse du poil.

II - EXAMEN CLINIQUE

* Il apprécie la topographie et l'importance de l'hirsutisme, son association à une acné, séborrhée ou des signes de virilisation et déféminisation (raucité de la voix, hypertrophie des masses musculaires, modification androïde de la silhouette, hypertrophie clitoridienne, calvitie des golfes frontaux, atrophie mammaire).

* Une évaluation précise de cet hirsutisme doit être faite dès la première consultation. Une méthode semi-quantitative a été proposée par FERRIMAN et GALLWAY (cf tableau n° I) : elle attribue à l'hirsutisme une note de 1 à 4 en gravité croissante dans 11 régions du corps. La somme de ces notes permet d'obtenir un index global de la sévérité de la maladie.

* L'examen clinique recherche aussi les signes d'un syndrome de Cushing. Ceux-ci orientent d'emblée vers une origine tumorale ovarienne ou surrénalienne.

* Le toucher vaginal apprécie la souplesse et le volume des ovaires.

* Enfin, l'existence d'une surcharge pondérale sera notée ainsi que sa topographie. RUUTIAINENK (70) a retrouvé une différence de régulation de la croissance des poils de la face et du corps en fonction de l'âge, du poids, et du taux de testostérone. Il

Tableau n° I : ESTIMATION SEMI-QUANTITATIVE D'HIRSUTISME
(d'après Ferriman et Gallway)

LOCALISATION	NOTE	DEFINITION
Lèvre supérieure	1	Quelques poils aux commissures
	3	Petites moustaches vers les commissures
	3	Petite moustache
	4	Moustache complète
Menton	1	Quelques poils disséminés
	2	Quelques poils avec zones de concentration
	3-4	Barbe légère ou importante
Poitrine	1	Poils péri-axillaires
	2	Poils sur ligne médiane
	3	Poils sur les 3/4 de la poitrine
	4	Couverture complète
Partie supérieure du dos	1	Poils disséminés
	2	Un peu plus denses
	3-4	Toison légère ou épaisse
Partie inférieure du dos	1	Touffe de poils sacrés
	2	Avec extension latérale
	3	Couverture au 3/4
	4	Complètement couverte
Partie supérieure de l'abdomen	1	Quelques poils sur la ligne médiane
	2	Un peu plus
	3-4	Demi-toison ou toison complète
Partie inférieure de l'abdomen	1	Quelques poils sur la ligne médiane
	2	Trainée de poils
	3	Bande de poils
	4	Triangle inversé
Bras	1	Poussée éparse (1/4 de la surface)
	2	Poussée plus importante
	3-4	Couverture complète légère ou dense
Avant-bras	1-2-3-4	Couverture complète de la face dorsale 1-2 : légère 3-4 : dense
Cuisse	1-2-3-4	Comme le bras
Jambe	1-2-3-4	Comme l'avant bras

a aussi démontré que les femmes qui présentent un hirsutisme facial ont un surpoids plus important et plus précoce comparé aux autres patientes hirsutes.

Ainsi, le diagnostic étiologique peut déjà être orienté au terme de l'examen clinique :

- Un hirsutisme récent et explosif doit faire évoquer avant tout une origine tumorale.

- Un hirsutisme apparu à la puberté avec spanio-ménorrhée, voire aménorrhée avec de gros ovaires, est en faveur d'une dystrophie ovarienne.

- Un hirsutisme ancien avec virilisation partielle des organes génitaux, aspect trapu du morphotype, notion de ménarche tardive et antécédents familiaux, doit faire rechercher une hyperplasie surrénalienne par bloc enzymatique.

- Un hirsutisme ancien, généralisé, d'aggravation progressive, sans altération des signes menstruels qui restent réguliers et ovulatoires, à caractère familial et méditerranéen, évoque un hirsutisme idiopathique.

III - LES DOSAGES HORMONAUX

Autrefois, l'exploration de la production d'androgènes était limitée à l'étude chromatographique des métabolites urinaires, excrétés sous forme de 17-cétostéroïdes. La mise au point de dosages radio-immunologiques, sensibles et spécifiques, c'est-à-dire sans réaction croisée avec d'autres hormones, permet une exploration des androgènes plasmatiques.

Plusieurs précautions pour leur dosage sont à respecter :

- Aucun traitement oestro-progestatif ou corticoïde ne doit être pris lors de l'exploration depuis trois mois, car les oestroprogestatifs mettent au repos la fonction ovarienne et abaissent la concentration des androgènes. Les corticoïdes ont le même effet, mais plus prolongé, sur la sécrétion de DHA (66).

- Le dosage doit être réalisé en phase folliculaire précoce (du deuxième jour après les règles au sixième jour) avant l'élévation des androgènes qui augmentent de façon physiologique avant le pic ovulatoire.

- Le matin, à jeun, du fait des variations nycthémérales qui sont importantes pour les androgènes de la corticosurrénale.

1 - Les dosages de base

Les trois hormones stéroïdes essentielles à l'exploration de l'hirsutisme sont : la testostérone, la Δ_4A , le DHA-Sulfate.

Toutefois, la concentration plasmatique de la testostérone n'est pas toujours un fidèle reflet du taux de production de cette hormone. En particulier chez la femme hirsute la diminution de TeBG et l'augmentation du métabolisme périphérique entraîne une élévation de la clairance métabolique. Etant donné que seule la fraction libre de la testostérone est active, certains auteurs suggèrent de mesurer cette fraction. Cependant, si celle-ci est souvent élevée chez les femmes hirsutes, il n'existe pas de corrélation entre cette fraction et les taux de TeBG (58).

Par contre, le dosage plasmatique de la Δ_4A est un reflet fidèle de sa production; sa clairance métabolique est immuable chez tous les sujets. La détermination de la DHA plasmatique et du DHA-Sulfate peut être un élément d'appréciation du fonctionnement du cortex surrénalien. En fait, ils sont souvent normaux sauf dans le cas de tumeur de la surrénale, ou modérément élevé dépendant du stress, du surpoids...

Enfin, le dosage de la 17-OH-progestérone n'a d'intérêt que dans la recherche d'une hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive après stimulation par l'ACTH.

2 - Les tests dynamiques

Qu'ils soient de stimulation par l'ACTH ou l'HCG, ou de freination par la dexaméthasone ou les oestrogènes, ils ne permettent pas, le plus souvent, de déterminer l'origine ovarienne ou surrénalienne de l'hypersécrétion androgénique.

3 - Les cathéterismes veineux ovariens et surrénaliens

En dépit des difficultés techniques restent la meilleure et la plus directe approche, dans les cas difficiles, pour déterminer l'origine de l'hyperproduction d'androgènes chez la femme hirsute.

Au total, l'examen biologique princeps est le dosage plasmatique de la testostérone qui permet généralement de trancher à lui seul entre hirsutisme d'hyperproduction et hirsutisme d'hyperconsommation. Il a une valeur d'orientation irremplaçable (tableau n° II).

IV - ORIENTATION ETIOLOGIQUE DE L'HIRSUTISME SELON LE DOSAGE DE LA TESTOSTERONEMIE

1 - Un taux supérieur à 1,5 ng/ml

La testostérone supérieure à 1,5 ng/ml, non seulement affirme une hyperproduction d'androgène, mais doit faire évoquer, avant tout, la possibilité d'une tumeur. En fait, trois affections peuvent donner un taux plasmatique de testostérone supérieur à 2 ng/ml ainsi qu'une Δ_4A augmentée :

- Une hyperplasie surrénalienne congénitale.
- Une hyperthécose ovarienne.
- Une tumeur surrénalienne ou ovarienne.

Tableau n° II : EXPLORATION D'UN HIRSUTISME

CLINIQUE		DOSAGE	ETIOLOGIES
III - HIRSUTISME		$T \geq 1,5 \text{ ng/ml}$	
I - INTERROGATOIRE	- Récent	$\Delta 4A > 2,5 \text{ ng/ml}$	-- Tumeur surrénalienne (SDHA \uparrow) ovarienne
. Début	Explosif		
. Evolutivité			Hyperthécose ovarienne
. Cycles			
. Traitement	- ancien, important	$\Delta 4A > 2,5 \text{ ng/ml}$	-- Hyperplasie surrénalienne
. Caractère familial	\pm virilisme des OGExt morphotype : petite, trapue, ménarche retardée. Antécédents familiaux	C \downarrow ou normal 17 OHPg \uparrow	
		$0,8 < T < 1,5 \text{ ng/ml}$	
II - EXAMEN CLINIQUE	- Pubertaire,	$\Delta 4A > 2,5 \text{ ng/ml}$	
. Intensité	troubles du cycle	LH/FSH $> 2 \cdot LH \uparrow$	-- Dystrophie ovarienne
. Virilisme	gros ovaires		
. Fosses lombaires			
. ex. gynécologique		$T < 0,8 \text{ ng/ml}$	
	- Ancien, généralisé, accélération progressive, caractère familial	Δ_4A normale	-- Idiopathique

T = testostérone

4A = delta-4 androstènedione

C = cortisol plasmatique

a) Hyperplasie surrénale congénitale

* **Déficit en 21 -hydroxylase**

C'est 90 à 95 p. cent des cas d'hyperplasie virilisante des surrénales par bloc enzymatique selon les auteurs. Ce déficit peut se manifester avec des degrés variables et la transmission se fait sur un mode autosomique récessif souvent associé au groupe HLA B₁₄ et A₃₃ dans les formes à révélation tardive (18, 42, 59). Des cas spontanés ont été aussi décrits (28).

La forme la plus grave réalise un hermaphrodisme féminin avec virilisation importante des organes génitaux externes et perte de sel. Les formes à révélation tardive, lorsque le bloc est incomplet, présentent l'apparition d'un hirsutisme isolé pendant l'enfance ou l'adolescence.

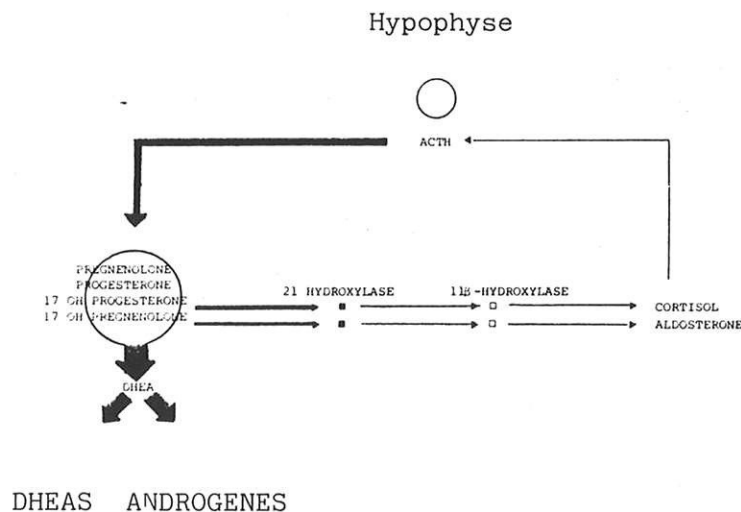


Figure n° 6 : Physiopathologie du bloc 21 -hydroxylase

Le déficit en 21 -hydroxylase provoque une baisse de la synthèse des glucocorticoïdes. Il en résulte une augmentation de l'ACTH qui va entraîner une sécrétion excessive de 17-hydroxyprogestérone et des précurseurs de l'androgène surrénalien. L'androstènedione est le principal androgène augmenté (six à sept fois la normale). La testostérone n'est franchement élevée que dans les déficits complets reflétant la sécrétion élevée de 4^A .

Le diagnostic repose essentiellement sur le dosage de la 17OH-progestérone dont le taux supérieur à 100 ng/ml est parfois modérément élevé, mais dont la réponse est explosive après stimulation par le SYNACTHENE^R. En effet, l'élévation spectaculaire du 17OHPg de 5 à 10 fois la normale permettra souvent seule de porter le diagnostic de déficit partiel en 21-hydroxylase (18, 42).

C'est une affection peu fréquente, de l'ordre de 2 p. cent des cas d'hirsutisme d'après PUGEAT (66).

*** Déficit en 11 B hydroxylase**

C'est une maladie plus rare. Au tableau précédent se rajoute une hypertension artérielle due à une production excessive de 11-désoxycorticostérone par déficit en 11 β -hydroxylase. On assiste aussi à une augmentation de la production de précurseurs du cortisol et de l'aldostérone.

Le déficit en 11β -hydroxylase a un mode de transmission récessif. Il ne semble pas y avoir de lien avec le système HLA.

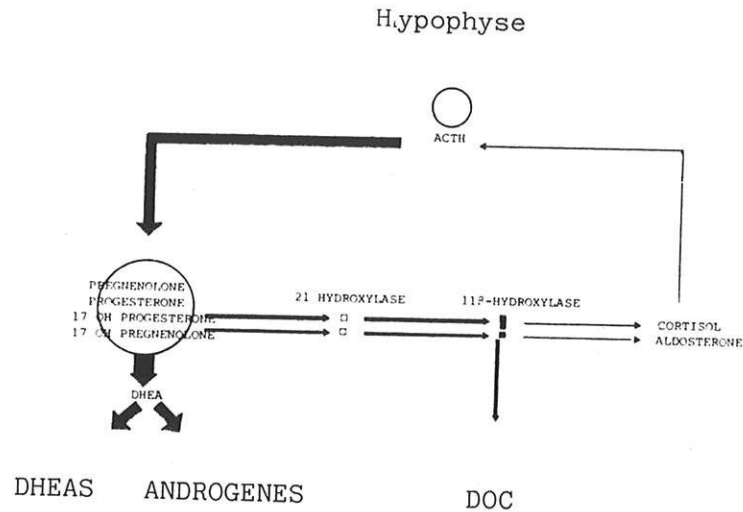


Figure n° 7 : Physiopathologie du bloc 11β -hydroxylase

b) Tumeurs virilisantes surrénaliennes

Elles sont caractérisées par l'apparition rapide d'un syndrome de virilisation. Elles sécrètent essentiellement des androgènes faibles de la voie delta-5 : la DHA et la DHA-Sulfate, (la sécrétion de DHAS peut atteindre 100 fois les valeurs normales) mais la Δ_4^A est aussi produite en excès.

Pour MAUVAIS-JARVIS (54), c'est peut-être le seul cas d'hirsutisme où le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires reste utile, surtout lié à l'hyperproduction de DHA-Sulfate (supérieur à 10 mg/24 heures)

Les tumeurs de la surrénale sont en général autonomes, ne répondant pas aux tests de stimulation ou de freination. L'étape diagnostique suivante est celle des méthodes physiques (TDM, IRM, scintigraphie au 131 iodocholestérol, cathétérisme des veines surrénales).

Face à une tumeur bénigne ou maligne (corticosurrénalome) seul un traitement chirurgical est envisagé.

c) Tumeurs virilisantes ovariennes

L'androgène secrété préférentiellement est la testostérone, androgène actif, mais avec une Δ^4 A également très élevée (supérieure à 2 ng/ml).

L'arrhénoblastome est la forme la plus fréquente et la plus typique, mais on trouve aussi des tumeurs du hile et des tumeurs à cellule de Leydig.

Les tests dynamiques sont peu discriminatifs. Parfois, seul le cathétérisme rétrograde des veines ovariennes et surrénales avec dosage étagé en affirme l'étiologie face à des tumeurs de petite taille (en mettant en évidence l'existence d'un gradient

artérioveineux unilatéral), la coelioscopie et l'IRM pouvant être pris en défaut.

d) Hyperthécose ovarienne

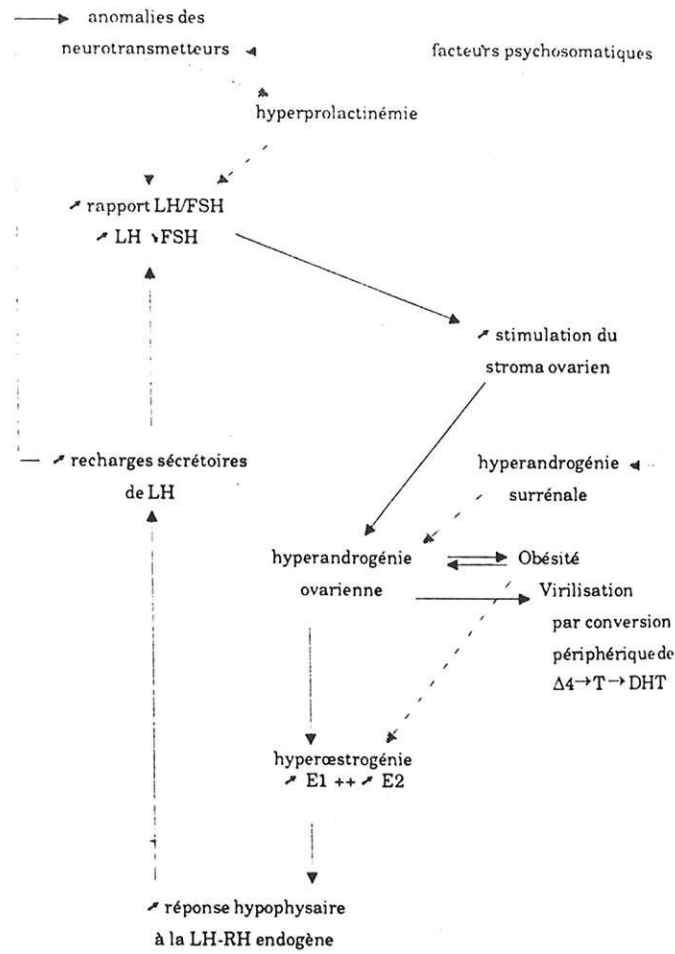
Il s'agit d'une maladie bénigne caractérisée par une hyperplasie intense du stroma et de la thèque ovarienne avec des îlots de cellules lutéïnisées dans le stroma.

Elle est difficile à différencier d'une tumeur ovarienne virilisante car elle donne lieu à une hyperproduction androgénique prédominante en testostérone. Le diagnostic s'appuie amplement sur la mise en évidence d'une hyperproduction androgénique bilatérale par cathétérisme rétrograde.

2 - Un taux compris entre 0,8 et 1,5 ng/ml

Un taux de testostérone compris entre 0,8 et 1,5 ng/ml accompagné d'une élévation importante de la Δ_4A est en faveur d'une dystrophie ovarienne.

Toute situation à l'origine d'une dysovulation avec corps jaune inadéquat et une hyper-oestrogénie relative favorise la constitution d'une dystrophie ovarienne engendrant l'installation "d'un cercle vicieux" avec hypersensibilité hypophysaire à la LHRH induite par des niveaux toniques anormalement élevés d'oestrogènes, et en conséquence, hyperstimulation du stroma ovarien par la LH aboutissant à une hyperandrogénie (Tableau n° III).



E1 : œstrone ; E2 : œstradiol ; T : testostérone ; DHT : dihydrotestostérone ;
 $\Delta 4$: delta 4 - androsténone.

TABLEAU N° III : CERCLE DE YEN MODIFIE

En fait, les ovaires polykystiques ne sont pas une pathologie primitivement ovarienne mais résultent en grande partie d'une anomalie de la commande hypothalamo-hypophysaires des ovaires (14, 28).

Toutefois, si l'hirsutisme des femmes présentant des ovaires polykystiques est essentiellement lié à l'hyperproduction d'androgènes, il existe également chez ces malades une augmentation de la capacité de 5 α -réduction cutanée (54).

Sur le plan clinique, la classification est variable selon les écoles, nous adopteront celle proposée par MAUVAIS-JARVIS () :

- Dystrophie de type I ou syndrome de Stein-Leventhal :

c'est un hirsutisme post-pubertaire avec troubles menstruels, anovulation, stérilité, obésité. Les deux ovaires sont gros, lisses, indolores à l'examen. La Δ_4A est nettement augmentée, la testostérone est soit normale, soit légèrement augmentée. Le taux de LH de base est élevé, contrastant avec un taux de base de FSH normal.

- Dystrophie ovarienne de type II : le tableau est cliniquement atténué. La LH de base est normale ou augmentée, le type II peut être secondaire, soit à des causes locales (mécaniques ou infectieuses), soit à des causes générales (obésité, médicaments hyperprolactinémisants, danazol, micropilule), ou endocriniennes (syndrome de cushing, tumeur androgénosécrétante, hyperthyroïdie,

hyperplasie congénitale des surrénales, hyperthécose ovarienne) qu'il conviendra de rechercher avec soin. Le pronostic en est d'autant meilleur que le diagnostic aura été précoce.

3 - Un taux inférieur à 0,8 ng/ml

Un taux de testostérone normal, ainsi que celui de Δ_4A et de la DHA-Sulfate est défini comme un hirsutisme idiopathique. La Δ_4A y est parfois modérément élevée. L'hirsutisme prédomine à la face et n'est pas accompagné de troubles des règles.

On peut évoquer deux anomalies :

- Une anomalie de transport de la testostérone.
- Une augmentation de la capacité de 5α -réduction de la testostérone.

a) Anomalie de transport de la testostérone

La testostérone circule, liée à la TeBG, secrétée par le foie. Dans 10 p. cent des cas, la baisse de TeBG est la seule anomalie observée chez des malades hirsutes de poids normal ; par contre la TeBG peut être abaissée en cas d'obésité.

Plusieurs observations ont aussi montré que la concentration du TeBG dépend de facteurs génétiques. Pour PUGEAT (66), la baisse de TeBG pourrait traduire une anomalie génétique ; GRENBLETT (28) croit, quant à lui, que l'hirsutisme idiopathique pourrait se transmettre de façon autosomique dominante.

b) Anomalie de la consommation périphérique des androgènes : activité de la 5 α -réductase augmentée

L'augmentation de la capacité de 5 α -réduction de la testostérone lors d'études in-vitro et l'élévation du taux urinaire du 3 α -androstane-20 β -diol témoignerait d'une consommation périphérique exagérée, contrastant avec un taux d'androgènes plasmatiques normal ou subnormal.

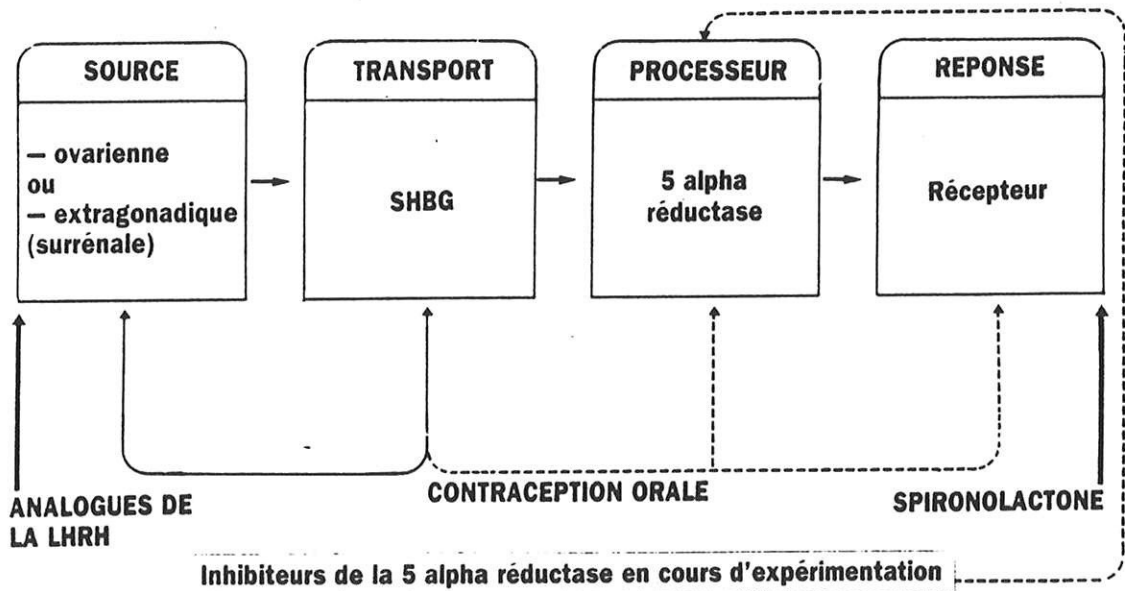
En conclusion de ce chapitre sur les étiologies d'une hyperpilosité, il importe surtout d'avoir à l'esprit que la très grande majorité des hirsutismes sont, soit idiopathiques, soit dus à une dystrophie ovarienne.

CHAPITRE V

LES TRAITEMENTS DE L'HIRSUTISME

La connaissance des mécanismes de l'hirsutisme permet d'établir les bases théoriques de la thérapeutique à utiliser dans les différents cas. A travers ce chapitre nous allons présenter un aperçu des diverses possibilités de traitements existants ou en cours d'élaboration actuellement, en se basant sur le schéma du mode d'action des différents traitements selon ADASHI (figure n° 8), en fonction de leur intervention au niveau de la chaîne de production des androgènes.

Schéma du mode d'action des différents traitements (selon Adashi)



Les niveaux d'intervention sont théoriquement multiples : inhibition compétitive de la liaison complexe hormone-récepteur à la chromatine, séquestration du récepteur, formation d'un complexe incapable d'initier la transcription, inhibition d'une étape post-transcriptionnelle.

I - LES TRAITEMENTS SPECIFIQUES

* La chirurgie ne se discute pas dans les tumeurs surrénaliennes ou ovariennes ainsi que la chimiothérapie si nécessaire.

* La corticothérapie substitutive et freinatrice est utilisée dans les hyperplasies congénitales des surrénales.

* Le freinage ovarien est de règle par les oestroprogestatifs dans le cadre des dystrophies et hypertrichoses ovariennes.

II - LES INHIBITEURS DE L'ACTION PERIPHERIQUE DES ANDROGENES

Les médicaments qui peuvent avoir une structure stéroïdienne ou non sont les seuls anti-androgènes vrais puisqu'ils s'opposent à l'activité périphérique des androgènes en occupant le récepteur mais sans effet biologique (tableau n° IV).

Cette activité peut correspondre au but recherché ou au contraire ne témoigner que d'un effet secondaire non désiré (cimétidine, spironolactone) (40).

1 - Les anti-androgènes stéroïdiens, ou anti-androgènes impurs parce qu'ils ne sont pas antagonistes exclusifs des androgènes et qu'ils possèdent d'autres propriétés hormonales.

Composés	Nature	Action	Mécanisme
LHRH : Agonistes	peptides	Antigonadotrope	Désensibilisation hypophysaire à LHRH
Antagonistes	"	"	Inhibition compétitive de la liaison de LHRH au niveau des récepteurs hypophysaires
Ketoconazole	fungicide	inhibiteur de la stéroïdogénèse	inhibiteur de la 17-20 desmolase à Cyt. P450
Flutamide	non-stéroïdien	antiandrogène au niveau des tissus cibles	inhibition compétitive de la liaison au récepteur
Anandron	non-stéroïdien	idem	idem
ICI 176 334	non-stéroïdien	idem ; pas d'effet au niveau hypothalamique	idem
Cimétidine	Antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine	Antiandrogène très faible	idem
Acétate de Cyprotérone (Androcur)	Stéroïde, dérivé progestatif	Antigonadotrope Antiandrogène au niveau des tissus cibles Agoniste partiel	Inhibition de la sécrétion androgénique Inhibition compétitive de la liaison au récepteur Inhibition de la 5 α- réductase androgéno - dépendante Augmentation de la clairance métabolique
Spirolactone	Antiminéralo-corticoïde dérivé progestérone	Antiandrogène au niveau des tissus cibles inhibiteur de la stéroïdogénèse	Inhibition compétitive de la liaison au récepteur inhibiteur de la 17-20 desmolase à Cyt. P450
Progesterone	stéroïde naturel	Antiandrogène faible à effet local dans certains tissus cibles	inhibiteur de la 5 α- réductase
4MA	dérivé stéroïdien	idem	idem

TABLEAU n° IV : PRINCIPAUX ANTIANDROGENES UTILISES EN CLINIQUE :
NATURE ET ACTION

a) Les oestrogènes

Ils agissent à trois niveaux :

- Un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines et une inhibition de la stimulation par LH du stroma ovarien qui semble être la principale source d'androgènes.

- Ils augmentent la synthèse de la TeBG et diminuent le taux de la testostérone libre.

- Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison de la DHT à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.

En pratique, les oestrogènes ne peuvent être utilisés seuls et doivent être administrés sous forme d'association oestroprogestative à composante progestative suffisante, en éliminant le levonorgestrel qui abaisse la TeBG ainsi que ceux contenant de la noréthistérone fortement androgénique. Par contre, les contraceptifs oraux de troisième génération provoquent une élévation franche de la TeBG (gestodène, désogostrel, norgestimate). Il faut donc préférer une association minidosée en oestrogènes (de 0,020 mg à 0,040 mg) et utiliser ces nouvelles molécules (VARNOLINE^R, MERCILON^R, PHAEVA^R, TRIMINULET^R, CILEST^R). C'est le traitement utilisé essentiellement dans l'hirsutisme par hyperproduction non tumorale d'androgènes par l'ovaire et dans l'hirsutisme idiopathique. Les résultats cliniques se sont toujours révélés modestes : de plus ces associations oestroprogestatives comportent les mêmes contre-indications que les oestrogènes de synthèse : hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie et obésité, souvent associés à ces hirsutismes d'origine ovarienne.

b) La progestérone

Elle inhibe la liaison de la DHT à son récepteur cytosolique ; par contre elle n'a pas d'activité antigonadotrope.

De plus, par voie orale, elle subit une transformation hépatique en métabolites qui n'exercent plus d'inhibition compétitive de la 5 α -réduction au niveau de la peau.

Elle doit donc, pour être anti-androgène, être utilisée localement par voie cutanée dans des pathologies pouvant être corrigées à court terme comme l'hyperséborrhée et l'acné mais elle ne peut être utilisée en tant que telle dans le traitement de l'hirsutisme (11).

c) L'acétate de cyprotérone

C'est un progestatif dérivé de la 17 OH-progestérone. A lui seul il diminue la production de testostérone, accélère l'élimination de cette hormone et s'oppose à son action au niveau des tissus cibles. Il semble, à l'heure actuelle, le plus complet des anti-androgènes disponibles. Le chapitre n° VI de cette thèse lui est entièrement consacré, car son utilisation dans notre expérience a permis de transformer radicalement le pronostic de l'hirsutisme.

d) La spironolactone (3, 29, 65, 74, 85)

La spironolactone est essentiellement un anti-minéralocorticoïde dont la formule est dérivée de celle de la progestérone. Ses propriétés sont les suivantes :

- Inhibition compétitive du récepteur androgénique sur les organes cibles.

- Inhibition de la biosynthèse de la testostérone par blocage enzymatique au niveau des enzymes cytochrome P450.

- Inhibition possible de la 5 α -réductase.

La spironolactone est le seul anti-androgène utilisé aux USA pour le traitement de l'hirsutisme à la dose de 100 à 200 mg/j du cinquième au vingt-cinquième jour pendant 12 à 18 mois au moins. On peut lui associer une contraception indispensable, sous forme d'oestroprogestatif ou un progestatif de type LUTIONEX^R du cinquième au vingt-cinquième jour pour éviter les troubles des règles (2, 41). Les effets secondaires comportent des irrégularités menstruelles, céphalées, nausées, vertiges, diminution de la libido, douleurs mammaires, mais aucune modification tensionnelle notable.

Les résultats sont variables selon les équipes. Les Américains qui utilisent beaucoup ce produit retrouvent à trois mois une diminution de 80 p. cent du sébum et de 70 à 95 p. cent de l'hirsutisme, ainsi qu'une diminution de 19 à 30 p. cent du diamètre des cheveux selon la posologie d'ANDROCUR^R utilisé.

La spironolactone est volontiers employée en cas de contre-indication aux associations oestroprogestatives ou oestrogènes-ANDROCUR^R. Elle est aussi utilisée dans les cures de restriction pondérale où elle permet, sur ce terrain, de réduire les obésités réfractaires par son action en cas d'hyperaldostéronisme secondaire, très fréquent du fait des thérapeutiques diurétiques abusives chez

les obèses ; et par son action rapide sur le poids en cas d'oedèmes cycliques idiopathiques en association avec les thérapeutiques spécifiques de cette maladie.

2 - Les anti-androgènes non-stéroïdiens dit "purs"

Leur découverte a été largement fortuite (77). Il s'agit de molécules de structure non stéroïdienne. On les qualifie aussi d'anti-androgènes purs car ils ne semblent pas posséder de propriété hormonale autre qu'un effet anti-androgène. Ils sont caractérisés par :

- Une interaction spécifique avec le récepteur des androgènes.

- Ils sont dépourvus d'effet anti-gonadotrope car ils n'ont pas de propriété progestative.

- Par contre, du fait de leur interaction avec le récepteur des androgènes au niveau hypothalamique, ils inhibent le rétrocontrôle négatif des androgènes, ce qui a pour résultat une élévation de la LH et de la testostérone chez l'homme. L'inhibition de l'action androgénique périphérique n'est donc efficace que chez l'animal ou la personne castrée.

* Dans cette famille le flutamide (EULEXINE^R) et ses dérivés anandron (NITULAMIDE^R) et la molécule ICI (176-334) largement utilisée dans le traitement du cancer de la prostate, sont en cours d'étude chez la femme.

* La cimétidine (TAGAMET^R, EDALINE^R) antagoniste du récepteur H2 de l'histamine, est située à part dans ce groupe. Son

effet antiandrogénique a été évoqué en raison de l'observation fréquente de gynécomastie chez les sujets traités pour ulcère.

En Février 1989, une première équipe Israélienne (46) a effectué une étude randomisée pendant trois mois sur les effets de la cimétidine.

Ses observations sont les suivantes :

- Aucun changement significatif des taux hormonaux.
- Au niveau des organes cibles, inhibition compétitive plus faible que celle de la spironolactone ou de l'acétate de cyprotérone.
- Diminution du DHA-Sulfate peut-être par une action directe d'inhibition de la biosynthèse stéroïdienne gonadique et surrénalienne.

La plupart des équipes (46, 55, 65, 74) sont actuellement d'accord pour conclure que la cimétidine est inefficace dans le traitement de l'hirsutisme.

III - LES INHIBITEURS DE LA SECRETION D'ANDROGENE

Ces molécules réalisent une castration biochimique.

1 - Les dérivés de la LHRH (17)

L'action physiologique essentielle de la LHRH est d'assurer la synthèse et la libération de la LH et FSH, à condition que la sécrétion de la LHRH soit pulsatile.

Le principal mécanisme d'action de ces composés est la désensibilisation hypophysaire due à l'occupation prolongée des récepteurs.

L'administration chronique d'un agoniste LHRH entraîne la suppression de LH bioactive, inhibe le développement folliculaire normal, bloque l'ovulation, et inhibe donc la sécrétion d'androgènes ovariens avec peu d'effets secondaires, à type de bouffées de chaleur.

COUSINET (15) a pu démontrer dans un étude récente que l'inhibition des gonadotrophines par agoniste LHRH est supérieure à celle de l'acétate de cyprotérone. Elle propose d'appliquer ce type de traitement aux femmes ayant un problème d'hirsutisme avec troubles de l'ovulation comme dans les ovaires polykystiques. Par contre, RITTMASER (69) a démontré que les doses efficaces sur l'hirsutisme de LHRH (LEUPROLIDE^R) étaient bien supérieures (20 mg/kg/j) à celles habituellement utilisées pour supprimer les sécrétions d'oestrogènes ovariens (5 ug/kg/j). Il affirme que le contingent d'androgènes ovariens peut aussi être complètement supprimé, mais qu'après arrêt du traitement la maladie réapparaît très vite.

Ainsi voit-on se développer depuis quelques mois une nouvelle approche thérapeutique de l'hirsutisme dans le cadre de dystrophie ovarienne tout en se posant la question des effets à long terme, de l'incidence sur l'ostéoporose et de la tolérance (bouffées de chaleur, diminution de la libido, sensation de fatigue).

2 - Le kétoconazole (NIZORAL^R)

Le kétoconazole est un dérivé imidazolé, antifongique connu pour son efficacité dans le traitement des mycoses. Il diminue la biosynthèse des stéroïdes dans le tissu testiculaire et le tissu surrénalien. Il inhibe l'activité de la 17, 20-desmolase et celle de la 17 -hydroxylase. En raison de ce blocage sur la chaîne de la stéroïdogénèse, il y a une diminution de la testostérone et une augmentation de la 17 OH-progestérone (83).

Cette action d'inhibition des enzymes P450 cytochrome dépendant est la base de son utilisation dans le traitement du cancer de la prostate, de la puberté précoce, et de la maladie de Cushing.

MARTIKAINEN (51) a plus particulièrement étudié son effet chez la femme hirsute. Il a démontré que l'ovaire pouvait être le site d'action du kétoconazole.

La dose efficace varie de 400 à 1 200 mg/j. L'efficacité clinique apparaît au bout de six mois, avec comme effets secondaires une sécheresse de la peau, une chute des cheveux, des douleurs abdominales, une diminution de la libido, un spotting.

Par contre, l'équipe de WEBER (83) pense que l'efficacité du kétoconazole reste à prouver chez la femme hirsute ; cependant, il peut être proposé en dernière intention à une dose de 600 mg/j (en deçà, risque d'hépatotoxicité), si aucune autre thérapie n'a été efficace ou bien si la chirurgie d'une tumeur est impossible.

IV - LES INHIBITEURS DE LA 5 α -REDUCTASE

L'utilisation d'inhibiteurs de la 5 α -réductase comme anti-androgènes a été envisagée dans les tissus où la formation locale de DHT est indispensable à l'action des androgènes.

Les azastéroïdes représentent une série de dérivés capables d'inhiber effectivement la 5 α -réductase. Le plus utilisé est le 4MA.

Les études actuelles, au stade de la recherche, s'effectuent sur la prostate du rat, du chien et de l'homme.

V - L'ELECTROLYSE

Le traitement de l'hirsutisme doit toujours être mixte : hormonal et esthétique (2).

Le rasage, ainsi que les crèmes dépilatoires qui stimulent la repousse du poil sont déconseillées. L'épilation électrique au niveau des zones découvertes semble donc le traitement esthétique de choix. La méthode consiste à insérer un instrument dans le follicule pileux, par l'intermédiaire duquel un courant électrique cautérise la papille et rend impossible la pousse du poil.

D'après FOGH (19) elle peut être pratiquée d'emblée dans le traitement de l'hirsutisme léger, soit après trois mois de traitement par CPA pour un hirsutisme plus franc.

L'efficacité de l'épilation électrique dépend de l'expérience de l'utilisateur, mais aussi du cycle du poil et, à cause des différents cycles de croissance, le traitement peut durer de 6 mois à 1 an pour épiler tous les poils d'une zone donnée.

C'est surtout au niveau du visage et sur les poils (les duvets devant être décolorés) que de telles épilations électriques sont pratiquées. Elles sont possibles cependant au niveau du corps (aréoles des seins, ligne ombilico-pubienne), mais plus difficiles car l'orientation des poils est plus variable et ces follicules pileux plus superficiels.

En conclusion de ce chapitre détaillé sur les diverses possibilités de traitement de l'hirsutisme, les différents auteurs actuels s'accordent sur un traitement finalement simple et bien codifié. Après avoir éliminé une tumeur virilisante par un geste chirurgical, dans les autres cas le traitement de choix est l'acétate de cyprotérone, anti-androgène et anti-gonadotrope, dont l'utilisation a transformé le pronostic de l'hirsutisme majeur.

CHAPITRE VI

ACETATE DE CYPROTERONE

I - HISTORIQUE

Le terme d'antiandrogène a été introduit dans la littérature il y a une quarantaine d'années, mais les toutes premières investigations ne débutèrent que dans le début des années 1960 (60, 61,62).

La découverte du CPA fut fortuite alors qu'il était procédé à des recherches sur un progestatif efficace dans les menaces d'accouchement prématuré. Lors de l'expérimentation animale du CPA chez la rate gestante, tous les foetus avaient un aspect féminin ; et après examen anatomopathologique, il s'avéra que la moitié de ceux-ci avaient des testicules et étaient génétiquement mâles. En opposition au terme "virilisation", cet effet fut dénommé "féminisation".

Après cette découverte, le CPA fut rejeté dans le cadre d'une utilisation pour les menaces de fausse-couche, par contre, les recherches continuèrent, afin de comprendre les raisons de ses effets.

C'est à partir de 1963 que le potentiel antiandrogénique fut vraiment mis à jour ; et à partir de 1966 ses résultats sur l'hyperandrogénie avaient déjà été démontrés ainsi que ses indications dans le cancer de la prostate, de la puberté précoce, de l'hypersexualité, des déviations sexuelles, et éventuellement comme contraception masculine.

En 1973, HAMMERSTEIN (30) publia une expérience concernant plus de 600 femmes hirsutes traitées par le CPA dans six services d'endocrinologie allemands, confirmant l'intérêt certain du CPA dans cette application.

Introduit en France en 1977, il a permis de transformer radicalement le pronostic de l'hirsutisme quelle qu'en soit l'origine. Celui-ci est disponible dans tous les pays occidentaux excepté aux USA où il n'a pas reçu l'agrément de la FDA.

II - PHARMACOLOGIE

1 - Structure biochimique

A L'opposé des progestatifs utilisés en médecine qui sont dérivés de la testostérone et/ou de la 19 nortestostérone (estrane, et gonane), le CPA (acétate de cyprotérone) appartient aux pregnane. Ceux-ci présentent des propriétés anti-androgéniques -inhérentes à cette famille chimique- dont le CPA est le représentant majeur.

Le CPA (1.2- α méthylène-6-chloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiène-17 α -ol-3,20-dione-17 α -acétate) est donc une hormone stéroïdienne de synthèse, dérivée de l'hydroxyprogestérone (figure n° 9)

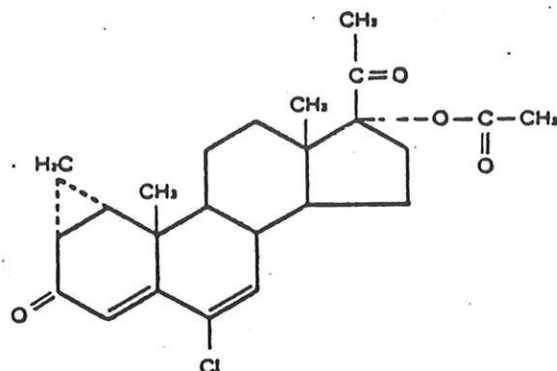


Figure n° 9 : L'acétate de cyprotérone (CPA)

2 - Mécanismes d'action

Le CPA exerce à la fois un puissant effet antiandrogène et un effet antigonadotrope.

*** L'effet antiandrogénique reste le mécanisme d'action prédominant du CPA.**

. Il inhibe la liaison des androgènes à leur récepteur avec une affinité dix fois inférieure à celle de la DHT (55, 60).

. Il inhiberait la liaison du complexe hormone-récepteur au niveau des sites de fixations nucléaires.

. Il inhibe la 5 α -réductase androgénodépendante dans la peau humaine in-vitro et in-vivo.

. Il possède un effet inducteur enzymatique au niveau du foie qui entraîne une accélération du métabolisme hépatique des androgènes (68).

. Il diminue la TeBG, ce qui provoque une augmentation de la clairance métabolique de la testostérone facilitant son élimination.

. Il pourrait avoir une action inhibitrice directe sur les enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne et testiculaire, au niveau de la 3β -hydroxystéroïd-déshydrogénase et de la 17,20-lyase ce qui renforcerait encore son potentiel antiandrogénique (29, 55).

*** L'effet antigonadotrope est particulièrement marqué** chez la femme chez qui un traitement antiandrogène doit apporter une sécurité sur le plan contraceptif, pour éviter tout risque potentiel de féminisation d'un foetus mâle en cas de grossesse.

Il s'oppose à l'ovulation par inhibition directe des gonadotrophines quel que soit le dosage employé. Pour GREENBLATT (28), la dose de CPA nécessaire pour une contraception efficace est vingt fois inférieure à celle nécessaire pour traiter une hyperandrogénie. NEUMANN (60), en 1983, écrivait qu'une dose quotidienne inférieure à 1 mg de CPA est suffisante pour supprimer l'ovulation ; par contre, MOWSZOWICZ (57) propose un dosage de 50 mg quotidien pour une inhibition complète de la fonction ovarienne.

Donc, l'association de ces deux effets explique l'efficacité du CPA : les androgènes circulants diminuent de façon notable du fait de l'effet antigonadotrope ; l'effet inhibiteur compétitif au niveau des tissus cibles s'oppose à la liaison hormone-récepteur bloquant ainsi l'action périphérique des androgènes qu'ils soient d'origine ovarienne ou surrénalienne.

3 - Pharmacocinétique

L'absorption orale du CPA est complète quelle que soit la dose (2 mg, 50 ou 100 mg) et donc on peut supposer que la cinétique du CPA est dose indépendante(23, 29, 77).

Le CPA ne subit pas de premier passage hépatique et sa biodisponibilité après administration orale est considérée comme totale.

Sa demi-vie est longue, plus de trente-huit heures, et permet une seule administration journalière. La dose d'équilibre est obtenue après neuf à dix jours de traitement oral.

Le CPA pénètre facilement les tissus, traverse la barrière hémato-encéphalique, s'accumule dans le tissu graisseux où il bénéficie éventuellement d'un relargage une dizaine de jours après l'arrêt du traitement (5).

L'excrétion cumulative du CPA représente au dixième jour 30 p. cent de la dose ingérée dans les urines, et 60 p. cent dans les fèces.

III - PROTOCOLES D'UTILISATION DE L'ACETATE DE CYPROTERONE DANS L'HYPERANDROGENIE

Le CPA est commercialisé sous le nom d'ANDROCUR^R, comprimés dosés à 50 mg.

1 - ANDROCUR^R en association aux oestrogènes de synthèse ou naturels

Dans cette association le CPA est utilisé pour son action antigonadotrope, progestative, et anti-androgène périphérique. De ce point de vue, le CPA pour être antiandrogénique doit être utilisé à des doses bien supérieures à celles nécessaires à visée progestative. Ceci explique son effet contraceptif, aménorrhées, ou ménométrorragies et rend compte de l'obligation de l'utilisation conjointe d'un oestrogène pour maintenir la trophicité utérine et la régularité des cycles.

Après interruption de sept jours, pendant laquelle surviennent les règles, le traitement est repris selon la même séquence.

a) Schéma d'HAMMERSTEIN ou séquentiel inversé

HAMMERSTEIN (30) proposa le premier, dans les années 1970, un protocole utilisant les propriétés antiandrogéniques du CPA.

Cependant, les oestrogènes utilisés sont de synthèse et posent donc le problème des contre-indications aux oestrogènes de synthèse (hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie, obésité) (52).

De plus, l'inconvénient de ce protocole, surtout pour les traitements au long cours, est l'insuffisance de l'effet anti-androgène pendant la deuxième partie du cycle, malgré le stockage du CPA dans le tissu adipeux.

ANDROCUR^R : 100 mg (2 comprimés) du 5ème au 14ème jour du cycle

+

Ethynil-estradiol : 50 ug (1 comprimé) du 5ème au 25ème jour du cycle

CPA : J5 ————— J14

EE : J5 ————— J25

b) Schéma de KUTTENN

KUTTENN (41, 43), en raison de contre-indications aux oestrogènes de synthèse, proposa aussi dans le début des années 1970, l'emploi de l'oestradiol naturel par voie percutanée, sans effet de premier passage hépatique.

Ce schéma a par ailleurs l'avantage d'étaler l'effet anti-androgène sur l'ensemble du cycle et d'apporter une dose bien inférieure d'oestrogènes, ce qui allie l'efficacité à l'innocuité (41, 43, 47).

D'autre part KUTTENN mentionne que l'effet contraceptif n'est garanti qu'à partir du troisième mois et préconise une contraception mécanique pendant les deux premiers mois, car l'action antigonadotrope initiale n'est pas totale. Mais, certains

ANDROCUR^R : 2 comprimés du 5^{ème} au 14^{ème} jour du cycle

+

10 mg de valérianate d'oestradiol IM du 5^{ème} au 15^{ème} jour du cycle

ANDROCUR^R : J5 ————— J14

valérianate d'oestradiol : J5 ————— J15

(1) Ce second schéma a été proposé par HAMMERSTEIN en 1975 mais il n'est pas utilisé en France.

d) Variantes au schéma de KUTTENN

*** En remplaçant l'oestrogel par des patches d'ESTRADERM^R TTS**

Ce patch transdermique est le réservoir de substances actives renfermant l'oestradiol sous forme d'un gel alcoolique. Il existe en trois posologies : ESTRADERM^R TTS 25, 50, 100, qui correspondent à la quantité d'oestradiol libérée en 24 heures, soit 0,025 mg/jour, 0,050 mg/jour et 0,100 mg/jour. Ce système permet un taux stable et continu d'oestradiolémie sanguine, pendant 4 jours.

Plusieurs équipes, dont celle de LIMOGES, sont en cours d'expérimentation de l'utilisation des patches d'ESTRADERM^R TTS 50 et TTS 100 afin d'améliorer le rythme d'apparition des hémorragies de privation et de faciliter l'adhésion au traitement en évitant le badigeonnage quotidien d'oestrogel.

Les premières constatations semblent indiquer que l'emploi de l'ESTRADERM^R TTS 100 favorise la régularité des règles dans 90 p.

cent des cas. Bons résultats à attribuer à la régularité de l'imprégnation oestrogénique sous ESTRADERM^R TTS et à la cinétique de l'oestradiolémie sous ce traitement avec chute brutale du taux hormonal après que le dernier patch aura été enlevé (37).

ANDROCUR^R : 1 comprimé du 5ème au 25ème jour du cycle

+

ESTRADERM^R TTS 50 ou 100, changé deux fois/semaine pendant 15 Jours

CPA : J5 ————— J25

ESTRADERM^R : J15 ————— J25

*** En remplaçant l'oestrogel par de l'Ethynil-Estradiol (EE) (35)**

ANDROCUR^R : 1 comprimé du 5ème au 25ème jour du cycle

+

EE : 25 ug à 50 ug/jour du 15 au 25ème jour du cycle

CPA : J5 ————— J25

EE : J15 ————— J25

*** En remplaçant l'oestrogel naturel percutané par un oestrogène naturel per os**

Parfois, et plus particulièrement dans le sud de la FRANCE pendant la saison estivale, les femmes préfèrent avaler un comprimé que de consacrer quelques minutes à un badigeonnage d'oestrogel ou bien d'appliquer un patch d'ESTRADERM^R peu compatible avec le port

du maillot de bain. On peut donc leur proposer le protocole suivant en ayant cependant à l'esprit que cette forme d'oestrogènes, quoique naturels, possède un premier passage hépatique :

ANDROCUR^R : 1 comprimé du 5ème au 25ème jour du cycle

+

PROGYNOVA^R ou ESTROFEM^R : 1 comprimé du 15ème au 25ème jour du cycle

CPA : J5 ————— J25

PROGYNOVA^R et ESTROFEM^R : J15 ————— J25

e) DIANE^R35

C'est une association de CPA à 2 mg avec 35 ug d'EE.

Elle est proposée comme contraception orale de première intention chez les femmes présentant un problème d'hyperséborrhée ou d'hirsutisme léger ; ou bien en relais d'un traitement par CPA à des doses de 50 ou de 100 mg.

Dans le traitement d'attaque de l'acné, pendant les deux à trois premiers mois, on peut compléter la DIANE^R35 par de l'ANDROCUR^R selon le schéma d'HAMMERSTEIN, puis l'amélioration étant obtenue, on diminue les doses d'ANDROCUR^R et finalement on arrive à la Diane seule (8).

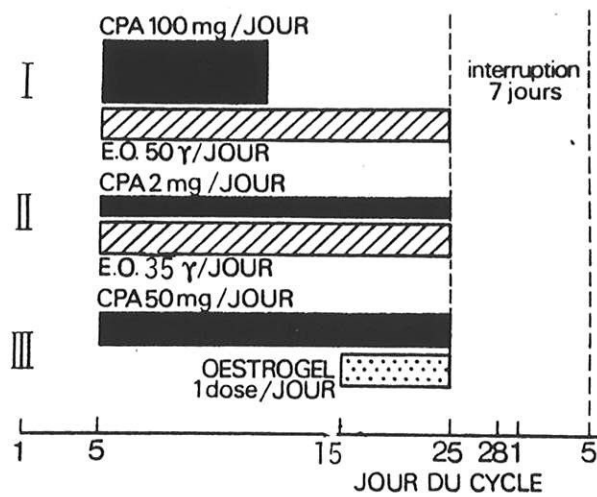


Figure n° 10 : Les trois schémas thérapeutiques actuels utilisant l'acétate de cyprotérone dans le traitement de l'hirsutisme

I - "Pilule inversée" d'HAMMERSTEIN

II - "Pilule DIANE^R35"

III - Association de :

- . CPA à titre androgénique et antigonadotrope
- . à l'estradiol percutané (OESTROGEL^R)

De plus, le CPA associé aux oestrogels naturels (percutanés, per os, en patch) offrent une innocuité clinique et métabolique non négligeable, lorsque l'on sait qu'un tel traitement se déroule sur des années, voire toute la vie.

IV - TOLERANCE CLINIQUE

1 - Tolérance clinique

* La prise de poids au cours d'un traitement par CPA est classique, mais les auteurs ne s'accordent pas là-dessus.

HAMMERSTEIN (30) et KUTTENN (41, 43) retrouvent une prise de poids variable de 2 à 4 kgs au bout de 3 à 6 mois de traitement ; alors que RIGAUD (61) et VEXIAU (81) ne constatent aucune modification de poids significative.

* L'asthénie est l'un des effets secondaires les plus rapportés. KUTTENN (43) l'attribue à un effet sédatif central ou encore à une action inhibitrice du CPA sur la fonction surrénalienne.

* En sachant que les hormones sexuelles affectent la croissance des poils mais aussi règlent en partie la sexualité, on peut comprendre que la vie sexuelle des femmes soit particulièrement atteinte par un traitement antiandrogénique. Cet effet secondaire du CPA est mentionné souvent incidemment en tant que diminution de la libido, dans la plupart des études. APPELT (1) dans une étude publiée en 1984 mentionnait 44 p. cent de femmes souffrant d'une

diminution de leur sexualité, ce qui semble tout à fait normal lorsqu'on sait que le CPA est aussi utilisé en psychiatrie dans les syndromes d'hypersexualité. Une longue période de traitement par CPA est nécessaire pour qu'une femme "ose" parler de ce problème avec son gynécologue parce qu'elle le ressent comme particulièrement invalidant.

En accord avec APPELT, nous pensons qu'il est nécessaire d'insister aussi sur cette possibilité de diminution de la libido à l'amorce d'un traitement à long terme par du CPA.

* La majorité des études confirment l'absence de retentissement sur la pression artérielle.

* Les troubles gynécologiques sont fréquents : douleurs mammaires en fin de cycle, spotting, règles irrégulières, ou bien aménorrhée entre deux cycles peuvent s'expliquer par l'action progestative importante du CPA qui entraîne une atrophie endométriale. Et aussi, par le stockage du CPA dans le tissu adipeux, d'où un "relargage" qui se prolonge au delà des huit jours d'interruption du traitement provoquant d'occasionnels retards ou absence d'hémorragie de privation (30, 41, 81).

Par contre, une étude de VENTUROLI (75) semble mettre en évidence un effet favorable de l'association de CPA + EE sur les ovaires dans les OPK. En effet, il observe par une méthode échographique un retour à une morphologie normale des ovaires, qui persiste même après l'arrêt du traitement.

* Le CPA ne provoque aucune lésion rénale, ni hépatique. Des expériences effectuées chez des sujets atteints de cancer de la prostate qui ont reçu un traitement pendant une durée allant jusqu'à 3 ans 1/2 et à des doses (de 200 à 400 mg) bien supérieures à celles utilisées dans le traitement de l'hirsutisme, n'ont révélé aucune lésion d'organes parenchymateux. La confirmation en a été apportée dans l'application plus spécifique du CPA à l'hirsutisme où les tests hépatiques sont restés normaux (TGO, TGP, phosphatases alcalines, gamma-GT) (13, 23, 25, 39).

* Il y a eu cependant quelques observations d'hépatites à CPA.

* Il existe quelques cas dans la littérature d'exposition au CPA pendant la grossesse. Le laboratoire SCHERING a communiqué la notion de 16 grossesses, toutes normales, exposées à une faible dose de CPA (2 mg) et 4 grossesses exposées au schéma de HAMMERSTEIN, mais ils sont très discrets sur celles-ci.

La plupart des auteurs préconisent l'avortement en cas d'exposition à de fortes doses (50 à 100 mg) de CPA en début de grossesse, celui-ci étant par contre inutile en cas d'exposition à de faible dose (2 mg). LIVANAINEN (47), à l'occasion de l'avortement d'un foetus mâle pour exposition à de fortes doses de CPA en début de grossesse, ne mit pas en évidence d'anomalie au niveau des organes génitaux externes. Il pose donc la question d'une indication

systematique d'avortement dans cette situation, sans pouvoir cependant y répondre en raison du petit nombre de cas de son expérience personnelle.

L'autorisation d'une grossesse peut être accordée deux mois après l'arrêt d'une cure de CPA, ce dernier possédant une possibilité de relargage à partir du tissu adipeux de 8 à 25 jours selon les auteurs.

2 - Effets secondaires métaboliques

a) Sur le métabolisme des hydrates de carbone

Aucune variation de la glycémie sous CPA + EE n'est retrouvée chez la plupart des auteurs, sauf une détérioration de la tolérance glucosée, accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline à jeun.

Cette détérioration de la tolérance glucosée, indépendante de la dose administrée et de l'élévation des taux d'insuline circulante, est considérée par SEED (73) comme un facteur de risques des maladies cardio-vasculaires, en tenant compte du fait que son étude a été effectuée avec des oestrogènes de synthèse

Mais, dans l'ensemble, il n'y a pas d'impact du CPA sur la glycémie.

b) Sur le métabolisme lipidique

La revue de la littérature ne nous a pas permis de retrouver de changement significatif des taux de triglycérides, cholestérol, ApoA et ApoB après traitement par CPA.

Cependant, WYNN (84) constate que le CPA utilisé seul diminue le cholestérol total, le HDL₂cholestérol (sous fraction de la lipoprotéine de haute densité) et le LDL-cholestérol (lipoprotéine de basse densité). Il pense que cette propriété de diminution du cholestérol doit bénéficier d'investigations complémentaires dans l'avenir.

Les triglycérides peuvent présenter une augmentation plasmatique légère mais significative et donc une aggravation des facteurs de risques cardio-vasculaires.

En fait, la plupart des études sur le métabolisme des lipoprotéines sont effectuées sur l'association de CPA + EE et concluent que les variations lipidiques retrouvées dans ces cas-là sont dues à l'effet oestrogénique prédominant de l'association sur le métabolisme des lipoprotéines, d'où l'intérêt en pratique de l'utilisation du 17 β -oestradiol (44, 45, 72).

3 - Effets secondaire hématologiques

Le CPA seul entraîne, sur le plan de la coagulation sanguine, une augmentation de l'agrégation plaquettaire et une diminution de la fibrinolyse chez la femme in vivo (26). Paradoxalement il augmente l'antithrombine-III (AT-III) ce qui peut être interprété soit comme lié à l'effet antiandrogénique du CPA, soit à l'effet antigonadotrope entraînant une hypo-oestrogénie (38).

En association à l'éthinyl-oestradiol, d'exceptionnelles thrombophlébites (1 p. cent) sont rapportées dans la littérature (20, 21, 30). Par contre, l'association du CPA au 17β -oestradiol ne provoque pas la diminution de l'AT-III (dont l'activité anti-thrombotique naturelle n'est plus à démontrer) et plaide donc en faveur de ce schéma thérapeutique.

4 - Effets secondaires hormonologiques

a) Sur les androgènes

Avant tout traitement, la capacité de la TeBG chez la femme hirsute est inférieure à 40 p. cent de celle de la femme normale. Pendant un traitement sous CPA, les taux réaugmentent très lentement à leur valeur de base. Par contre la vitesse de normalisation de la TeBG est plus rapide si le CPA est associé aux oestrogènes (22, 25).

Le taux de Δ 4A, élevé chez la femme hirsute avec hyperandrogénie, diminue dans toutes les études. Mais, la recherche d'une corrélation entre la baisse du score clinique et la baisse de la Δ 4A plasmatique est négative (22, 35, 43, 68, 82). La delta4 androstènedione n'est pas portée par la TeBG. Il semble que sa chute soit un reflet direct de l'inhibition du CPA soit par inhibition des gonadotrophines, soit par effet d'inhibition des surrénales.

Les résultats de la littérature, concernant la testostérone sous traitement restent unanimes. En dehors de HOUDENT (35) qui ne trouve pas de baisse de la testostérone après traitement, la majorité des auteurs constate une diminution significative de

celle-ci. Ils ne s'accordent pas, par contre, quant à la vitesse de cette décroissance. WENDT (29) retrouve une différence significative des taux de testostérone sous traitement au bout de deux jours, KUTTENN (41, 43) au bout de 9 mois, FROLICH (24) au bout de 12 mois et RIGAUD (68) au bout de 36 mois de traitement.

En ce qui concerne la production des androgènes au cours du traitement, il est tout à fait remarquable que le taux d'élimination d'adiols urinaires ne diminue pas, alors que le taux des androgènes plasmatiques s'effondre. La mesure de la clairance métabolique et du taux de production de la testostérone, a permis d'expliquer partiellement le phénomène puisque le taux de production s'abaisse alors que la clairance métabolique s'élève, facilitant ainsi son élimination. L'augmentation de cette clairance peut toutefois avoir deux origines, selon RIGAUD (68), périphériques ou hépatiques. Cependant cette clairance métabolique ne peut pas être périphérique puisque la 5 α -réductase cutanée baisse sous traitement, l'augmentation du métabolisme hépatique paraît donc plus vraisemblable.

Cette accélération de l'inactivation des androgènes, conséquence d'un phénomène d'induction enzymatique non spécifique partielle, pourrait être considérée comme un mécanisme antiandrogénique supplémentaire et renforcer l'efficacité du traitement.

La DHT ne semble pas subir l'influence du CPA (20, 22).

b) Sur l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

Le traitement par CPA + oestrogène a un effet anti-gonadotrope prononcé comme l'indique la chute des taux de FSH et de LH, chez la majorité des auteurs (4, 21, 25, 41, 43, 48, 67).

Comme pour les androgènes plasmatiques les taux d'oestradiol chutent, en général inférieurs à 50 pg/ml, dosés au quinzième jour, traduisant bien le freinage ovarien (41, 68). Certains auteurs cependant ne retrouvent pas de diminution des gonadotrophines, mais une diminution de la réponse à LH-RH.

Le taux de progestérone est toujours effondré, inférieur à 0,5 ng/ml traduisant l'anovulation.

c) Sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

En ce qui concerne l'incidence du CPA sur la fonction hypophysio-surrénalienne, une revue de la littérature fait apparaître un certain nombre de contradictions entre les auteurs.

Deux écoles s'opposent : celle qui met en évidence une inhibition de la fonction surrénalienne chez la femme hirsute sous traitement à long terme et celle qui ne retrouve aucune conséquence sur la fonction corticotrope (figure n° 11)

Figure n° 11 : Incidence sur la fonction hypophyso-surrénalienne des dosages statiques (CORTISOL-ACTH) ou dynamiques (SYNACTHENE^R-HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE - Test à la METOPYRONE^R) après traitement par CPA

<u>REPOSE NORMALE</u>		<u>REPOSE DIMINUEE</u>	
HAMMERSTEIN	1975	GIRARD	1978
SMALS	1978	FREY	1981
JAFFIOL	1979	MOLINATTI	1983
KUTTENN	1979	SALVADOR	1978
WENDT	1979		
KUTTENN	1980		
FROLICH	1980		
NICOLINO	1981		
HOLDAWAY	1983		
BERCOVICI	1986		

La possibilité d'une insuffisance surrénale chez des patients traités par CPA a été soulevée dans la littérature, car chez l'animal (cochon d'Inde, souris, hamster, rat) de fortes doses (de 1 mg à 50 mg/kg de poids corporels traités de 2 h à 4 semaines) déterminent une atrophie surrénale par inhibition de l'ACTH (27, 34, 75).

Au cours des pubertés précoces, des perturbations biologiques témoignant d'une insuffisance surrénale centrale, liée à une diminution de la libération d'ACTH endogène, ont été rapportées sans manifestation clinique. Ces perturbations ne sont pas constantes, elles sont corrélées à la posologie (dose supérieure à 75 mg/m^2 d'après GIRARD (27) ainsi qu'à la variabilité individuelle.

SALVADOR(71) semble confirmer que l'adrénosuppression du CPA est dépendante de la durée du traitement car il ne retrouve aucune inhibition surrénalienne avant six mois. Par contre, il réfute l'idée d'une insuffisance surrénale par atteinte centrale de l'ACTH, mais par un effet direct du CPA sur la synthèse surrénalienne, car il retrouve une réponse augmentée de l'ACTH et du taux de CORTISOL^R lors d'une hypoglycémie insuliniq ue après six mois de traitement.

Les études dynamiques (synacthène, hypoglycémie insuliniq ue, test à la métopyrone) sont contradictoires (5, 27, 34, 36, 71, 75).

La majorité des travaux récents semblent montrer l'absence de modification de la réactivité à l'ACTH pour le cortisol et ses précurseurs. Ces données permettent de penser que les résultats obtenus sur la surrénale de cobayes ne sont peut être pas transposables à la surrénale humaine et avec les doses de CPA utilisées dans le traitement de l'hirsutisme de l'adulte.

En conclusion avec BERCOVICI (6) nous pensons qu'il n'y a pas d'effet surrénalien du CPA lorsque la dose quotidienne est de 50 à 100 mg/jour.

d) Sur la prolactine

JAFFIOL (36) retrouve une élévation modérée mais significative de la prolactine sous CPA seul. VALENTI (79) quant à lui, a mis en évidence une augmentation de la réponse de la prolactine à la TRH sous CPA + EE.

D'autres auteurs ne rapportent aucune modification des taux de prolactine basale sous CPA ou après test au TRH (63)

5 - Autres effets secondaires mais exceptionnels

Ils ont été relevés dans la littérature : otospongiose, vertiges, céphalées, syndrome dépressif, nausées, vomissements (20, 21, 30, 82).

Au total, ces effets secondaires surviennent en fait pour des doses de CPA généralement trois à cinq fois supérieures à celles administrées dans les hirsutismes.

La tolérance du CPA à raison de 50 à 100 mg par jour est bonne. Il y a peu d'asthénie, la tension artérielle et le poids restent stables. Les fonctions hépatiques et surrénaliennes ne sont

pas modifiées. Si le CPA est associé à du 17β -oestradiol il n'y a aucun effet délétère sur les lipides, la glycémie, et les risques de thrombose.

V - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

1 - Les contre-indications

- Affections hépatiques graves
- Tuberculose
- existence ou antécédent d'affection thrombo-embolique
- dépression chronique grave
- femme enceinte ou susceptible de l'être
- toute thérapeutique gestagène chez la femme
- allaitement.

2 - Les indications

* L'hirsutisme idiopathique où le CPA peut bloquer l'action de la DHT au niveau du récepteur

* Le syndrome des OPK où le CPA freine la sécrétion des gonadotrophines et l'hyperfonctionnement du stroma ovarien

* Et même dans les hyperplasies surrénaliennes à révélation tardive par bloc enzymatique incomplet en 21 hydroxylase où la demande est essentiellement esthétique et les besoins en cortisone finalement assez bien compensés au prix d'une hyperplasie surrénalienne et où le résultat est supérieur pour KUTTENN (42) à celui obtenu avec le traitement corticoïde spécifique.

* Au cours d'intervention pour tumeur virilisante ou maladie de Cushing lorsque le problème de l'hypersécrétion androgénique est résolu mais que la pilosité risque d'évoluer encore longtemps pour son propre compte.

* Dans les années 1980, le CPA était aussi utilisé dans la puberté précoce où il différait la maturation osseuse. En psychiatrie, il a été proposé dans les syndromes d'hypersexualité et de déviations sexuelles où il provoquait une diminution de l'appétit sexuel au bout de 15 jours (73). Enfin, l'idée de son utilisation en tant que contraception masculine avait été émise dès sa découverte, mais rejetée en raison justement de la diminution de la libido.

VI - EFFICACITE THERAPEUTIQUE

1 - Sur la séborrhée

Dès le 1er mois de traitement, il se produit une diminution de la séborrhée du visage et du cuir chevelu (41).

Au 2ème et 3ème mois, on note un espacement des shampoings qui deviennent deux à trois fois moins fréquents (30, 41, 82).

2 - Sur l'acné

L'amélioration apparaît dès le 2ème mois avec disparition complète de l'acné au 3ème mois pour HAMMERSTEIN (30), dans 70 p. cent des cas au 6ème mois, et dans 87 p. cent au 12ème mois pour VEXIAU (82).

3 - Sur la pilosité

La majorité des auteurs constatent une amélioration de l'hirsutisme à partir du 6ème mois seulement (30, 35, 41, 43, 82). Avec, selon KUTTENN (39), une diminution de la densité et de la dureté des poils. Ce n'est donc qu'à partir du 4ème-6ème mois que l'on pourra entreprendre avec de bonnes chances de résultats une épilation électrique.

La diminution de la pilosité débute d'abord à la face, avant le buste, l'abdomen et les membres (33, 35).

BELISLE (4) constate, lui aussi, une amélioration de la pilosité de 70 à 80 p. cent entre le 9ème et le 12ème mois de traitement sous CPA. Vingt p. cent de ses patientes ont un score complètement normalisé au bout de 1 an.

D'autres, par contre, ne retrouvent une diminution de la pilosité qu'au 12ème mois. HENRION (33) l'attribue au cycle du poil qui est en moyenne de deux ans.

Il faut souligner la difficulté des comparaisons en l'absence de critères cliniques d'efficacité bien établis selon les auteurs (quelle diminution du score doit-on considérer comme significative ?).

Les résultats sont d'autant meilleurs que l'hirsutisme est récent.

Enfin, il n'y a pas de relation entre l'étiologie de l'hirsutisme et l'efficacité thérapeutique.

4 - Sur l'alopecie hyperandrogénique

Le traitement doit être supérieur à une année pour obtenir au moins 50 p. cent de résultats (30, 82).

La chute de cheveux est stoppée, mais l'amélioration apparente tient surtout à la diminution de la séborrhée qui rend les cheveux "mieux coiffables" (8).

CHAPITRE VII

NOTRE ETUDE

I - PATIENTES ET METHODES

Notre étude comporte 16 patientes explorées entre Août 1980 et Décembre 1988 pour un hirsutisme d'origine ovarienne ou idiopathique. Elles ont été sélectionnées parce qu'elles ont toutes été traitées pendant au moins 12 mois par CPA.

L'âge moyen de ces patientes était de 26,3 ans (extrêmes de 15 à 62 ans), lors de l'exploration avant traitement.

La durée moyenne des troubles lors de la première consultation était de 5 ans et demi (extrêmes de 6 mois à 14 ans), hirsutisme souvent apparu à la puberté et présentant une accentuation progressive.

Le poids moyen de ces patientes était de 65,2 kg (extrêmes de 47 à 79 kg) pour une taille moyenne de 1,60 mètre (extrêmes de 1,50 à 1,73 mètre: dont 7 présentaient un surpoids supérieur à 20 p. cent de leur poids idéal).

Parmi ces patientes, 10 ont consulté pour hirsutisme et seulement 6 pour hirsutisme et acné.

Quatorze patientes étaient en période d'activité génitale et 2 étaient ménopausées lors de la première consultation.

II - METHODES

Lors du bilan de départ, l'hirsutisme a été coté par le score de FERRIMANN et GALLEY chez 12 des patientes ; 4 n'ont pas bénéficié de cette cotation.

Les dosages hormonaux de base comprenaient (tableaux n° V, VI) :

- testostérone plasmatique
- Δ_4^A
- DHA-Sulfate
- 17 OH-progestérone
- FSH
- LH

et selon les cas, dosage du cortisol, de la prolactine, de la progestérone.

Les dosages dynamiques comportaient :

- un test de stimulation des gonadotrophines par LHRH,
- un test de stimulation surrénalienne au SYNACTHENE^R,
- un test de freination à la dexaméthasone.

Tous les prélèvements ont été faits en phase folliculaire chez les femmes en période d'activité génitale et avant l'instauration de tout traitement.

<i>Patientes</i>	Bel.	Bor.	Bra.	De S.	Duf.	Dur.	Esc.	Far.
Hirsutisme	++	++	++	++	+	+++	++	++
Acné	0	0	+	+	0	0	0	++
<i>Hormonémie</i>								
Testo (pg/ml)	496	1725	994	616	349	652	1003	880
Δ 4A (ng/100ml)	460	369	240	195	250	182	366	227
DHAS (ng/ml)	206	4891	6307	2347	-	-	4342	7000
17 OH PG (ng/100ml)	220	103	126	102	143	76	148	-
LH (mU/ml)	4,2	3	2,7	4,1	3,2	3,7	1,3	5,2
FSH (mU/ml)	3,5	4,5	4,8	6,8	3,5	1,8	4,3	5,5
17 Céto (mg/24h)		12,06	9,78	9,06	13,1	17,27	13,52	17,76
17 OH (mg/24h)		9,5	5,43	6,98	9,1	1,35	9,32	9,91
<i>Diagnostic</i>	O.P.K.	O.P.K.	H.I.	H.I.	O.P.K.	H.I.	O.P.K.	O.P.K.
<i>Traitement</i>								
CPA	50 mg (J5-J15)	100 mg (J5-J15)	50 mg (J5-J25)	50 mg (J5-J25)	50 mg (J5-J25)	50 mg (J5-J25)	50 mg (J5-J25)	50 mg (J5-J25)
Œstrogène associé	EE 50µg (J5-J25)	EE 50µg (J5-J25)	TTS 50 (J15-J25)	OES 1 dose(J15-J25)	OES 1 dose (J15-J25)	OES 1 dose (J15-J25)	TTS 50 (J15-J25)	OES 1 dose (J15-J25)
			Puis TTS 100 (J15-J25)			Puis au 9ème mois OES 2 doses (J15-J25)	Puis TTS 100 (J15-J25)	
<p>CPA = Androcur® 1 cp = 50 mg d'acétate de cyprotérone EE = Ethinyl-œstradiol® 1 cp = 50 µg OES = Œstrogel® 1 dose = 1,5 mg de 17 β Œstradiol TTS = Estraderm® patch a 0,050 ou 0,100 mg/J de 17 β Œstradiol</p> <p>H.I. = hirsutisme idiopathique O.P.K. = ovaire polykystique</p>								

Tableau n° V Bilan initial de nos patientes.

<i>Patientes</i>	Mas.	Nin.	Pel.	Rev.	Roq.	Ser.	Str.	Thi.
Hirsutisme Acné	++ 0	+ 0	+++ 0	+++ +	++ 0	++ ++	++ 0	++ +
Hormonémie								
Testo (pg/ml)	787	914	349	739	567	830	510	119
Δ4A (ng/100ml)	249	289	55	407	196	151	85	144
DHAS (ng/ml)	7250	2716	2500	4000	2200	6412	1200	4509
17 OH PG (ng/100ml)	122	120	55	153	106	110	199	55
LH (mU/ml)	13,9	13,2	39,4	4,9	13	5,8	3,8	8,89
FSH (mU/ml)	5,2	8	95,9	2,1	4,9	4,1	6,4	4,93
17 Céo (mg/24h)	19,92	9,36	5,83	12,99	4,57	10,8	17,08	16,29
17 OH (mg/24h)	14,14	7,41	7,04	9,11	3,47	3,2	-	6,96
Diagnostic	O.P.K.	O.P.K.	H.I.	O.P.K.	O.P.K.	H.I.	H.I.	H.I.
Traitement	O.P.K.	O.P.K.	H.I.	O.P.K.	O.P.K.	H.I.	H.I.	H.I.
CPA	50 mg (J5-J25)	50 mg (J5-J25)	50 mg (tous les Jours)	50 mg (J5-J25)	100 mg (J5-J15)	50 mg (J5-J25)	100 mg (x 6 mois)	50 mg (J5-J25)
Œstrogène associé	OES 1 dose (J15-J25)	TTS 50 (J15-J25) Puis TTS 50 (J12-J25)		OES 1 dose (J15-J25)	EE 50 µg (J5-J25)	OES 1 Dose (J15-J25)	puis CPA 50mg/J	OES 1 Dose (J15-J25)
<p>CPA = Androcur® 1 cp = 50 mg d'acétate de cyprotérone EE = Ethinyl-œstradiol® 1 cp = 50 µg OES = Œstrogel® 1 dose = 1,5 mg de 17 β Œstradiol TTS = Estraderm® patch a 0,050 ou 0,100 mg/J de 17 β Œstradiol</p>								

H.I. = hirsutisme idiopathique
 O.P.K. = ovaire polykystique

Tableau n° VI Bilan initial de nos patientes.

Les explorations complémentaires comportaient aussi une échographie ovarienne et surrénalienne.

Ce bilan était complété par des dosages métaboliques (glycémie, cholestérol, triglycérides) et hépatiques (TGO, TGP, ~~γ~~GT, phosphatases alcalines) (tableaux n° VII, VIII).

Ces dosages n'ont pu tous être effectués dans le même laboratoire, mais la majorité l'ont été dans des services hospitaliers du CHU de LIMOGES.

Les patientes ont été revues au minimum cliniquement au 3ème mois, au 6ème et au 12ème mois. Le bilan métabolique a été refait quand cela était possible à chaque consultation et de façon systématique à 12 mois de traitement.

Le traitement comportait de l'ANDROCUR^R en association à un oestrogène de synthèse (EE) ou naturel (OESTROGEL^R, ESTRADERM^R TTS50 ou TTS100) selon le protocole de HAMMERSTEIN (3 patientes) ou le protocole de KUTTENN (11 patientes). Les deux patientes ménopausées ont eu de l'ANDROCUR^R en traitement continu.

Le diagnostic d'OPK a été retenu pour 9 patientes selon l'histoire clinique (apparition pubertaire, spanioménorrhée), le bilan hormonologique avec une augmentation de la testostérone (mais dont le fait majeur est l'hyperproduction d'androgènes 4A par

	Glycémie avant	Glycémie après	cholesterol avant	cholesterol après	Trigly. avant	Trigly après
Patientes						
Bel.	6,2		7		0,6	1,6
Bor.	4		3,5	4,1	0,7	0,6
Bra.	4,6		3,84		1,02	
De S.	5,5	4,72	4,5	4,82	0,7	0,59
Duf.	5,7	6,3	5,4	5,7	0,7	0,65
Dur.	4,22	4,11	4,18	3,72	1,47	0,58
Esc.	4,2		4,92		0,76	
Far.	5,2	4,72	3,7	3,69	0,7	0,58
Mas.	4,5	4,27	5,5	4,92	1,1	1,26
Nin.	4,1	4,6	3,8	4,1	0,7	1
Pel.	5,2		9,7	7,02	1,5	1,39
Rey.	5,3		6,1		1	
Roq.	4,5	5	6,1	6,2	0,7	1,5
Ser.	3,8		3,9	3,53	0,7	0,9
Str.	5,1	4,66	4,5	5,2	1,3	1,54
Thi.	4,4	4,83	3,6	3,22	0,5	0,59
Normales	3,9 à 5,5 mmol/l		3,6 à 5,7 mmol/l		0,5 à 1,6 mmol/l	

TABLEAU N° VII Bilan Métabolique avant et après 12 mois de traitement par Androcur*

	Gama G.T. avant	Gama G.T. après	Ph. Alc. avant	Ph. Alc. après	T.G.O. avant	T.G.O. après	T.G.P. avant	T.G.P. après
Patientes								
Bel.					10		14	
Bor.	12		134		8		10	
Bra.	25		86		19		14	
De S.	13	10	83	29	11	7	12	10
Duf.	17	31	57	44	11	7	9	5
Dur.	12	11	113	86	14	7	12	7
Esc.	10		60		26		35	
Far.	11	11	72		7		7	
Mas.	20	19	121	54	20	22	19	15
Nin.	9	11	211		11	18	10	19
Pel.	30	20	155	159	13	26	19	45
Rey.	5,3	17		169		21		22
Roq.	9	7	68	50	6	8	8	9
Ser.	7	6	101		7	6	9	7
Str.	5,1	15		98		9		12
Thi.	11	11	96	31	14	3	14	8
Normales	5 à 25 UI/l		73 à 207 UI/l		6 à 27 UI/l		7 à 26 UI/l	

TABLEAU N° VIII Bilan Hépatique avant et après 12 mois de traitement par Androcur*

l'ovaire) et l'échographie ovarienne. Sept patientes ont été classées dans l'hirsutisme idiopathique dont le taux de production de la testostérone et de la $\Delta 4A$ est plus élevé que chez la femme normale, même en l'absence de tout signe de dysfonctionnement ovarien ou surrénalien.

III - RESULTATS

1 - Les effets cliniques

Sur 16 patientes, 12 ont bénéficié de la cotation de FERRIMAN (tableau n° IX). Le score moyen de l'hirsutisme était au départ de 21,3 (extrêmes de 11 à 32) et au 12ème mois de 14,3 (extrêmes de 2 à 23).

Nous considérons comme significative, une diminution du score supérieure ou égale à 5. Huit patientes ont été améliorées au 12ème mois, soit 66,6 p. cent.

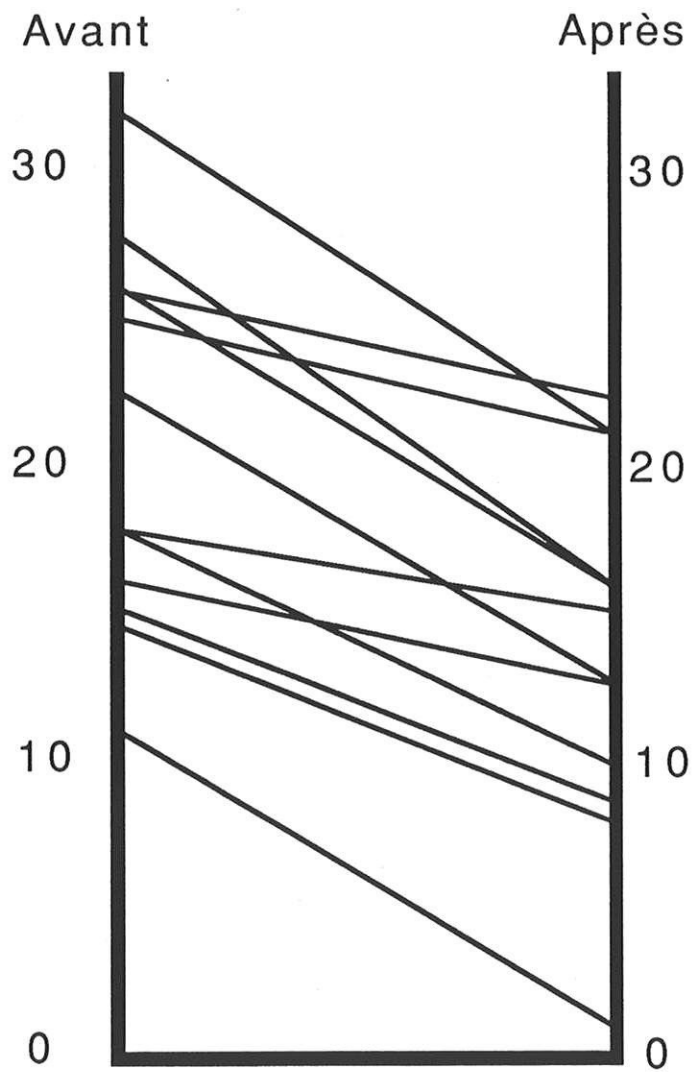
La réponse clinique, est représentée dans le tableau n° X ou nous retrouvons :

- 6 patientes avec une très bonne réponse,
- 5 patientes avec une bonne réponse,
- 4 patientes avec une réponse moyenne,
- 1 patiente avec une réponse faible,

soit un effet thérapeutique dans tous les cas.

L'évaluation s'appuie sur le score de FERRIMAN et GALLWAY pour les croix sans parenthèse dans le tableau n° X.

Tableau n° IX
SCORE DE L'HIRSUTISME AVANT
ET APRES 12 MOIS DE TRAITEMENT
PAR ANDROCUR®



n = 12

	SCORE DE L'HIRSUTISME		REPONSE CLINIQUE				
	Avant	Après	Très bonne	Bonne	Moyenne	Faible	Nulle
Patientes							
Bel.				(x)			
Bor.					(x)		
Bra.	14	8		x			
De S.	23	13	x				
Duf.					(x)		
Dur.	28	17	x				
Esc.	15	9		x			
Far.	27	17	x				
Mas.	32	22	x				
Nin.	27	23			x		
Pel.			(x)				
Rey.	17	13			x		
Rog.	18	16				x	
Ser.	18	10		x			
Str.	11	2	x				
Thi.	26	22		x			

Tableau n°X Réponse Clinique après 12 mois de traitement par Androcur®

Nous n'avons pas quantifié l'acné, mais celle-ci avait entièrement disparu au bout d'un an.

2 - Les effets biologiques

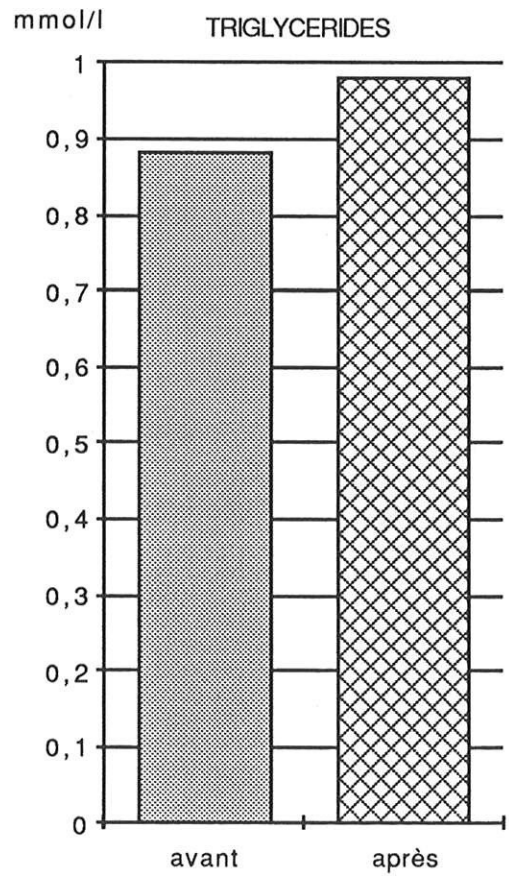
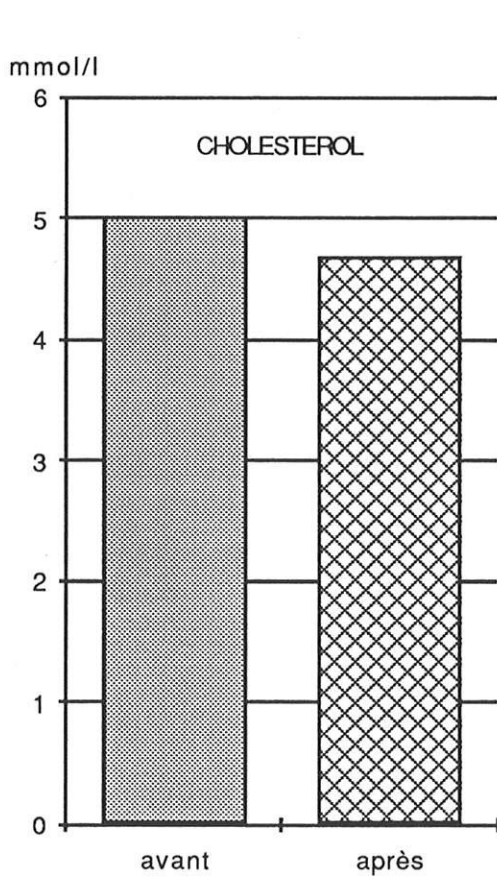
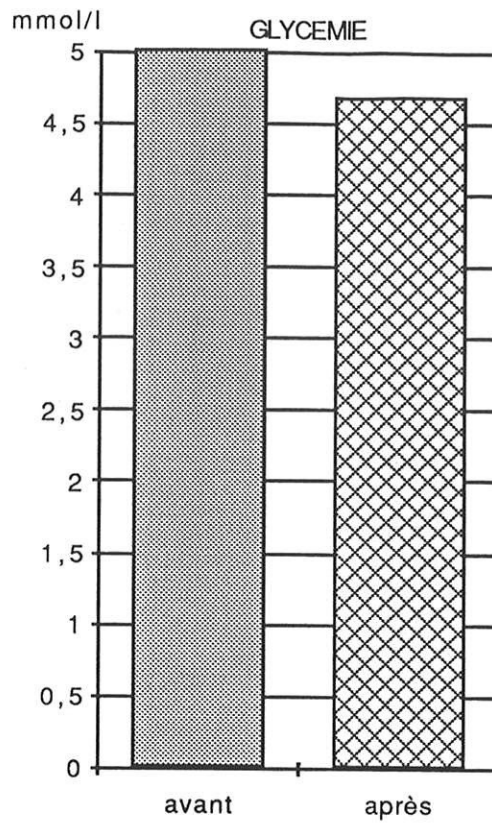
* Sur le plan glucidique, aucune différence majeure n'a été constatée entre le début et le 12^{ème} mois du traitement. Il n'y a aucune différence significative ($t = 0,06$) (tableau n° XI)

* Sur le plan lipidique, il existe une baisse non significative du cholestérol après traitement ($t = 0,69$), pour les triglycérides, la légère hausse en fin de traitement n'est pas significative ($t = 0,84$) (tableau n° XII).

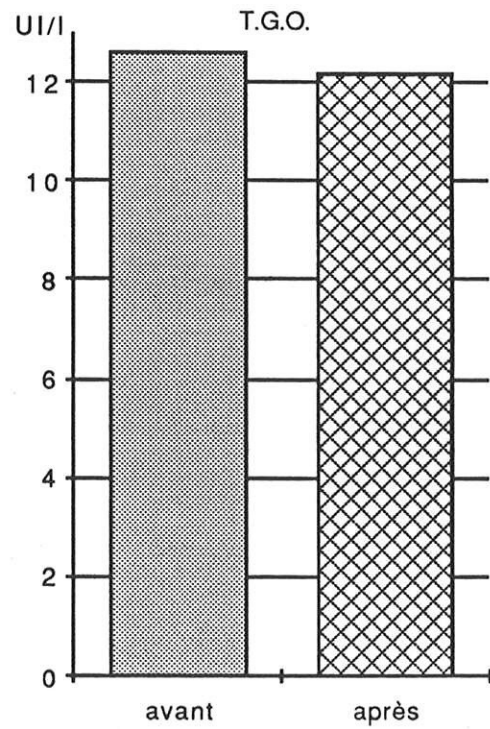
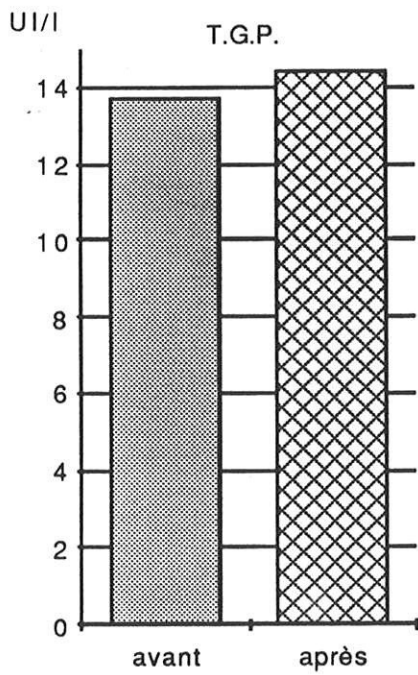
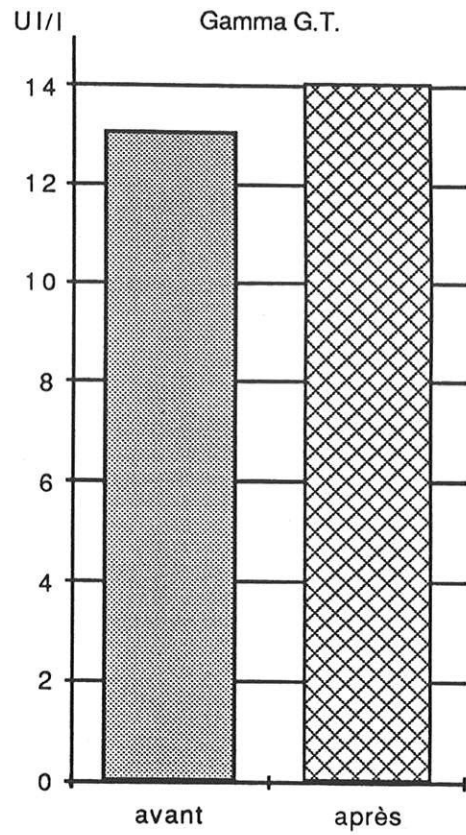
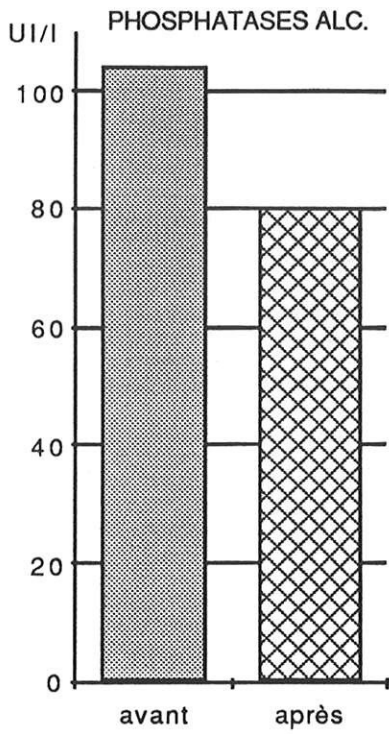
* Le bilan hépatique n'est pas modifié pour les TGO, TGP, γ GT. Nous retrouvons un abaissement pour les phosphatases alcalines mais non significatif, que nous attribuons aux variations dues aux normes de dosage différentes selon les laboratoires (tableau n° XII).

3 - Les effets secondaires (tableau n° XIII)

Les effets secondaires en dehors des troubles gynécologiques sont rares. Certains de ceux-ci ne peuvent être formellement rapportés au CPA, mais leur survenue sous traitement et leur stabilisation ou leur disparition à l'arrêt du traitement sont en faveur d'un cas de diarrhée transitoire et d'un épisode de prurit pendant 3 mois.



TABEAU N° XI : GLYCEMIE, CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES AVANT ET APRES
12 MOIS DE TRAITEMENT PAR ANDROCUR^R



TABEAU N° XII : PHOSPHATASES ALCALINES, γ GT, TGO, TGP AVANT ET APRES
12 MOIS DE TRAITEMENT PAR ANDROCUR^R

PATIENTS	EFFETS SECONDAIRES
BEL...	Prise de poids
BOR...	Mastodynies - Céphalées
BRA...	Prise de poids - Aménorrhée
DE S...	Règles irrégulières - Douleurs pelviennes
DUF...	Prise de poids - Oligoménorrhée puis métrorragie
DUR...	Prise de poids - Céphalées
ESC...	Aménorrhée (3ème mois) puis ménorragie
FAR...	Règles irrégulières - Ménorragie
MAS...	Aménorrhée - Troubles des règles
NIN...	Prise de poids - Métrorragie
PEL...	Spotting
REY...	Mastodynie - Métrorragie
ROQ...	Aucun effet secondaire
SER...	Aménorrhée - Prurit - Diarrhée transitoire
STR...	Baisse de la libido
THI...	Prise de poids - Aménorrhée - Mastodynie

TABLEAU N° XIII : EFFETS SECONDAIRES SOUS ANDROCUR^R

D'autres effets secondaires sont plus classiques : prise de poids pour 6 femmes, céphalées dans deux cas. Une patiente a présenté des douleurs abdominales avec sensation de pesanteur en particulier en fin de cycle.

Enfin, les troubles gynécologiques ont été les plus fréquents :

- 1 patiente s'est plaint d'une diminution de la libido,
- 3 patientes ont rapporté des douleurs mammaires en fin de cycle,
- 4 patientes ont été en aménorrhée,
- 1 s'est plainte de spotting,
- 4 ont eu des règles irrégulières,
- 5 ont eu des problèmes hémorragiques (2 à type de ménorragie, 3 à type de métrorragie).

Au total, 4 (soit 28,5 p. cent) sur les 14 femmes en période d'activité génitale ont eu des cycles normaux avec une hémorragie de privation régulière à l'arrêt du traitement à chaque cycle. Une femme n'a eu aucun effet secondaire.

4 - Le suivi et l'évolution de nos patientes (tableau n° XIV)

Après un traitement de douze mois, le suivi a été très variable :

- 1 a été perdue de vue au bout de 2 ans de traitement ;
- 4 continuent leur protocole avec diminution de leur score clinique ;

PATIENTS	EVOLUTION
BEL...	Perdue de vue au bout de deux ans du même traitement
BOR...	Relais par MINIDRIL ^R + 1/2 comprimé de CPA de J1 à J10
BRA...	Même traitement en cours
DE S...	Relais par DIANE ^{R35}
DUF...	Relais par DIANE ^{R50} puis DIANE ^{R35}
DUR...	Relais par DIANE ^{R50} pendant deux ans mais rechute de la pilosité d'où reprise de l'ANDROCUR ^R + ESTRADERM ^R TTS100
ESC...	Même traitement en cours
FAR...	Arrêt de tout traitement pendant 3 mois, puis DIANE ^{R35} car reprise de la pilosité
MAS...	Relais par ESTRADERM ^R TTS50, puis DIANE ^{R35}
NIN...	Même traitement en cours
PEL...	Arrêt de l'ANDROCUR ^R au bout de 4 ans, car augmentation des gammaGT et cholécystectomie, puis reprise d'ANDROCUR ^R car nouvelle poussée de pilosité
REY...	Hystérectomie d'où passage à ANDROCUR ^R seul
ROQ...	Arrêt de l'ANDROCUR ^R associé à EE au bout de deux ans, car hyper cholestérolémie
SER...	Relais par DIANE ^{R35}
STR...	Même traitement en cours mais diminution de la dose d'ANDROCUR ^R
THI...	Relais par ALDACTONE ^R 75 + SURGESTONE ^R à cause du surpoids

TABLEAU N° XIV : EVOLUTION DE NOS PATIENTES APRES UN AN DE TRAITEMENT

- 1 a arrêté l'ANDROCUR^R associé à EE au bout de 2 ans pour hypercholestérolémie.

- 1 autre a présenté au bout de 4 ans de traitement une élévation des gammaGT et a subi une cholécystectomie ; puis a repris de l'ANDROCUR^R pour rechute de son hirsutisme.

- 1 patiente est passée à de l'ANDROCUR^R en continu à la suite d'une hystérectomie ;

- 1 patiente, en raison d'un surpoids majeur, a remplacé le CPA par de l'ALDACTONE^R75 associé à de la SURGESTONE^R.

- 7 femmes ont pris le relais de l'association CPA + oestrogène par la pilule DIANE^R50 ou bien désormais DIANE^R35.

IV - DISCUSSION

L'efficacité clinique du traitement sur la pilosité est strictement comparable aux résultats rapportés dans la littérature (29, 41, 43, 81).

Les conséquences dues au traitement sont rares, en dehors des troubles des règles. Ce sont celles que nous retrouvons dans la plupart des études de la littérature.

La fréquence des troubles des règles avec une aménorrhée peut être corrigée par l'augmentation des doses d'oestrogènes et/ou leur administration dès le début de l'acétate de cyprotérone, ce qui diminue la fréquence de l'aménorrhée. Les spotting, de même, sont favorisés par l'atrophie de la muqueuse utérine.

L'absence d'effet métabolique et hépatique témoigne de l'absence d'effet délétère de l'association CPA + oestrogène.

Plus de 50 p. cent de nos patientes ont bénéficié d'un relais par une association oestroprogestative de type DIANE^R50 ou DIANE^R35 après l'interruption du traitement par CPA. En effet le traitement de l'hirsutisme doit se prolonger sur plusieurs années, voire même sur toute la vie, toute interruption entraînant des rechutes fréquentes.

En 1990, il nous semble que l'association ANDROCUR^R + ESTRADERM^R réunit tous ces critères. Ces oestrogènes naturels percutanés n'ayant aucun effet délétère, ce que recherche le médecin, et l'utilisation du patch étant la plus simple possible, ce que souhaite la patiente.

CONCLUSION

L'hirsutisme constitue une affection socialement invalidante pour les femmes qui en sont affectées. Le thérapeute se doit d'être à l'écoute de cette détresse.

Actuellement l'acétate de cyprotérone et l'électrolyse semblent les plus efficaces face à l'hirsutisme. L'acétate de cyprotérone a une forte activité anti-androgénique et progestative, qui permet, lorsqu'il est associé à des oestrogènes, une action efficace sur l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme.

La régression de la pilosité de 66 p. cent au bout de un an de traitement dans notre étude fait de l'acétate de cyprotérone un anti-androgène efficace dans notre arsenal thérapeutique face à un hirsutisme important qu'il soit idiopathique ou d'origine ovarienne.

Nous préférons adopter le schéma de KUTTENN avec l'utilisation de doses modérées de CPA associées à du 17 β -oestradiol percutané, qui évite les signes d'hyperoestrogénie et ne présente pas de contre indications métaboliques.

Les troubles des règles fréquents peuvent être limités par l'augmentation des doses et de la durée de prise du 17 β -oestradiol percutané.

L'efficacité à long terme de ce traitement peut nécessiter une prise prolongée durant plusieurs années ; les rechutes étant fréquentes à l'arrêt de la prise médicamenteuse.

Le relais en est souvent assuré par DIANE^R35 dans un premier temps, puis par une association oestro-progestative non androgénique chez la femme désirant une contraception.

Il est vrai que face à un traitement qui doit se prolonger sans problème sur toute une vie, le thérapeute doit être capable de proposer à la patiente un traitement le plus simple possible auquel elle adhèrera entièrement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - APPELT H., STRAUSS B.
Effects of antiandrogen treatment on the sexuality of women with hyperandrogenism.
Psychother. Psychosom., 1984, 42 : 177-181
- 2 - ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F.
Hirsutisme : un préjudice réparable.
Le généraliste, 1985, 786 : 20-23
- 3 - BARTH J., CHERRY C., WOJNAROWSKA F. and DAW BER R.
Spironolactone is an effective and well tolerated systemic antiandrogen therapy for hirsute women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (JCEM), 1989, 68 : 966-970
- 4 - BELISLE S., LOVE E.
Clinical efficacy and safety cyproterone acetate in severe hirsutism : results of a multicentered canadian study.
Fertil. Steril., 1986, 46 : 1015-1020
- 5 - BERCOVICI J.P.
Acétate de cyprotérone.
Ann. Endocrinol., 1983, 44 : 385
- 6 - BERCOVICI J.P., NAHOUL K., TATER D., SCHOLLER R.
Réactivité surrénalienne à l'ACTH retard chez les femmes hirsutes traitées par l'acétate de cyprotérone 50 mg associé à l'estradiol percutané.
Ann. Endocrinol., 1986, 47 : 115-118
- 7 - BERGH T.
Exposure to antiandrogen during pregnancy : case report.
Br. Med. J. 1987, 187 : 677-678
- 8 - BEYLOT C.
Traitements des manifestations dermatologiques des hyperandrogénies.
Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1989, 6 : 523-529

- 9 - BEYLOT C., DOUTRE M.S.
Peau et androgènes à la ménopause : intérêt des anti-androgènes.
Reproduction humaine et hormones, 1988, 1 : 29-32
- 10 - BOUHANNA P.
Les alopecies de la femme ménopausée.
Reproduction humaine et hormones, 1988, 1 : 33-41
- 11 - BRICAIRE C. et KUTTENN F.
Les hirsutismes : stratégie diagnostique et conduite thérapeutique à tenir.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1988, 29 : 221-228
- 12 - BRICAIRE C., KUTTENN F., MAUVAIS-JARVIS P.
L'hirsutisme.
Rech. Gynécol., 1989, 1 : 475-488
- 13 - BURCHARDT P., AGRAPIDAKIS J.
Leber und nierenfunktion nach oraler gabe des antiandrogens cyproteron-acetat.
Urologe Ann., 1972, 5 : 293-294
- 14 - BUVAT J., BUVAT-HERBAUT M.
Les ovaires micropolykystiques. Définitions, physiopathologie, stratégie diagnostique.
Contraception-Fertilité-Sexualité, 1988, 16, suppl. : 3-28
- 15 - COUZINET B., LE STRAT N., BRAILLY S. and SCHAISON G.
Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease.
J. Clin. Endocrinol. Métab., 1986, 63 : 1031-1036

- 16 - DANIEL F.
La peau séborrhéïque.
Rev. Prat., 1985, 35 : 3215-3224
- 17 - DELMER G.
Stratégie dans l'hirsutisme, les analogues, encore...
Gyn. Obs., 1988, 197 : 3-4
- 18 - DEWAILLY D.
Le bloc de la 21-hydroxylase de révélation tardive. Aspects cliniques et biologiques et implications thérapeutiques.
La Presse Medicale, 1988, 17 : 1121-1123
- 19 - FOGH H, WORM A.M., FORKERT B and BENNETT P.
Androgens in hirsute women referred for electroepilation.
Acta Derm. Venereol., 1988, 69 : 179-182
- 20 - FRASER S., SHEARMAN P., ALLEN K., MAC CARRON G.
Cyproterone acetate and the treatment of hirsutism.
Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol., 1983, 23 : 93-98
- 21 - FREY H., AAKVAAG A.
The treatment of essential hirsutim in women with cyproterone acetate and ethynil-estradiol.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1981, 60 : 295-300
- 22 - FROLICH M., LACHINSKY N. and MOOLENAAR J.
The influence of combined cyproterone acetate ethynyl estradiol therapy on serum levels of dehydroepiandrosterone, androstenedione and testosterone in hirsute women.
Acta. Endocrinol., 1977, 84 : 333-342
- 23 - FROLICH M. VADER H, WALMAS S., DE ROOY H.
Cyproterone acetate in blood of hirsute women during long-term treatment. The absorption and elimination after oral application.
J. Steroid. Biochem. 1980, 13 : 1097-1100

- 24 - FROLICH M., VADER H. WALM S., DE ROOY H.
The influence of a long-term treatment with cyproterone acetate or a cyproterone acetate-ethinyl-oestradiol combination on androgen levels in blood of hirsute women.
J. Steroid. Biochem., 1980, 12 : 499-501
- 25 - GARNER P.R., CHIR B., POZNANSKI N.
Treatment of severe hirsutism resulting from hyperandrogenism with the reverse sequential cyproterone acetate regimen.
J. Reprod. Med., 1984 , 29 : 232-236
- 26 - GHEZZO F., MANIERI C., RODI R., MESSINA M., MOLLINATTI G.M.
Effects of cyproterone acetate + ethinyl-oestradiol anti-androgen association on blood coagulation and fibrinolysis in hirsute women.
Pa. Med., 1981, 23 : 223-226
- 27 - GIRARD J., BAUMANN J.B., BUHLER U., ZUPPINGER K., HAAS G., STAUB J.J., WYSS H.I.
Cyproterone acetate and ACTH adrenal function.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978, 4 : 581-586
- 28 - GREENBLATT A., MAHESH V.B. and GAMBRELL R.D.
The cause and management of hirsutism. A practical approach to the control of unwanted hair.
- 29 - HAMMERSTEIN J., LACHNIT-PIXSEN U., NEUMANN F. and PLEWIG G.
Androgenization in women.
Berlin, 23-24 February 1979
- 30 - HAMMERSTEIN J., MICKIES J., LEO-ROSSBERG J., MOLT Z.L. and ZIELSKI F.
Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism.
J. Steroid. Biochem., 1975, 6 : 827-836

- 31 - HEIM J.
Utilisation de l'acétate de cyprotérone sans oestrogène, chez la femme hirsute. Etude de la tolérance clinique.
Rev. Franç Endocrinol. Clin. 1982, 23 : 553-554
- 32 - HEIM J., MASSART C.
Dosage du 5 α -androstane, 3 β , 17 α -diol plasmatique chez la femme hirsute. Effets de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone utilisé seul ou en association.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1984, 25 : 577-579
- 33 - HENRION R., LAVEISSIERE M.N.
Utilisation clinique d'une association éthynyl-estradiol acétate de cyprotérone. A propos de 50 cas.
Contraception-Fertilité-Sexualité, 1982, 10 : 653-657
- 34 - HOLDAWAY I., CROXSON M., EVANS M., FRANCE J., SHEEMAN A., WILSON T. and IBBERTSON H.
Effect of cyproterone acetate on glucocorticoid secretion in patients treated for hirsutism.
Acta. Endocrinol. 1983, 104 : 222-226
- 35 - HOUDENT C., KUHN J.M., BALACHEFF O., LECLERC P., LE GRAND A., WOLF L.
Acétate de cyprotérone.
Ann. Endocrinol., 1983, 44 : 397-401
- 36 - JAFFIOL C., ROBIN M., BOYER M.C. et ORSETTI A.
Etudes des hormones gonadotropes, de la prolactine et de l'axe corticotrope au cours du traitement de l'hirsutisme par l'acétate de cyprotérone.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. , 1979, 20 : 456-460
- 37 - JAMIN C.
Association androcur et estraderm TTS.
Impact Medecin, 21 Janvier 1989 : 88-89

- 38 - JAMIN C., AIACH M.
Effet de l'association acétate de cyprotérone-estradiol par voie cutanée sur l'antithrombine III.
La Presse Médicale, 1987, 16 : 1007
- 39 - KAISER E., GRUNER H.S.
Liver structure and function during long-term treatment with cyproterone acetate.
Arch. Gynecol., 1987, 240 : 217-223
- 40 - KUHN J.M. et LUTON J.P.
Médicaments androgéniques et antiandrogéniques.
Rev. Prat., 1987, 37 : 347-354
- 41 - KUTTENN F.
Traitement de l'hirsutisme idiopathique par cyprotérone acétate et 17 oestradiol percutané.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1979, 20 : 461-464
- 42 - KUTTENN F., BILLAUD L., THALABARD J.C., SPRITZER P., BIRMAN P., VINCENS M., WRIGHT F., MOWSZOWICZ I., MAUVAIS-JARVIS P.
L'hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive. Sensibilité périphérique aux androgènes et implications thérapeutiques.
Ann. Endocrinol., 1987, 48 : 35-37
- 43 - KUTTENN F., RIGAUD C., WRIGHT F. and MAUVAIS-JARVIS P.
Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980, 51 : 1107-1111
- 44 - LARSSON-COHN U., FAHRAEUS L., von SCHENCK H. and WALLENTIN L.
Effects on the lipoprotein metabolism of an antiandrogen-oestrogen oral contraceptive drug.
Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1986- 65 : 125-128

- 45 - LINDBERG U.B., CRONA N., ENK L., SAMSIÖE G. and SILFVERSTOLPE G.
Effects of cyproterone acetate on serum lipoproteins when administered alone and in combination with ethinyl-estradiol.
Horm. Metab. Res., 1987, 19 : 222-225
- 46 - LISSAK A., SOROKIN Y. CALDERON I., DINFELD M., LIOZ H., ABRAMOVICI H.
Treatment of hirsutism with cimetidine : a prospective randomized controlled trial.
Fertil. Steril., 1989, 51 : 247-250
- 47 - LIVANAIMEN K.
Exposure to antiandrogen during pregnancy : case report.
Br. Med. J., 1987, 294 : 677-678
- 48 - LUNELL N., ZADOR G., CARLSTROM K., ENEROTH P., PATEK E. and WAGER J.
The effect of cyproterone acetate on pituitary-ovarian function and clinical symptoms in hirsute women.
Acta. Endocrinol., 1982, 100 : 91-97
- 49 - MAHOUDEAU J.
Fonction androgénique.
Rev. Prat., 1987, 37 : 337-342
- 50 - MAHOUDEAU J.A.
Hirsutisme et virilisme.
EMC-Glandes-Nutrition, 10033 G¹⁰, 7, 1986, p. 7
- 51 - MARTIKAINEN H., HEIKKINEN J., RUOKONEN A. and KAUPPILA A.
Hormonal and clinical effects of ketoconazole in hirsute women.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 66 : 987-991

- 52 - MAUVAIS-JARVIS P.
En quoi les oestrogènes naturels diffèrent des oestrogènes synthétiques.
Rev. Prat. 1979, 29 : 1687-1690
- 53 - MAUVAIS-JARVIS P.
Regulation of androgen receptor and 5 reductase in the skin of normal and hirsute women.
Clin. Endocrinol. Metabol., 1986, 15 : 307-318
- 54 - MAUVAIS-JARVIS P., SITRUK-WARE R.
Médecine de la reproduction.
Gynécologie endocrinienne (2ème édition) - Flammarion -
Médecine/Sciences
- 55 - MOWSZOWICZ I.
Les antiandrogènes. Mécanismes et effets paradoxaux.
Ann. Endocrinol., 1989, 50 : 189-199
- 56 - MOWSZOWICZ I., RIAHI M., WRIGHT F., BOUCHARD P., KUTTENN F.,
and MAUVAIS-JARVIS P.
Androgen receptor in human skin cytosol.
J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1981, 52 : 338-344
- 57 - MOWSZOWICZ I., WRIGHT F. VINCENT M., RIGAUD C., NAHOUL K.,
MAVIER P., GUILLEMANT S., KUTTENN F and MAUVAIS-JARVIS P.
Androgen metabolism in hirsute patients treated with
cyproterone acetate.
J. Steroid. Biochem., 1984, 3 : 757-761
- 58 - NADALON S.
Intérêt de la testostérone salivaire sur l'hirsutisme.
Thèse du 20 Octobre 1987 - Université de Limoges
- 59 - NATHAN P.
Hyperpilosité féminine
Tempo Médical, 1990, 391 : 5-11

- 60 - NEUMANN F.
Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens
J. Steroid. Biochem., 1983, 19 : 391-402
- 61 - NEUMANN F.
Pharmacology and potential use of cyproterone acetate.
Horm. Metabol. Res., 1977, 9 : 1-13
- 62 - NEUMANN F. , GRAF K.J.
Discovery, development, mode of action and clinical use of
cyproterone acetate.
J. Int. Med. Res., 1975, 3 : 1-9
- 63 - NICOLINO J., MARMOTTANT G., NICOLINO Ch., le DANTEC H.
Efficacité de l'acétate de cyprotérone utilisé seul dans
l'hirsutisme. Posologie efficace - schémas thérapeutiques.
M.M. 1981, 264 : 7-13
- 64 - PRIVAT Y., BERBIS P., LASSMANN-VAGUE V., ARNAUD-JOURDAN A.,
MEIGNEN J.M., VAGUE P.
Alopécie féminine de type androgénique : exploration endo-
crinienne. A propos de 100 cas.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1990, 31 : 131-135
- 65 - PUGEAT M.
Anti-androgènes disponibles pour le traitement de l'hyper-
androgénie cutanée.
Rev. Fr. Gynecol. obstet., 1989, 84 : 505-508
- 66 - PUGEAT PM.
L'hyperandrogénie chez la femme avant la ménopause.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1990, 85 : 85-90

- 67 - RIGAUD C., VINCENS M., GIACOMINI P., KUTTENN F.,
MAUVAIS-JARVIS P.
Traitement de l'hirsutisme par l'acétate de cyprotérone et
l'estradiol percutané.
La Presse Médicale, 1983 12 : 73-76
- 68 - RIGAUD C., VINCENS M., MOWSZOWICZ I., WRIGHT F., MAVIER P.
NAHOUL K., GUILLEMANT S., KUTTENN F., MAUVAIS-JARVIS P.
Mécanisme d'action de l'acétate de cyprotérone dans le
traitement de l'hirsutisme.
Ann. Endocrinol., 1983, 44 : 387-392
- 69 - RITTMASER R.
Differential suppression of testostérone and estradiol in
hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing
hormone agonist LEUPROLIDE^R.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 67 : 651-655
- 70 - RUUTIAINEN K., ERKKOLA R., GRONROOSM A.
Influence of body mass index and age on the grade of hair
growth in hirsute women of reproductive ages
Fertil. Steril., 1988, 50 : 260-265
- 71 - SALVADOR J., BARBERIA J., MARTI J., FORGA L., SAAVEDRA J. and
MONLADA E.
Time dependency and reversibility of the effects of exclusive
cyproterone acetate therapy on pituitary adrenal function in
hirsute women.
Acta Endocrinol., 1985, 110 : 164-169
- 72 - SCHMITT B., LORCY Y.
Risque athérogène au cours des états d'hyperandrogénie chez la
femme. Evolution sous traitement par acétate de cyprotérone.
Contraception-Fertilité-Sexualité, 1983, 11 : 39-44

- 73 - SEED M., GODSLAND F., WYNN V., JACOBS H.
The effects of cyproterone acetate and ethinyl oestradiol on
carbohydrate metabolism.
Clin. Endocrinol., 1984, 21 : 689-699
- 74 - SILVESTRE L. et BOUCHARD P.
Utilisation thérapeutique des androgènes et anti-androgènes
chez la femme.
Rev. Prat., 1987, 37 : 369-373
- 75 - SMALS A. , KLOPPENBORG P.W., GOVERDE H.J., and BENRAAD Th.
The effect of cyproterone acetate on the pituitary adrenal axis
in hirsute women.
Acta. Endocrinol., 1978, 87 : 352-359
- 76 - SULTAN Ch, VERMORKEN A. et DESCOMPS B.
Récepteurs hormonaux et peau.
Reproduction humaine et hormones, 1988, 1 : 15-20
- 77 - TREMBLAY DK, DUPRONT A., MEXER B. and POTTIER J.
The kinetics of antiandrogens in humans .
Prog. Clin. Biol. Res., 1987, 243 : 344-350
- 78 - VAGUE J.
Androgènes et comportement.
Rev. Prat., 1987, 37 : 375-378
- 79 - VALENTI G., VESCOVI P., GERRA G., RASTELLI G. and BUTTURINI U
Activation of PRL secretion by combined treatment with
cyproterone acetate and ethinyl estradiol
J. Endocrinol. Invest., 1985, 8 : 269-272
- 80 - VENTUROLI S., PARADISI R., SAVIOTTI E., PORCU E., FABBRI R.,
ORSINI L., BOVICELLI L. and FLAMINGNI C.
Ultrasound study of ovarian and uterine morphology in women
with polycystic ovary syndrome before, during and after
treatment with cyproterone acetate and ethinyl-oestradiol.
Arch. Gycecol., 1985, 237 : 1-10

- 81 - VEXIAU P. et CATHELINEAU G.
Effets cliniques et tolérance de l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR^R) associé à du 17-bêta-oestradiol percutané dans le traitement des hyper-androgénies.
Journées du 10 Janvier 1986 sur les anti-hormones stéroïdes - Paris
- 82 - VEXIAU P., GUEUX B., VEXIAU-ROBERT D., FIET J., LAUREAUX C., TABUTEAU F., BRERAULT J.L., MATHIESON J. and CATHELINEAU G.
Metabolic effects of combined cyproterone acetate and percutaneous 17-beta-oestradiol after six and twelve months therapy in 61 patients.
Horm. Metab. Res., 1988, 20 : 765-769
- 83 - WEBER M., LUPPA P. and ENGELHARDT D.
Inhibition of human adrenal androgen secretion by ketoconazole.
Klin. Wochenschr., 1989, 67 : 707-712
- 84 - WYNN V., GODSLAND F., SEED M. and JACOBS H.
Paradoxal effects of the antiandrogen cyproterone acetate on lipid and lipoprotein metabolism.
Clin. Endocrinol.; 1986, 24 : 1983-191
- 85 - YOUNG R., GOLDZIEHER W., ELKIND-HIRSCH K.
The endocrine effects of spironolactone used as an anti-androgen.
Fertil. Steril., 1987, 48 : 223-228

INDEX

INDEX DES FIGURES

- Figure n° 1 : Croissance du poil (p 14)
- Figure n° 2 : Biosynthèse stéroïdienne (p 20)
- Figure n° 3 : Production d'androgènes chez la femme (p 22)
- Figure n° 4 : Catabolisme des androgènes (p 27)
- Figure n° 5 : Cycle des androgènes (p 31)
- Figure n° 6 : Physiopathologie du bloc en 21-hydroxylase (p 45)
- Figure n° 7 : Physiopathologie du bloc en 11 β -hydroxylase (p 47)
- Figure n° 8 : Schéma du mode d'action des différents traitements (p 55)
- Figure n° 9 : Formule de l'acétate de cyprotérone (p 70)
- Figure n° 10 : Les 3 schémas actuels utilisant du CPA dans le traitement d'un hirsutisme (p 80)
- Figure n° 11 : Incidence sur la fonction hypophyso-surrénalienne des dosages statiques ou dynamiques après traitement par le CPA (p 89)

INDEX DES TABLEAUX

- Tableau n° I : Estimation semi-quantitative d'hirsutisme (p 39)
- Tableau n° II : Exploration d'un hirsutisme (p 44)
- Tableau n° III : Cercle de Yen modifié (p 50)
- Tableau n° IV : Principaux anti-androgènes utilisés en clinique :
nature et actions (p 57)
- Tableaux n° V et VI : Bilan initial de nos patientes (p 99-100)
- Tableau n° VII : Bilan métabolique avant et après 12 mois de
traitement par ANDROCUR^R (p 102)
- Tableau n° VIII : Bilan hépatique avant et après 12 mois de
traitement par ANDROCUR^R (p 103)
- Tableau n° IX : Score de l'hirsutisme avant et après 12 mois de
traitement par ANDROCUR^R (p 105)
- Tableau n° X : Réponse clinique après 12 mois de traitement par
ANDROCUR^R (p 106)
- Tableau n° XI : Glycémie, cholestérol, triglycérides avant et
après 12 mois de traitement par ANDROCUR^R (p 108)
- Tableau n° XII : Phosphatases alcalines, γ GT, TGO, TGP avant et
après 12 mois de traitement par ANDROCUR^R (p 109)
- Tableau n° XIII : Effets secondaires sous ANDROCUR^R (p 110)
- Tableau n° XIV : Evolution de nos patientes après un an de
traitement (p 112)

INDEX DES VALEURS NORMALES

Dosages effectués dans le service de Médecine Nucléaire de LIMOGES

I - Explorations de l'axe gonadique

Delta-4-Androstènedione	N : 60 à 250 ng/100 ml (chez la femme)
Sulfate de DHA	N : 1 000 à 3 000 ng/ml
Testostérone	N < 1 000 pg/ml (chez la femme)
Progestérone	N chez la femme . ménopausée : 0,1 à 1 ng/ml . phase folliculaire : 0,1 à 2 ng/ml . phase lutéale : 3 à 26 ng/ml
17 β -oestradiol	N chez la femme . ménopausée : 10 à 50 pg/ml . phase folliculaire : 25 à 100 pg/ml . phase lutéale : 60 à 220 pg/ml
PRL	N < 20 ng/ml (chez la femme)
FSH	N chez la femme . phase folliculaire : 3 à 8 mU/ml . pic ovulatoire jusqu'à 18 mU/ml . phase lutéale : 2 à 8 mU/ml . ménopausée > 40 mU/ml
LH	N chez la femme . phase folliculaire : 1 à 7 mU/ml . pic ovulatoire jusqu'à 80 mU/ml . phase lutéale : 1 à 10 mU/ml . ménopausée : 15 à 60 mU/ml

II - Exploration de l'axe surrénalien

17 OH Pg	N chez la femme . phase folliculaire : 16 à 85 ng/100 ml . phase lutéale : 90 à 350 ng/100 ml
ACTH	N < 100 pg/ml (à 8 heures)
Cortisol	N : 10 à 25 ug/100 ml (à 8 heures) N : 5 à 10 ug/100 ml (à 20 heures)

III - Autres

TeBG = SBG	N : 2,5 à 5,4 mg/l (chez la femme)
------------	------------------------------------

INDEX DES ABREVIATIONS

AC	: ANDROCUR ^R
ACTH	: Hormone corticotrope
CPA	: Acétate de cyprotérone
CL	: Cholestérol
17 Céto	: 17 cétostéroïdes
DHA	: Déhydroépiandrostérone
DHA-Sulfate	: Sulfate de déhydroépiandrostérone
Δ_4^A	: Delta-4-androstènedione
DHT	: Dihydrotestostérone
EE	: Ethinyl-oestradiol
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
γ GT	: Gamma-glutamyl-transférase
LH	: Hormone lutéïnisante
LH-RH	: Luteotropin hormone-releasing hormone
OPK	: Ovaire polykystique
17 OH	: 17 hydroxycorticoïdes
17 OH Pg	: 17-OH-progestérone
Ph. Alc.	: Phosphatases alcalines
SBG	: Sex binding globulin
TeBG	: Testosterone-oestradiol binding globulin
T	: Testostérone
TGO	: Transaminase glutamique oxaloacétique
TGP	: Transaminase glutamique pyruvique

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	9
<u>CHAPITRE I : RAPPELS SUR LES POILS ET LES CHEVEUX</u>	12
I - <u>PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE DU POIL</u>	12
1 - <u>Folliculogénèse</u>	12
2 - <u>Croissance cyclique du poil</u>	12
3 - <u>Classification des différents types de poils</u> .	15
a) Le lanugo	15
b) Le duvet	15
c) Le poil terminal	15
4 - <u>Glandes sébacées</u>	15
II - <u>HYPERPILOSITE ET SYSTEME ENDOCRINE</u>	16
1 - <u>Hirsutisme</u>	16
2 - <u>Hypertrichose</u>	17
3 - <u>Classification de la pilosité selon trois</u> <u>types hormonaux</u>	17
a) La pilosité asexuelle	17
b) La pilosité ambisexuelle	18
c) La pilosité sexuelle	18

<u>CHAPITRE II</u> : LES ANDROGENES CHEZ LA FEMME	20
I - LA SYNTHÈSE	20
1 - <u>La testostérone</u>	23
2 - <u>La delta-4-androstènedione</u>	23
3 - <u>La DHA et le DHA-Sulfate</u>	23
4 - <u>La DHT</u>	24
II - LE TRANSPORT	24
III - LA REGULATION ET LA SECRETION DES ANDROGENES ..	25
IV - LE CATABOLISME DES ANDROGENES	26
<u>CHAPITRE III</u> : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HIRSUTISME	29
I - LE MECANISME D'ACTION AU NIVEAU CUTANE	30
II - LA 5 α -REDUCTION DE LA TESTOSTERONE EN DHT ...	32
III - LE RECEPTEUR DES ANDROGENES	33
IV - LE METABOLISME DE LA DHT DANS LA PEAU	34

CHAPITRE IV : EXPLORATION D'UN HIRSUTISME	35
I - L'INTERROGATOIRE	36
II - EXAMEN CLINIQUE	38
III - LES DOSAGES HORMONAUX	41
1 - <u>Les dosages de base</u>	41
2 - <u>Les tests dynamiques</u>	42
3 - <u>Les cathétérismes veineux ovariens ou</u> <u>surrénaux</u>	43
IV - ORIENTATION ETIOLOGIQUE DE L'HIRSUTISME SELON LE DOSAGE DE LA TESTOSTERONE	43
1 - <u>Un taux supérieur à 1,5 ng/ml</u>	43
a) Hyperplasie surrénale congénitale	45
* Déficit en 21-hydroxylase	45
* Déficit en 11 β -hydroxylase	46
b) Tumeurs virilisantes surrénaliennes	47
c) Tumeurs virilisantes ovariennes	48
d) Hypertrichose ovarienne	49
2 - <u>Un taux compris entre 0,8 et 1,5 ng/ml</u>	49
3 - <u>Un taux inférieur à 0,8 ng/ml</u>	52
a) anomalie de transport de la testostérone ...	52

b) Anomalie de la consommation périphérique
des androgènes 53

CHAPITRE V : LES TRAITEMENTS DE L'HIRSUTISME 54

I - LES TRAITEMENTS SPECIFIQUES 56

II - LES INHIBITEURS DE L'ACTION PERIPHERIQUE DES
ANDROGENES 56

1 - Les anti-androgènes stéroïdiens 56

a) Les oestrogènes 58

b) La progestérone 59

c) L'acétate de cyprotérone 59

d) La spironolactone 59

2 - Les anti-androgènes non stéroïdiens 61

III - LES INHIBITEURS DE LA SECRETION D'ANDROGENE ... 62

1 - Les dérivés de la LHRH 62

2 - Le Kétoconazole (NIZORAL^R) 64

IV - LES INHIBITEURS DE LA 5 α -REDUCTASE 65

V - L'ELECTROLYSE 65

<u>CHAPITRE VI</u> : ACETATE DE CYPROTERONE	67
I - HISTORIQUE	68
II - PHARMACOLOGIE	69
1 - <u>Structure biochimique</u>	69
2 - <u>Mécanismes d'action</u>	70
3 - <u>Pharmacocinétique</u>	72
III - PROTOCOLES D'UTILISATION DE L'ACETATE DE CYPROTERONE DANS L'HYPERANDROGENIE	73
1 - <u>ANDROCUR^R en association aux oestrogènes de synthèse ou naturels</u>	73
a) Schéma d'HAMMERSTEIN ou séquentiel inversé .	73
b) Schéma de KUTENN	74
c) Variantes au schéma d'HAMMERSTEIN	75
d) Variantes au schéma de KUTENN	76
e) DIANE ^R ₃₅	78
2 - <u>ANDROCUR^R seul</u>	79
3 - <u>ANDROCUR^R en association à une pilule oestroprogestative</u>	79
IV - TOLERANCE CLINIQUE	81
1 - <u>Tolérance clinique</u>	81

2 - <u>Effets secondaires métaboliques</u>	84
a) Sur le métabolisme des hydrates de carbone ..	84
b) Sur le métabolisme lipidique	84
3 - <u>Effets secondaires hématologiques</u>	85
4 - <u>Effets secondaires hormonaux</u>	86
a) Sur les androgènes	86
b) Sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien	88
c) Sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .	88
d) Sur la prolactine	91
5 - <u>Autres effets secondaires mais exceptionnels</u> ..	91
V - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	92
1 - <u>Les contre-indications</u>	92
2 - <u>Les indications</u>	92
VI - EFFICACITE THERAPEUTIQUE	93
1 - <u>Sur la séborrhée</u>	93
2 - <u>Sur l'acné</u>	93
3 - <u>Sur la pilosité</u>	94
4 - <u>Sur l'alopecie hyperandrogènique</u>	95
<u>CHAPITRE VII - NOTRE ETUDE</u>	96
I - PATIENTES ET METHODES	97

II - METHODES	98
III - RESULTATS	104
1 - <u>Les effets cliniques</u>	104
2 - <u>Les effets biologiques</u>	107
3 - <u>Les effets secondaires</u>	107
4 - <u>Le suivi et l'évolution de nos patientes</u>	111
IV - DISCUSSION	113
<u>CONCLUSION</u>	115
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	118
<u>INDEX</u>	131
INDEX DES FIGURES	132
INDEX DES TABLEAUX	133
INDEX DES VALEURS NORMALES DE LIMOGES	134
INDEX DES ABREVIATIONS	135

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour mes frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 62

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Cette étude se propose d'étudier l'efficacité de l'acétate de cyprotérone dans l'hirsutisme.

L'acétate de cyprotérone est le chef de file des anti-androgènes stéroïdiens, dérivés des progestatifs de type prégnane. Il agit en inhibant la liaison hormone-récepteur au niveau des cellules cibles cutanées.

Seize patientes présentant un hirsutisme idiopathique ou d'origine ovarienne ont été traitées par acétate de cyprotérone seul ou associé à des oestrogènes de synthèse ou naturels.

Nous avons analysé l'efficacité et la tolérance clinique, le retentissement métabolique et hépatique après 12 mois de traitement.

Nous retrouvons une efficacité sur l'acné au bout de 3 mois de traitement et sur la pilosité au bout de 12 mois avec une diminution d'au moins 5 points du score dans 66 p. cent des cas.

Les effets secondaires fréquents sont les troubles gynécologiques (cycles irréguliers, aménorrhée, retard des règles). Cette étude montre une bonne tolérance biologique.

Nous concluons à l'intérêt de l'acétate de cyprotérone dans le traitement de l'hirsutisme.

MOTS CLES

- Cyprotérone (acétate de)
- Hirsutisme
- Antiandrogène
- Hyperandrogénie