

PILOSITÉ EXCESSIVE CHEZ LES FEMMES

OC?
FS MITO
CANCHIE

Différencier hypertrichose et hirsutisme

RESUME

● L'hypertrichose correspond à un développement excessif de poils (généralement sous forme de duvet) dans des zones cutanées non androgénodépendantes. Les hypertrichoses diffuses sont le plus souvent héréditaires ou induites par des médicaments (notamment phénytoïne, minoxidil et ciclosporine).

● Chez les femmes, l'hirsutisme correspond au développement de poils terminaux dans des zones androgénodépendantes (lèvre supérieure, menton, poitrine, ligne ombilicopubienne, fesses, face antérieure des cuisses, etc.). L'évaluation clinique de l'hirsutisme est subjective. Un score clinique semi-quantitatif (dit de Ferriman et Gallwey) sert généralement de guide pour quantifier l'hirsutisme.

● La prévalence de l'hirsutisme varie de 5 % à 15 % selon les populations étudiées et les critères utilisés.

● L'examen clinique oriente le plus souvent le diagnostic étiologique, sans recours systématique aux dosages hormonaux. Le mode évolutif, la recherche de troubles des règles et de virilisme sont des clés diagnostiques.

● Trois causes d'hirsutisme sont fréquentes : le syndrome des ovaires polykystiques, l'hirsutisme idiopathique, et l'hirsutisme dû à des médicaments. Les tumeurs virilisantes (ovariennes ou surrénaliennes) sont des causes rares mais graves.

● Les traitements non médicamenteux de la pilosité féminine excessive (rasage, épilation, laser et autres) n'ont pas été évalués de manière com-

parative. Leurs effets indésirables et leurs coûts respectifs, ainsi que le temps de latence avant la repousse des poils, conditionnent leur choix.

● En France, hormis les spécialités à base d'acétate de cyprotérone (en comprimé) et d'éflornithine (en crème dermique), de nombreux médicaments sont employés par voie orale dans le traitement de l'hirsutisme, sans autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Pour la plupart, leur dossier d'évaluation est indigent.

● Dans l'hirsutisme, la spironolactone et l'acétate de cyprotérone, par voie orale, sont les médicaments les plus efficaces, selon des essais comparatifs de petite taille. Leur effet est suspensif mais non curatif.

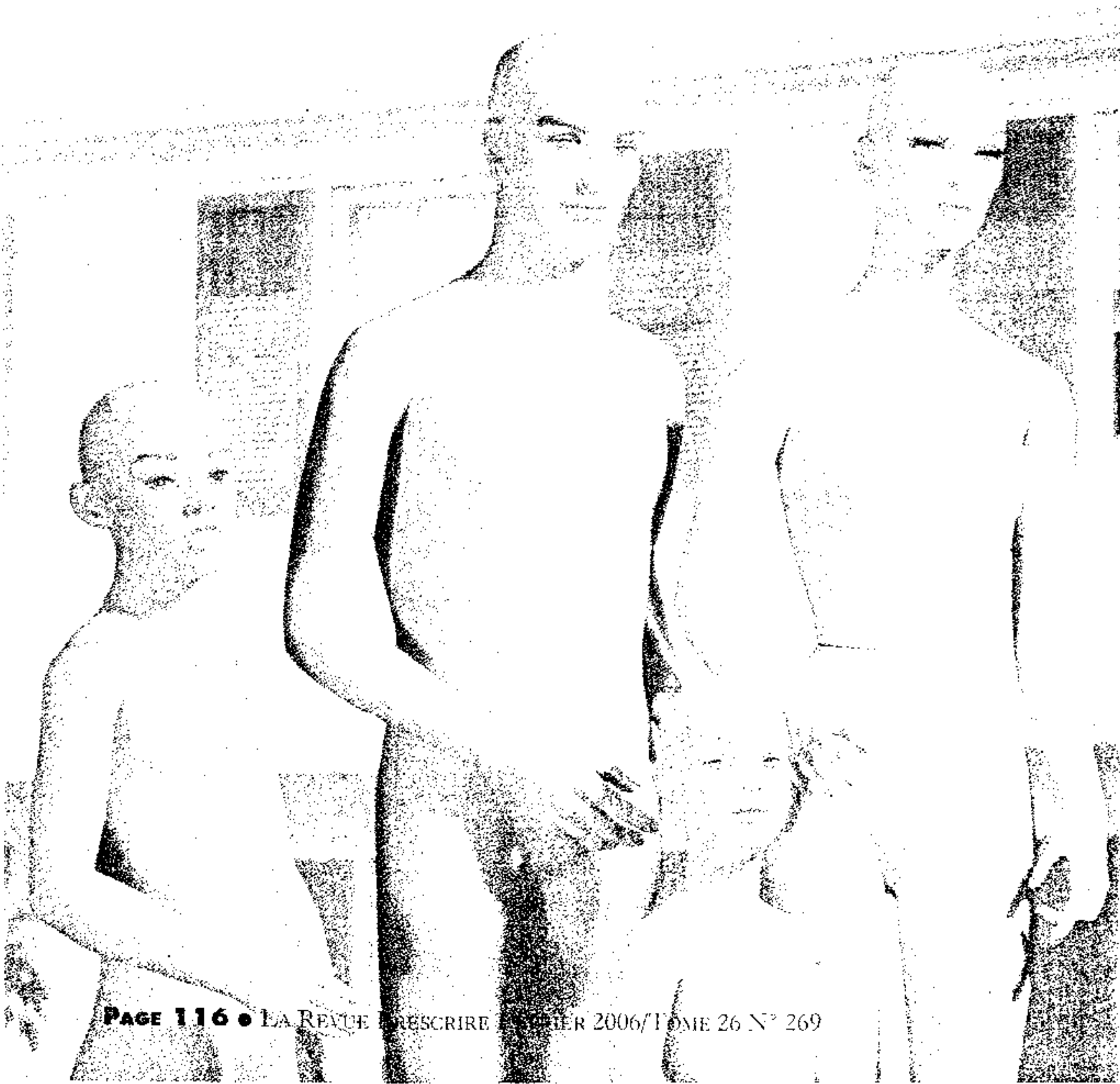
● Les effets indésirables de la spironolactone sont notamment : hyperkaliémies, hyponatrémies, tensions mammaires, troubles des règles, troubles digestifs. Ceux de l'acétate de cyprotérone sont notamment : hépatites cytolytiques, thromboembolies, tensions mammaires, galactorrhées, troubles des règles, rétentions hydriques, anémies.

● Le profil d'effets indésirables de la spironolactone semble plus favorable que celui de l'acétate de cyprotérone.

● Il n'est pas démontré que l'éflornithine en crème dermique à 11,5 % soit plus efficace que les autres thérapeutiques "locales". Ses effets indésirables sont fréquents et variés : acnés, pseudofolliculites, érythèmes, etc.

● Le traitement de la pilosité féminine excessive symptomatique d'une affection est d'abord celui de la cause. Sinon, le mieux est de recourir en premier lieu aux méthodes "locales" simples. En cas d'échec ou d'insatisfaction des patientes, le recours à la spironolactone semble cohérent.

Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 116-122.



Chez les êtres humains, la densité et le développement des poils terminaux (longs, drus et pigmentés) varient notamment en fonction de l'âge et du sexe (1,5). À l'état habituellement considéré comme "normal", il n'existe, par exemple, qu'un fin duvet (peu ou pas pigmenté) sur le visage des femmes (2).

L'excès de poils, pigmentés ou non, est une appréciation sujette à des interprétations subjectives, influencées par des notions socioculturelles, et personnelles (2,3,6). Il peut devenir visible par l'entourage, et parfois source d'un handicap psychosocial (2,7).

Quelles sont les causes de pilosité excessive chez les femmes ? Existe-t-il des affections graves susceptibles de provoquer un excès de poils, sur le visage ou ailleurs ? Quels sont les traitements employés dans la pilosité excessive ? Quelles sont leurs balances bénéfices-risques respectives ?

Nous avons recensé plusieurs synthèses consacrées aux causes de pilosité excessive chez les femmes. En dehors de deux synthèses du Réseau Cochrane, leur méthode de recherche documentaire n'a pas été décrite (1,4 à 14).

Hypertrichose et hirsutisme : des caractères et une topographie différents

La majorité des auteurs des synthèses que nous avons retenues différencient hypertrichose et hirsutisme, en fonction du caractère et de la topographie des poils (1,4,5,9,11,15,16).

L'hypertrichose correspond à un développement dit "excessif" de la pilosité dans les zones cutanées essentiellement non androgénodépendantes. Elle est observée dans les deux sexes (1,4,5,9,16,17). Dans l'hypertrichose, les poils correspondent le plus souvent à du duvet (1,5). Plus rarement, l'hypertrichose est faite de lanugo ou de poils terminaux (lire en encadré page 119) (9).

L'hirsutisme correspond au développement excessif de la pilosité dans des zones où les poils ne se développent habituellement que chez les hommes : lèvre supérieure, menton, poitrine, ligne ombilicopubienne, fesses, région lombaire, face antérieure des cuisses (1,4,5,9,11,17). Dans l'hirsutisme, l'excès de poils des zones cutanées

androgénodépendantes est fait exclusivement aux dépens de poils terminaux (5,6,7,9). Une acné, une hyper-séborrhée (voire les deux) sont souvent associées à l'hirsutisme (18).

Hypertrichose : penser à une cause médicamenteuse

Les synthèses rapportent surtout un répertoire d'affections liées à l'hypertrichose, sans préciser les prévalences (4,5,9).

Hypertrichoses héréditaires. Les hypertrichoses circonscrites à une zone cutanée délimitée sont généralement héréditaires ou associées à des naevus. D'autres sont attribuées à des frictions cutanées répétées.

Les hypertrichoses diffuses (alias généralisées) sont parfois héréditaires et débutent alors dans l'enfance. Dans ces cas, elles sont souvent associées à d'autres caractères physiques dits "anormaux" (l'ensemble constituant divers syndromes que nous ne détaillons pas ici) (4,9,17).

Ce type d'hyperpilosité est également décrit dans diverses affections métaboliques (porphyries par exemple), hormonales (hypothyroïdies par exemple), nutritionnelles (carences alimentaires ou anorexie mentale), paraneoplasiques, ou au décours d'un traumatisme crânien sévère (4,5,9).

Des médicaments souvent en cause. Des hypertrichoses diffuses sont imputables à certains médicaments (4,5,9). Parmi ceux-ci, la *phénytoïne*, le *minoxidil* et la *ciclosporine* semblent être les plus souvent en cause ; corticoïdes, *diazoxide*, *pénicillamine*, psoralènes ont aussi été impliqués (5,9).

L'hypertrichose sous *phénytoïne* apparaît en général après 3 mois de traitement. Elle est souvent associée à une acné ou à une hypertrophie gingivale (9). Environ 60 % des patients traités par *ciclosporine* sont atteints d'hypertrichose diffuse dans les 6 premiers mois de traitement (9). Le *minoxidil* par voie orale, et moins fréquemment en application cutanée, est parfois responsable d'une hypertrichose du visage et des extrémités des membres (9).

L'arrêt de ces médicaments conduit généralement à une disparition progressive de l'hypertrichose en 3 mois à 12 mois environ (9).

Hirsutisme : évaluation clinique subjective

L'appréciation clinique de l'hirsutisme est subjective, et dépend essentiellement de l'observateur (6,10).

Un score semi-quantitatif. Une méthode semi-quantitative, dite score de Ferriman et Gallwey, a été proposée dans les années 1960 (6,10,18). Depuis, d'autres méthodes dérivées de ce score ont été proposées (6).

La méthode la plus souvent référencée dans les synthèses que nous avons retenues est fondée sur l'analyse semi-quantitative des poils de 9 aires cutanées ; un seuil de 6 est habituellement retenu pour l'hirsutisme, pour un score variant de 0 à 36 (6). Son intérêt clinique n'est pas unanimement admis (5). Toutefois, elle est souvent retenue comme critère d'évaluation dans les essais comparatifs des traitements et sert souvent de guide à la démarche diagnostique.

Environ une femme sur dix. Les prévalences de l'hirsutisme rapportées sont variables en fonction des critères d'appréciation retenus pour sa définition, et des cohortes étudiées. Il en est de même des fréquences des diverses causes d'hirsutisme (1,4,5,6,10,11,19).

La prévalence de l'hirsutisme féminin varie entre environ 5 % et 15 % (5,6,19). Toutefois, environ un quart des femmes jeunes considérées comme "normales" ont quelques poils terminaux sur certaines aires androgénodépendantes (lèvre supérieure, aréoles des mamelons, et moitié inférieure de l'abdomen), sans qu'on parle pour autant d'hirsutisme (10).

Hyperandrogénie. Une corrélation entre hyperandrogénie biologique et hirsutisme est rapportée (1,6,11). On estime que 75 % à 85 % des femmes hirsutes ont une hyperandrogénie biologique (6). Mais l'élévation des taux d'androgènes plasmatiques n'est pas corrélée au degré d'hirsutisme (5).

Évolution et signes associés

Trois causes d'hirsutisme expliquent 95 % des cas : le syndrome des ovaires polykystiques, les médicaments et l'hirsutisme dit idiopathique (familial, ou dit "ethnique") (19).

La plupart des auteurs des synthèses que nous avons analysées suggèrent une démarche diagnostique pragmatique essentiellement fondée sur l'analyse des données cliniques associées à l'hirsutisme, et notamment la présence éventuelle de signes de virilisme ou de troubles des règles (1,4,5,6,0,19). La place des dosages hormonaux dans le diagnostic étiologique de l'hirsutisme est mal évaluée et controversée. Les résultats de dosage de testostérone, déhydroépiandrosterone (DHEA), 17-hydroxyprogestérone sont parfois utiles (5,9).

Syndrome des ovaires polykystiques. Un hirsutisme associé à des troubles des règles (spanioménorrhée ou aménorrhée) évoluant depuis la puberté, sans signe de virilisme, chez des femmes qui ont souvent un surpoids et de l'acné, évoque un syndrome des ovaires polykystiques (1,5,18). Pour certains auteurs, le dosage des androgènes n'est pas utile pour confir-

mer le diagnostic, étant donné la forte prévalence de ce syndrome dans ce contexte clinique précis (1,5,19). Selon un consensus d'experts publié en 2003, le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques est fondé sur la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : oligo ou anovulation ; hyperandrogénie clinique ou biologique ; ovaires polykystiques selon des critères échographiques (20). Selon ce consensus, le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques n'est retenu qu'après exclusion des autres causes d'hirsutisme (20). Mais la stratégie d'exclusion de ces autres causes, notamment fondée sur divers dosages hormonaux, ne repose pas sur des données probantes (20).

Hirsutisme dû au médicament. L'hirsutisme est parfois lié à la prise de certains médicaments (4,5). Dans les synthèses que nous avons analysées, la distinction entre hypertrichose et hirsutisme attribués à certains médica-

ments n'est pas unanime (1,4,5,9,10,11,21,22). Les androgènes (stéroïdes anabolisants, testostérone, danazol) et certains progestatifs semblent être le plus souvent en cause dans l'hirsutisme dû à un médicament.

Hirsutisme idiopathique : un excès de poils isolé. Un hirsutisme ancien et isolé, c'est-à-dire sans trouble des règles ni signe de virilisme, est fortement prédictif d'hirsutisme idiopathique, surtout dans un contexte familial évocateur (notamment, femmes méditerranéennes) ; cet hirsutisme est imputé par certains à une augmentation de l'activité de la 5 alpha-réductase au niveau du follicule pileux (1,4,6,18). Dans cette situation, malgré une définition qui inclut des taux plasmatiques d'androgènes normaux, leur dosage ne semble pas utile pour affirmer le diagnostic (1,19). La fréquence de l'hirsutisme idiopathique semble comprise entre 5 % et 20 % dans les populations de femmes hirsutes (1,6).

Tumeurs virilisantes. Un hirsutisme d'apparition récente et d'évolution rapide associé à des signes de virilisme (raucité de la voix, hypertrophie musculaire, hypertrophie clitoridienne, calvitie de type masculin), et à des troubles des règles d'apparition récente, évoque fortement une tumeur virilisante. Des résultats supérieurs aux normes de testostérone et de DHEA sont utiles au diagnostic, ainsi qu'une échographie ou une tomographie abdominopelvienne (1,4,5,6,11). En cas d'hirsutisme, la prévalence des tumeurs virilisantes semble comprise entre 1 pour 300 et 1 pour 1 000 (6).

Déficit enzymatique. Un hirsutisme ancien d'aggravation progressive chez des femmes généralement trapues, de petite taille, dont les premières règles étaient retardées et qui présentent des troubles des règles associés à des signes de virilisme évoque généralement un déficit enzymatique, notamment un déficit en 21-hydroxylase (1,4,5,11,18). Des résultats supérieurs aux normes de testostérone, de DHEA et surtout de 17-hydroxyprogestérone (dans les normes en cas de tumeur virilisante) sont alors utiles au diagnostic (1,4,5,6,10,11,18).

Quelques causes non hyperandrogéniques. D'autres affections sont parfois cause d'hirsutisme dit "non

Guide d'évaluation de l'excès de poils en cas d'hirsutisme (dérivé du score de Ferriman et Gallwey) (a)(1,2)

Aire cutanée	Note	Définition
Lèvre supérieure	1	- quelques poils aux commissures
	2	- petites moustaches vers les commissures
	3	- moustache des commissures à mi-chemin de la ligne médiane
	4	- moustache complète
Menton	1	- quelques poils disséminés
	2	- poils disséminés avec des zones de concentration
	3 ou 4	- barbe légère ou importante
Poitrine	1	- poils périoréolaires
	2	- quelques poils sur la ligne médiane et plus
	3	- les trois quarts de la surface sont recouverts
	4	- couverture complète
Dos : moitié supérieure	1	- quelques poils épais disséminés
	2	- poils plus importants mais encore disséminés
	3 ou 4	- poils recouvrant complètement la moitié supérieure du dos, toison légère ou épaisse
Dos : moitié inférieure	1	- touffe au niveau du sacrum
	2	- touffe + extension latérale
	3	- sacrum recouvert
	4	- tout recouvert
Abdomen : moitié supérieure	1	- quelques poils médians
	2	- un peu plus sur la ligne médiane
	3 ou 4	- partie supérieure complètement recouverte
Abdomen : moitié inférieure	1	- quelques poils épais médians
	2	- une ligne au milieu (traînée)
	3	- une bande au milieu
	4	- losange
Bras	1	- quelques poils épais ne touchant pas plus du quart de la surface du segment du membre
	2	- plus étendue mais couvrant incomplètement
	3 ou 4	- couverture légère ou dense
Cuisse	1	- quelques poils épais ne touchant pas plus du quart de la surface du segment du membre
	2	- surface plus étendue mais couvrant incomplètement
	3 ou 4	- couverture légère ou dense

a- Un score supérieur ou égal à 6 est généralement retenu pour définir la présence effective d'hirsutisme chez les femmes (réf. 2).

1- Ayoub N et coll. "Hirsutisme" *Ann Dermatol Vénérol* 2002 ; 129 : 1140-1150.

2- Aziz R "The evaluation and management of hirsutism" *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 995-1007.

hyperandrogénique", notamment : syndrome de Cushing, acromégalie, hyperprolactinémie (1,4,5).

Grossesse. Lorsque un hirsutisme associé à des signes de virilisation apparaît pendant la grossesse, une échographie pelvienne est utile pour rechercher, en dehors des tumeurs virilisantes non spécifiques de la grossesse, un lutéome ovarien, tumeur bénigne mais à risque accru de virilisation d'un fœtus féminin (4,8).

Traitements non médicamenteux de l'excès de poils : pas d'évaluation comparative

Les traitements non médicamenteux de la pilosité excessive féminine sont basés sur des concepts physiques et chimiques : couper, arracher ou décolorer les poils ; détruire les follicules pileux. Leur évaluation repose essentiellement sur des études de cohortes dont les critères de jugement sont hétérogènes, et le plus souvent subjectifs.

Couper, arracher ou décolorer. Le rasage est une méthode simple, peu coûteuse, dont les effets indésirables sont rares et bénins (coupures, irritations, pseudofolliculites) (3,5,9,11). Pour de nombreuses femmes, son efficacité à court terme (1 à 3 jours), et sa connotation masculine, semblent inacceptables pour un emploi sur le visage. Le rasage ne semble pas accélérer la pousse du poil, mais la repousse donne un aspect d'épaisseur dont l'esthétique est souvent peu appréciée (3,9). Il semble toutefois très employé par des femmes qui ont une pilosité jugée excessive ailleurs sur le corps (9).

L'épilation à la pince, à l'épilateur électrique, ou à la cire (chaude ou froide), arrache les poils entièrement, bulbe inclus. La repousse des poils se fait entre la 2^e et la 8^e semaine (3,9). Les effets indésirables de l'épilation sont généralement bénins : douleurs à l'arrachement, folliculites, etc. Parfois ils laissent des séquelles : hyperpigmentation, cicatrices.

La dépilation consiste à dissoudre les poils par application de crèmes à base de thioglycolates et de *mercaptan*. Le bulbe des poils demeure souvent intact. La repousse des poils se fait en 2 semaines environ (3,9). Ses effets indésirables sont en général bénins (dermatites irritatives), mais des brûlures

Physiologie des poils : du lanugo aux poils terminaux

Les poils sont des tiges de kératine produites par les follicules pileux (1à3). La peau des êtres humains contient près de 50 millions de follicules pileux (1à4). Les follicules pileux sont en grande majorité formés in utero, où ils produisent le lanugo (le duvet fin qui recouvre la peau du fœtus) (2à4). Très peu de follicules pileux sont formés après la naissance, et leur nombre diminue généralement après l'âge de 40 ans (4). Après la naissance, les follicules pileux sont soit à l'origine de poils courts, fins et le plus souvent non pigmentés (duvet), soit à l'origine de cheveux, de cils, et de sourcils, qui correspondent à des poils dits terminaux (2à4).

À la puberté, la production de poils se modifie (2à4). D'autres poils terminaux se développent, chez les hommes et les femmes, au niveau du pubis et des aisselles (1,3à5). Le plus souvent, chez les hommes, des poils terminaux se développent aussi dans d'autres zones cutanées, notamment : barbe, moustache, ombilicopubienne, et face interne des cuisses (1,3,5,6).

Variations sous influence hormonale. Chez les êtres humains, la pousse des poils se déroule en 3 phases : une phase de croissance, dite anagène, qui dure environ 2 ans à 6 ans ; une phase de "repos", dite catagène, qui dure environ 3 semaines ; une phase pendant laquelle le poil "meurt" (et tombe), dite télogène, qui dure environ 3 mois à 6 mois. Au niveau de chaque follicule pileux, une nouvelle phase anagène fait suite à la phase télogène (2à4,7).

La pousse des poils est influencée par des facteurs génétiques et hormonaux. Au niveau du follicule pileux, c'est surtout la dihydrotestostérone qui stimule la pousse des poils terminaux, chez les femmes et chez les hommes (a)(4,8).

La pousse de ces poils est sujette à de fortes variations individuelles (1,5,9).

Elle semble influencée par des variations de sensibilité des récepteurs aux androgènes des follicules pileux, en fonction des zones cutanées (4,5). Dans certaines zones, le développement de poils terminaux, dits non sexuels, est relativement indépendant des androgènes (cils et sourcils, par exemple). Dans d'autres zones, des poils terminaux, dits ambosexuels, se développent chez les hommes et les femmes sous l'effet de petites quantités d'androgènes (pubis, aisselles et parfois au niveau des avant-bras et des jambes). Enfin, dans certaines zones, des poils terminaux, dits masculins ou testoides, se développent surtout sous l'effet de plus grandes quantités d'androgènes ou d'une plus grande affinité des récepteurs des follicules pileux aux androgènes (barbe, moustache, etc.) (1,4,7,10).

©LRP

a- La testostérone est convertie en dihydrotestostérone via la 5 alpha réductase cytoplasmique (réf. 10).

- 1- Aziz R "The evaluation and management of hirsutism" *Obstet Gynecol* 2003 ; **101** : 995-1007.
- 2- Prescrire Rédaction "Physiologie des cheveux et des poils, en bref" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (249) : 275.
- 3- Touraine R et Revuz J "Pathologie pileuse". In : "Abrégé de dermatologie clinique et vénérérologie" 4^e éd. Masson. Paris 1997 : 203-213.
- 4- Sanchez LA et coll. "Laser hair reduction in the hirsute patient : a critical assessment" *Hum Reprod Update* 2002 ; **8** (2) : 169-181.
- 5- Shienberger DW et Ueich LM "Removal of unwanted facial hair" *Am Fam Physician* 2002 ; **66** (10) : 1907-1911.
- 6- Bennet A "Hypertrichose et hirsutisme. Démarche diagnostique et thérapeutique chez l'adulte" *Ann Dermatol Vénéréol* 2002 ; **129** : 804-812.
- 7- Rittmaster RS "Hirsutism" *Lancet* 1997 ; **349** : 191-195.
- 8- Touraine P "Diagnostic d'un hirsutisme" *mi endocrinologie* 1999 ; **1** (2) : 207-214.
- 9- Ortonne JP "Une nouvelle thérapeutique de la pilosité faciale excessive de la femme" *Nouv Dermatol* 2004 ; **23** : 538-542.
- 10- Ayoub N et coll. "Hirsutisme" *Ann Dermatol Vénéréol* 2002 ; **129** : 1140-1150.

cornéennes accidentelles ont été décrites.

La décoloration s'obtient par application de crèmes ou solutions à base d'eau oxygénée ou d'anunoniaque, le plus souvent. Les poils se recolorent en 4 semaines environ (9). Les effets indésirables sont notamment des dermatites irritatives ou allergiques.

Destruction des follicules pileux : électrolyse et lasers. L'électrolyse et certains lasers visent à détruire les follicules pileux (3,9,11). Une autre méthode de "photo-épilation" proche des lasers utilise une lumière pulsée à partir d'un tube au xénon (9).

L'électrolyse (alias épilation électrique) consiste à appliquer du

courant électrique (continu ou alternatif) par l'intermédiaire d'une aiguille introduite dans le follicule pileux. Les méthodes sont peu standardisées, et les résultats dépendent de l'opérateur (3,9). Des cas de dépilation définitive après plusieurs séances d'électrolyse ont été décrits (3,11). Les effets indésirables sont notamment des douleurs pendant la séance, des érythèmes, des cicatrices parfois chéloïdes.

La destruction de follicules pileux par des lasers est fondée sur l'absorption de leur lumière par la mélanine des bulbes pileux. L'énergie véhiculée par la lumière est alors transformée en chaleur et conduit à l'altération du follicule pileux. Après plusieurs séances, la repousse des poils semble ainsi retardée d'au moins 3 mois, mais l'efficacité dépilatoire des lasers ne repose sur aucune donnée probante (3,23). Les résultats obtenus sont variables en fonction des lasers utilisés, et la dépilation ne semble pas définitive ; il semble que les résultats obtenus avec les lasers YAG soient moins performants que

ceux obtenus avec les lasers rubis, alexandrite ou à diodes, et que l'efficacité des lasers soit meilleure sur les poils foncés (7). Les effets indésirables sont notamment des douleurs pendant la séance, des érythèmes, des troubles de la pigmentation cutanée.

En l'absence de données comparatives directes d'efficacité de ces diverses méthodes non médicamenteuses, leurs effets indésirables et leur coût respectifs sont probablement des facteurs primordiaux pour la décision des patientes (voir tableau ci-dessous).

Traitement médicamenteux de l'hirsutisme : peu de données probantes

Les médicaments de l'hirsutisme s'opposent à la production des androgènes, ou à leur action au niveau des follicules pileux. Ils ne sont pas adaptés au traitement des hypertrichoses, par définition non androgénodépendantes (9). L'évaluation des médica-

ments employés dans l'hirsutisme repose sur peu de données probantes. Le plus souvent, cette évaluation ne repose que sur des essais non randomisés, ou randomisés mais non aveugles, ou en aveugle mais réalisés sur de petits effectifs (1,13,14).

Pléthore hors AMM. De nombreux médicaments sont employés dans le traitement de l'hirsutisme, notamment : *acétate de cyprotérone*, analogues de la GnRH, *cinétidine*, *éflornithine*, estroprogestatifs, *finastéride*, *flutamide*, *kétoconazole*, *metformine*, *spironolactone* (1,4,6,10,11). Sauf pour l'*éflornithine* et la *cyprotérone*, le chapitre "indications" de leurs résumés des caractéristiques (RCP) version dictionnaire Vidal 2005 ne mentionne pas l'hirsutisme.

Leur effet éventuel ne s'exprime en général qu'après plusieurs mois de traitement et est réversible à l'arrêt (1,6).

Éflornithine locale. L'*éflornithine* en crème dermique est commercialisée pour l'hirsutisme facial de la femme. Son évaluation repose sur 2 essais en double aveugle versus excipient réalisés chez environ 600 femmes (22,24). La réduction de la pousse des poils s'estompe à l'arrêt des applications, avec retour à la situation antérieure en 8 semaines.

Ses effets indésirables sont fréquents et variés, notamment : acnés, pseudo-folliculites et érythèmes (lire dans ce numéro page 95 (22,24)).

Cyprotérone orale. Une synthèse méthodique d'un groupe du Réseau Cochrane a recherché les essais qui ont comparé, dans l'hirsutisme, *acétate de cyprotérone* par voie orale (associé ou non à l'*éthinyloestradiol*) versus placebo ou divers autres médicaments (analogues de la GnRH, *finastéride*, *flutamide*, *kétoconazole*, *spironolactone*) (13).

Neuf essais ont été retenus dans cette synthèse. Les critères cliniques d'efficacité étaient, soit l'impression subjective d'amélioration de l'hirsutisme, soit le plus souvent une réduction du score de Ferriman et Gallwey à l'issue de l'essai thérapeutique entre 3 mois et 12 mois après le début des traitements.

Aucun essai n'a comparé l'*acétate de cyprotérone* seul versus placebo, ou l'*acétate de cyprotérone* seul versus son association à l'*éthinyloestradiol*.

Dans un essai chez 20 femmes âgées de 17 à 31 ans, l'association *acétate de*

Effets indésirables et coût des traitements non médicamenteux de l'excès de poils

Méthode	Durée d'effet (1)	Principaux effets indésirables (2)	Coût (3)
Décoloration chimique	4 semaines environ	- dermatites (irritatives ou allergiques)	1 € à 8 € selon conditionnement
Rasage	1 à 3 jours	- coupures - irritations cutanées - pseudofolliculites	Moins d'1 € (rasoir mécanique jetable) à 30 € (rasoir électrique)
Épilation : - mécanique - à la pince - à la cire	2 à 8 semaines	- douleur à l'arrachement - folliculites - pseudofolliculites - brûlures (cire chaude) - hyperpigmentation - cicatrices	Pince à épiler : 3 € à 7 € Cire : 5 € à 10 € selon conditionnement Épilateur : 30 € à 80 €
Dépilation chimique	2 semaines environ	- odeur désagréable - dermatites (irritatives ou allergiques) - brûlures cornéennes (par action des dérivés alcalins)	5 € à 10 € selon conditionnement
Électrolyse	Quelques mois ; effet parfois définitif (après plusieurs séances)	- douleurs pendant la séance - érythèmes - œdèmes - cicatrices (parfois chéloïdes) - effets indésirables spécifiques des anesthésiques locaux (4)	20 € à 50 € / séance
Laser	Quelques semaines à quelques mois (après plusieurs séances)	- douleurs pendant la séance - œdèmes - érythèmes - hypo ou hyperpigmentation - phlyctènes - risque de lésions rétinienne (en cas de lumière visible) - effets indésirables spécifiques des anesthésiques locaux (4)	30 € à 100 € / séance (1 000 € pour un traitement complet du visage)

1- Délai moyen avant la repousse des poils.

2- Les données rapportées dans cette colonne sont issues des synthèses d'auteurs référencées dans le dossier principal.

3- Il s'agit ici d'un ordre de grandeur de prix que nous avons recueilli par enquête téléphonique et sur internet.

4- Dont la méthémoglobinémie : un cas de décès, survenu chez une femme âgée de 22 ans, imputé à une préparation associant des anesthésiques locaux à concentration élevée (10 % de lidocaïne + 10 % de tétracéine) destinée à prévenir les douleurs d'une séance de laser, a été rapporté sur le site internet a.hp.org.

cyprotérone (2 mg par jour) + éthinylestradiol (0,035 mg par jour) a été statistiquement plus efficace que le placebo pour réduire l'hirsutisme.

Dans les autres essais (également d'effectifs réduits), la réduction de l'hirsutisme n'a pas été statistiquement différente chez les femmes traitées par acétate de cyprotérone seul, de celle observée chez celles traitées par les autres médicaments.

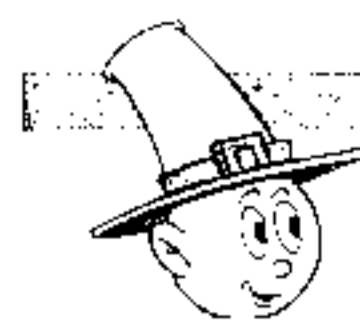
Les effets indésirables attribués à l'acétate de cyprotérone sont notamment : hépatites cytolytiques (parfois mortelles), accidents thromboemboliques, tensions mammaires, galactorrhées, troubles des règles, rétentions hydriques, anémies (1,25,26,27). Selon une synthèse méthodique publiée en 2005, dans le traitement de l'hirsutisme associé au syndrome des ovaires polykystiques, les effets indésirables de l'acétate de cyprotérone rendent sa balance bénéfices-risques peu favorable (28).

Spirolactone orale. Une autre synthèse méthodique du Réseau Cochrane a recherché les essais qui ont comparé, dans l'hirsutisme, la spironolactone (à des doses comprises entre 100 mg/jour et 200 mg/jour par voie orale) versus placebo ou autres médicaments (acétate de cyprotérone, finastéride, flutamide, dexaméthasone associée à la spironolactone) (14).

Sept essais d'effectifs réduits (25 à 41 patientes) ont été inclus dans cette synthèse. Les critères cliniques d'efficacité étaient soit l'impression globale d'amélioration de l'hirsutisme par les patientes, soit le plus souvent une réduction du score de Ferriman et Gallwey en fin d'essai ou, parfois, 12 mois après l'arrêt des médicaments.

Globalement, pour réduire l'hirsutisme, la spironolactone à la dose de 100 mg/jour a été statistiquement plus efficace que le placebo (2 essais), et que l'acétate de cyprotérone à la dose de 12,5 mg/jour (1 essai), ou que le finastéride à la dose de 5 mg/jour (2 essais). Mais les auteurs de cette synthèse ont précisé que cette dose d'acétate de cyprotérone n'est pas celle "habituellement" employée (50 mg/jour).

Les effets indésirables de la spironolactone sont fréquents et variés, notamment : hyperkaliémies (parfois graves), hyponatrémies, tensions mammaires, troubles des règles, troubles gastro-intestinaux (1,29).



Les propositions de la revue Prescrire

Reconnaître l'hirsutisme et dialoguer avec les patientes

- ☉ Lorsqu'une femme se plaint de pilosité excessive, le mieux est de différencier d'abord, par l'examen clinique, l'hypertrichose de l'hirsutisme. L'hirsutisme se caractérise par une pilosité excessive dans des zones où les poils ne se développent habituellement que chez les hommes : lèvre supérieure, menton, poitrine, etc.
- ☉ Lorsque la pilosité excessive ne correspond pas à un hirsutisme et qu'elle n'est pas présente depuis l'enfance, le diagnostic d'hypertrichose médicamenteuse est très probable. Les médicaments souvent en cause sont notamment la phénytoïne, le minoxidil et la ciclosporine.
- ☉ Lorsqu'une femme a manifestement un hirsutisme pour orienter le diagnostic, le mieux est de préciser l'histoire de sa pilosité excessive et de rechercher d'éventuels signes associés fortement évocateurs d'une affection causale.
- ☉ Des troubles des règles (spanioménorrhée ou aménorrhée) évoluant depuis la puberté, sans signe de virilisme, orientent le plus souvent vers un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques.
- ☉ Un virilisme (hypertrophie musculaire, hypertrophie clitoridienne et autres) oriente le plus souvent vers un diagnostic de tumeur virilisante si l'hirsutisme est d'apparition récente et d'évolution rapide, ou vers un diagnostic de déficit enzymatique si l'hirsutisme est ancien et d'aggravation progressive. C'est surtout dans ces situations que les dosages hormonaux (notamment testostérone et DHEA) sont utiles au diagnostic.
- ☉ Lorsque la pilosité excessive est ancienne et isolée, c'est-à-dire sans trouble des règles ni signe de virilisme, il est probable que l'hirsutisme est idiopathique.
- ☉ Quand le contexte ne conduit pas à proposer un traitement de la cause (tumeur par exemple) ou à simplement arrêter un traitement suspect, avant de répondre à une demande thérapeutique de la pilosité excessive, le mieux est d'entamer un dialogue basé d'une part sur le vécu de la patiente et d'autre part sur l'efficacité relative des traitements de la pilosité excessive, de leurs effets indésirables et de leur coût respectifs.
- ☉ Pour les femmes qui ont une hypertrichose ou un hirsutisme modéré, le mieux semble de proposer en premier choix une méthode locale (rasage, épilation, décoloration).
- ☉ En deuxième ligne, le choix entre les diverses autres méthodes locales (laser, électrolyse ou éflornithine en crème) est guidé par le désir des femmes bien informées par les soignants de la balance bénéfices-risques-coût de ces méthodes.
- ☉ En cas d'échec ou d'insatisfaction exprimée par les patientes vis-à-vis de ces méthodes "locales", un traitement par spironolactone par voie orale a une balance bénéfices-risques meilleure que celle de l'acétate de cyprotérone.

©LRP

Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 116-122.

En pratique : enquêter et relativiser

Les données probantes font défaut dans l'évaluation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques de la pilosité excessive féminine. Cependant, les synthèses d'auteurs que nous avons retenues et un ouvrage de base en pharmacologie clinique aboutissent à des conclusions concor-

dantes qui guident utilement patientes et soignants.

Face à une femme qui se plaint d'une pilosité excessive, l'examen clinique différencie les hypertrichoses de l'hirsutisme, apprécie le degré d'hirsutisme, et recherche les signes associés à l'excès de poils pour orienter le diagnostic vers les causes fréquentes (syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme dû au médicament, hirsutisme idiopa-

thique), ou graves (tumeurs virilisantes ou déficits enzymatiques).

Les dosages hormonaux (notamment testostérone, DHEA et 17-hydroxyprogestérone) sont utiles au diagnostic lorsque l'examen clinique oriente vers une pathologie tumorale ou enzymatique, mais guère en cas d'hirsutisme manifestement idiopathique (excès de poils isolé).

Le traitement de la pilosité excessive féminine symptomatique d'une affection organique est d'abord celui de cette affection.

En dehors de ces situations, il est cohérent de recourir en premier lieu aux méthodes "locales" simples (notamment rasage ou épilation) pour les hypertrichoses, les hirsutismes modérés, ou isolés.

Le choix parmi l'ensemble des méthodes "locales" dépend, entre autres, du bénéfice attendu en termes de délai sans repousse pileuse, de leurs effets indésirables, de leur coût (notamment pour les lasers ou l'électrolyse), et des préférences exprimées par les patientes informées de ces données. Dans ce domaine, l'efflornithine n'apporte rien de réellement nouveau, mais peut être une modeste alternative pour des femmes qui ont déjà subi des effets indésirables, ou qui ne supportent pas les contraintes d'autres méthodes.

En cas d'échec ou d'insatisfaction exprimée par les patientes vis-à-vis de ces méthodes "locales", le recours à l'acétate de cyprotérone ou à la spironolactone par voie orale est à envisager. Le choix parmi ces 2 médicaments ne dépend pas alors de l'indication "officielle" mais de la balance bénéfices-risques, plutôt plus favorable avec la spironolactone.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction ©La revue Prescrire

Recherche documentaire

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif continu des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents-Clinical Medicine mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de base (Harrison's principles of internal medicine, Martindale The complete drug reference). Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données ABES, BML, Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-4th quarter 2005), Infobanque AMC, Medline (1966-November week 3, 2005), Nelhgf, NGC, Reactions (1983-October 2005), The Cochrane Library (CDSR, DARE, Central, HTA, Nhsseed ; 2005 issue 4), ainsi que les sites Internet des organismes suivants : AHRQ, HAS, NICE, NIH, SIGN, Uspsf pour la dernière fois le 28/11/2005.

- 1- Ayoub N et coll. "Hirsutisme" *Ann Dermatol Vénérol* 2002 ; **129** : 1140-1150.
- 2- Ortonne JP "Une nouvelle thérapeutique de la pilosité faciale excessive de la femme" *Nouv Dermatol* 2004 ; **23** : 538-542
- 3- Shenoberger DW et Utecht LM "Removal of unwanted facial hair" *Am Fam Physician* 2002 ; **66** (10) : 1907-1911.
- 4- Bennet A "Hypertrichose et hirsutisme. Démarche diagnostique et thérapeutique chez l'adulte" *Ann Dermatol Vénérol* 2002 ; **129** : 804-812.
- 5- Hunter MH et Carek PJ "Evaluation and treatment of women with hirsutism" *Am Fam Physician* 2003 ; **67** (12) : 2565-2572.
- 6- Aziz R "The evaluation and management of hirsutism" *Obstet Gynecol* 2003 ; **101** : 995-1007.
- 7- Sanchez LA et coll. "Laser hair reduction in the hirsute patient : a critical assessment" *Hum Reprod Update* 2002 ; **8** (2) : 169-181.
- 8- "Eflornithine. Vaniqa[®]" *Panorama Actual Med* 2005 ; **29** (280) : 68+81-86.
- 9- Trüeb RM "Causes and management of hypertrichosis" *Am J Clin Dermatol* 2002 ; **3** (9) : 617-627.
- 10- Rittmaster RS "Hirsutism" *Lancet* 1997 ; **349** : 191-195.
- 11- Claman P "Hirsutisme : évaluation et traitement" *J Obstet Gynecol Can* 2002 ; (110) : 1-6.
- 12- Carmina E "A risk-benefit assessment of pharmacological therapies for hirsutism" *Drug Safety* 2001 ; **24** (4) : 267-276.
- 13- Spuy ZM et Roux PA "Cyproterone acetate for hirsutism" (Cochrane Review). In : "The Cochrane library" John Wiley and Sons, Chichester 2004 ; issue 4 : 22 pages.
- 14- Farquhar C et coll. "Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne" (Cochrane Review). In : "The Cochrane library" John Wiley and Sons, Chichester 2004 ; issue 4 : 21 pages.
- 15- "Garnier Delamare. Dictionnaire des termes techniques de médecine" 25^e éd. Maloine, Paris 1998 : 973 pages.
- 16- Touraine R et Revuz J "Pathologie pileuse". In : "Abrégé de dermatologie clinique et vénéréologie" 4^e éd. Masson, Paris 1997 : 203-213.
- 17- Prescrire Rédaction "Physiologie des cheveux et des poils, en bref" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (249) : 275.
- 18- Touraine P "Diagnostic d'un hirsutisme" *Int Endocrinologie* 1999 ; **1** (2) : 207-214.
- 19- Alberta Clinical Practice Guidelines Program "Laboratory endocrine testing guidelines : gonadal disorders : hirsutism" juin 2001 : 2 pages.
- 20- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)" *Hum Reprod* 2004 ; **19** (1) : 41-47.
- 21- "Hirsutism". In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed., The Pharmaceutical Press, London 2005 : 1545.
- 22- U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research "Application number : 21-145 - Medical Review(s)" 23 mai 2000 : 110 pages.
- 23- Ball C "Laser treatment for unwanted hair" *STEER* 2003 ; **3** (13) : 4-8.
- 24- Commission des Communautés européennes "RCP - Vaniqa 11.5 %" 13 octobre 2004 : 24 pages.
- 25- "Cyproterone acetate". In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed., The Pharmaceutical Press, London 2005 : 1544-1545.
- 26- Prescrire Rédaction "Thromboses veineuses sous cyprotérone (suite)" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (242) : 590.
- 27- Prescrire Rédaction "Hépatopathies sous acétate de cyprotérone" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (153) : 507.
- 28- Al-Inany H "Polycystic ovary syndrome" *Clin Evid* 2005 ; **14** : 12 pages.
- 29- "Spironolactone". In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed., The Pharmaceutical Press, London 2005 : 1003-1005.

DCI	France	Belgique	Suisse
cimétidine	TAGAMET [®] ou autre	TAGAMET [®] ou autre	CIMETIDINE MEPHA [®]
ciclosporine	NEORAL [®] , SANDIMMUN [®]	NEORAL SANDIMMUN [®] , SANDIMMUN [®]	SANDIMMUN NEORAL [®] ou autre
cyprotérone (acétate)	ANDROCUR [®] ou autre	ANDROCUR [®] ou autre	ANDROCUR [®]
danazol	DANATROL [®]	DANATROL [®]	DANATROL [®]
dexaméthasone (orale)	DECTANCYL [®]	AACIDEXAM [®]	DEXACORTIN [®] ou autre
diazoxide	PROGLICEM [®]	—	PROGLICEM [®]
éflornithine (application cutanée)	VANIQA [®]	—	—
éthinyloestradiol 35 µg + cyprotérone 2 mg	DIANE 35 [®] ou autre	DIANE 35 [®] ou autre	DIANE 35 [®] ou autre
finastéride	CHIBRO-PROSCAR [®] , PROPECIA [®]	PROSCAR [®]	PROSCAR [®] , PROPECIA [®]
flutamide	EULEXINE [®] ou autre	EULEXIN [®] ou autre	FLUCINOME [®]
kétoconazole (oral)	NIZORAL [®]	NIZORAL [®]	NIZORAL [®]
metformine	GLUCOPHAGE [®] ou autre	GLUCOPHAGE [®] ou autre	GLUCOPHAGE [®] ou autre
minoxidil (oral)	LONOTEN [®]	—	LONITEN [®]
minoxidil (application cutanée)	REGAINE [®] ou autre	REGAINE [®] ou autre	NEOCAPIL [®] ou autre
pénicillamine	TROVOLOL [®]	—	MERCAPTYL [®]
phénytoïne	DI-HYDAN [®]	DIPHANTOINE [®] ou autre	PHENHYDAN [®] ou autre
spironolactone	ALDACTONE [®] ou autre	ALDACTONE [®] ou autre	ALDACTONE [®] ou autre
testostérone (orale)	PANTESTONE [®]	TESTOCAPS [®]	ANDRIOL TESTOCAPS [®]