



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 06 mai 2021 à Poitiers
Par Madame Lucie CATHELINEAU

Traitement par Spironolactone et chute de cheveux chez la femme :
Revue systématique de la littérature

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres :

Madame la Professeure Stéphanie MIGNOT

Monsieur le Professeur François BIRAULT

Monsieur le Docteur Vincent JEDAT

Directrice de thèse : Madame la Professeure Stéphanie MIGNOT



Université
de Poitiers



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 06 mai 2021 à Poitiers
Par Madame Lucie CATHELINEAU

Traitement par Spironolactone et chute de cheveux chez la femme :
Revue systématique de la littérature

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres :

Madame la Professeure Stéphanie MIGNOT

Monsieur le Professeur François BIRAULT

Monsieur le Docteur Vincent JEDAT

Directrice de thèse : Madame la Professeure Stéphanie MIGNOT

Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULET Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUT Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOIJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAFAARI Namatollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORLOT Denis, pédiatrie
- PACCAUD Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGGARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (retraite 01/03/2021)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (en mission 2020/21)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (en cours d'intégration PH)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c nov.2020)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUQUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIU Evelyn, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 1 an)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (18/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements :

A Madame la Professeure Stéphanie MIGNOT,

Je vous remercie d'avoir accepté et dirigé ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur BINDER,

Je vous remercie de me faire l'honneur de bien vouloir présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir, l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon respect.

A Monsieur le Professeur BIRAULT,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de l'intérêt que vous porterez à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur JEDAT,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de l'intérêt que vous porterez à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A mes parents,

Maman, Papa, vous qui m'avez encouragé depuis mes débuts, vous qui avez partagé mes moments de joies mais aussi d'anxiété, d'incertitude et de tristesse, je vous dis tout simplement merci, je vous aime.

A ma grande sœur,

Marie, toi qui me supportes depuis mes débuts. Ta gentillesse, ta générosité, ton empathie m'a été d'une grande aide précieuse dans les moments les plus difficiles de ma vie. Tu m'as donné la force et le courage pour avancer. Aie confiance en toi. Je suis fière d'être ta petite sœur, je t'aime.

A Florent,

À nos souvenirs heureux, à nos instants présents et à nos projets futurs. Je suis fière d'être à tes côtés, je t'aime.

A ma famille,

À mes grands-parents Didier, Marie-Jo, Maurice et Solange. A mes oncles et tantes.
A mes cousins, cousines. Pensée particulière pour Sandy.

A l'équipe gynéco-pédiatrie de La Rochelle,

À nos moments de galères, à nos soirées à l'armagnac et à nos futures retrouvailles
tous ensemble.

A l'équipe U2LR,

À nos moments de rire, de joie et de travail, à bientôt pour de nouvelles aventures.

A mes amis d'enfance,

Pensée pour Déborah, malgré la distance et l'éloignement, tu restes et resteras une
personne importante à mes yeux.

A mon tuteur Dr Berthonneau,

Merci d'avoir été présent durant ces années d'internat, merci de m'avoir accompagnée
lors de mes premiers remplacements, merci pour ton aide tout simplement.

A mes maîtres de stage.

A ceux que j'ai pu oublier.

Article original

Traitement par Spironolactone et chute de cheveux chez la femme : Revue systématique de la littérature.

Spironolactone treatment and female pattern hair loss: A systematic review of the literature.

Lucie Cathelineau¹, Stéphanie Mignot²

¹ Médecine générale, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.

² Département de médecine générale, Faculté de médecine de Poitiers, Université de Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86073 Poitiers.

Médecine générale, 3 Place des Capétiens, 86000 Poitiers.

Attachée du service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers.

Correspondance : Dr Stéphanie Mignot, Professeure associée, Université de Poitiers, attachée du service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.

E-mail : stephanie.mignot@univ-poitiers.fr

Mots-clés Mesh : Spironolactone, Chute de cheveux, Femme, Pattern hair loss, Female, Alopécia.

Nombre de mot : 7100

Résumé : 300

Nombre de tableaux : 4

Nombre de figure : 1

Nombre d'annexe : 1

Références : 60

Conflit d'intérêt : Non déclaré

Sources de financement : Non

Table des matières :

Article original	8
Résumé/Abstract	9
Introduction	11
Matériels et méthodes.....	12
Stratégie de recherche	12
Les critères de sélection	13
Extraction des données	13
Evaluation de la qualité	13
Analyse des données	14
Résultats.....	14
Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA	15
Etudes incluses	15
Tableau 1 : Principales caractéristiques des études incluses	16
Evaluation des biais	20
Tableau 2 : Résumé des risques de biais pour les essais randomisés et non randomisés	20
Tableau 3 : Résumé de l'évaluation de la qualité globale des études observationnelles	21
Effets des interventions	21
Tableau 4 : Analyse descriptive des études et synthèse des données	22
Tolérance et sécurité	27
Discussion	27
Conclusion	30
Annexe 1 : Rappels de pathophysiologie et clinique de la chute de cheveux chez la femme	31
Bibliographie	33
Résumé	37
Serment	38

Liste des abréviations, des sigles et des acronymes :

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AR	Récepteur aux Androgènes
BASP	Basic and Specific Classification
CASP	Critical Appraisal Skills Programmation
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CISMeF	Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophone
CNRS	Centre National de Recherche Scientifique
ECR	Essai Clinique Randomisé
EDA2R	Ectodysplasin A2 receptor
EM Premium	Elsevier Masson Premium
EPOC	Cochrane Effective Practice and Organisation of Care
FAI	Index Androgen Free
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HeTOP	Health Terminology/Ontology Portal
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPSOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
LiSSa	Littérature Scientifique en Santé
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses
STROBE	Observational Studies in Epidemiology
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
UPétille	Texte Intégral de Littérature grise Etudiante de l'Université de Poitiers

Résumé :

Introduction : La chute de cheveux chez la femme est un motif de consultation fréquent en dermatologie. L'utilisation de la Spironolactone, traitement anti androgène, reste hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce domaine. Nous avons mené une revue systématique de la littérature pour évaluer les données existantes concernant le traitement par Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme.

Méthodes : L'auteur a sélectionné, sans restriction, dans plusieurs bases de données, toutes les études évaluant la Spironolactone per os ou topique, seule ou en association, versus placebo ou traitement actif dans la chute de cheveux chez la femme. Les données ont été extraites et analysées à l'aide du logiciel Covidence. La qualité des essais a été évaluée par l'auteur et une analyse descriptive des données a été réalisée.

Résultats : Quinze études ont été incluses (453 patientes) dont trois observationnelles, quatre non randomisées et deux randomisées. Tous les essais ont été évalués comme présentant un risque « inconnu » ou « élevé » de biais, et la qualité des preuves a été jugée faible concernant les critères d'évaluation excepté une étude. Une étude a montré une amélioration significative de la densité capillaire et de la qualité de vie sous Spironolactone orale et Minoxidil topique versus Minoxidil topique seul. Une autre a montré une stabilisation de la pathologie sous Spironolactone orale versus sans traitement. Les effets indésirables (mastodynie, troubles du cycle menstruel) étaient fréquents, non graves, mais leurs survenues étaient limitées par le nombre de patientes inclus.

Conclusion : La Spironolactone orale et la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge de la chute de cheveux chez la femme. Des études supplémentaires de meilleure qualité sont nécessaires pour déterminer l'ensemble des bénéfices et des risques de ce traitement.

Abstract :

Introduction: Female pattern hair loss is a common reason for consultation in dermatology. The use of Spironolactone, an anti-androgenic treatment, remains off-label in this field. We conducted a systematic review of the literature to evaluate the existing data concerning Spironolactone treatment in female pattern hair loss.

Methods: The author selected, without restriction, from several databases all studies evaluating Spironolactone oral or topical, alone or in combination, versus placebo or active treatment in female hair loss. Data were extracted and analyzed using Covidence software. The quality of the trials was assessed by the author and a descriptive analysis of the data was performed.

Results: Fifteen studies were included (453 patients), including three observational, four nonrandomized and two randomized. All trials were assessed as having an "unknown" or "high" risk of bias, and the quality of evidence was considered low for the endpoints except for one study. One study showed significant improvement in hair density and quality of life with oral Spironolactone and topical Minoxidil versus topical Minoxidil alone. Another study showed stabilization of pathology with oral Spironolactone versus no treatment. Adverse events (mastodynia, menstrual cycle disorders) were frequent, not severe, but their occurrence was limited by the number of patients included.

Conclusion: Oral spironolactone and dual therapy with topical minoxidil showed encouraging results in the management of female pattern hair loss. Further studies with higher quality are needed to determine the overall benefits and risks of this treatment.

Introduction

Avant les années 1990, l'alopecie feminine et masculine formaient une même entité clinique regroupée sous le terme d'alopecie androgenique (1). Devant l'absence de lien formellement établi entre hyperandrogenisme et alopecie feminine (2,3), le terme d'alopecie androgenique feminine est remplacé par le terme chute de cheveux chez la femme (4). A ce jour, ces deux termes sont utilisés dans la littérature.

Cette pathologie est l'une des affections les plus courantes en dermatologie (rappel physiopathologique en annexe 1) (4). La prévalence de celle-ci varie selon les populations et augmente avec l'âge avec un pic post ménopause (5). C'est une pathologie à évolution progressive mais certaine où l'impact psychologique est considérable dans une société où la chevelure feminine est signe de beauté (6,7).

Le traitement de première intention ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est le Minoxidil, essentiellement sous forme topique (8–10). Les autres traitements existants (thérapie au peigne laser, Cyprotérone d'acétate, Finastéride, Dutastéride) n'ont pas fait preuve d'efficacité et/ou les études réalisées sont de faible qualité et non interprétables (8,11).

La Spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone (12). Elle agit comme un anti androgène par une action centrale et périphérique (13,14).

L'utilisation de la Spironolactone dans le domaine de la dermatologie est encourageante bien que sa prescription reste hors AMM (15). Son emploi dans la chute de cheveux chez la femme pourrait représenter une alternative possible au Minoxidil, qui, sous sa forme topique est contraignante et sous sa forme orale peut présenter des effets indésirables cardio-vasculaires (10).

L'essai clinique randomisé de 1994 comparant le Flutamide et la Spironolactone dans l'hirsutisme chez la femme a conclu à l'inefficacité du traitement par Spironolactone pour le critère de jugement secondaire « chute de cheveux » (16). En revanche, l'essai clinique de 2005 sur les traitements anti androgènes oraux (Spironolactone et Acétate de cyprotérone) s'avère positif. Il a montré, tout traitement confondu, que 80% des

femmes avaient obtenu une amélioration dans la repousse des cheveux et/ou une stabilisation de la pathologie (17).

Les revues systématiques Cochrane concernant les traitements dans la chute de cheveux chez les femmes publiées en 2012 et 2016 n'incluent pas les essais concernant la Spironolactone en raison de l'absence d'essai clinique randomisé (ECR) (8,18).

A l'aide d'une revue systématique de la littérature, nous avons cherché à évaluer les données existantes concernant le traitement par Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme.

Matériels et méthodes

Stratégie de recherche

Les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) pour les revues systématiques ont été utilisées (19).

Le travail de recherche ainsi que l'analyse ont été effectués par l'auteur.

La recherche documentaire a été réalisée de novembre 2020 à février 2021.

Les mots clés utilisés pour la recherche, via Health Terminology/ Ontology Portal (HeTOP) étaient : « spironolactone », « aldactone », « chute de cheveux », « alopecia », « hair loss », « pattern hair loss », « baldness », « pattern baldness », « alopecia androgenetic », « femme », « women », « female », « girl ».

Les bases de données électroniques interrogées étaient : MEDLINE via PubMed, CENTRAL via la Cochrane Library, Google Scholar, CISMef, Embase, Pascal, EM Premium, CNRS, Inserm, Service Commun de Documentation de l'Université de Poitiers, ClinicalTrials.gov, Science direct, ClinicalKey, LiSSa, The metaRegister of Controlled Trials, The U.S. National Institutes of Health Ongoing Trials Register, The Australian and New Zealand Clinical Trials Registry, The World Health Organization International Clinical Trials Registry platform, The Ongoing Skin Trials Register.

Les sources suivantes ont été consultées pour la littérature grise : UPétit et UPthèse (thèses et travaux étudiants), OpenGrey et Grey Literature Report.

Les critères de sélection

Du fait du peu d'études retrouvées sur le sujet, nous avons considéré toutes les études sans aucune restriction de langue et de date pour évaluer l'efficacité de la Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Toutes les études évaluant la Spironolactone per os ou topique, seule ou en association, versus placebo ou traitement actif dans la chute de cheveux chez la femme ont été incluses sans restriction d'âge. Les études portant sur des femmes présentant une augmentation des androgènes circulants, qu'elle soit de nature physiologique ou d'autres causes ont été incluses.

La sélection des études a été effectuée avec le logiciel Covidence (20). Une première phase de sélection a été réalisée à partir des titres et des résumés puis une deuxième à partir de la lecture des articles en intégralité.

Les principaux critères d'évaluation étaient : une repousse des cheveux, une stabilisation ou une diminution de la chute des cheveux, une amélioration de la qualité de vie, la présence d'effet indésirable, l'utilisation concomitante d'autre traitement systémique ou topique.

Extraction des données

Les données extraites étaient l'année de publication, le type d'étude, le type et l'âge de la population, le type de traitement ainsi que sa posologie et sa durée, les critères d'évaluation et les méthodes de mesure ainsi que les effets secondaires potentiels.

L'extraction des données a été réalisée sur Covidence et celles-ci sont représentées dans le tableau 1.

Evaluation de la qualité

La qualité globale des études observationnelles a été analysée à l'aide de la grille d'évaluation revisitée d'après l'échelle Downs et Black, la grille STROBE (Observational Studies in Epidemiology), l'échelle Newcastle-Ottawa, la liste de contrôle de l'ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) pour l'évaluation de la qualité d'études rétrospectives, l'outil CASP (Critical Appraisal Skills Programmation) pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études de Cohorte ainsi que l'AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) (21). L'outil « Suggested risk of bias criteria for EPOC (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care) reviews » a été utilisé pour évaluer le risque de biais dans les essais randomisés ainsi que les essais non randomisés avant-après (22).

L'évaluation qualitative des études est résumée dans le tableau 2 et 3.

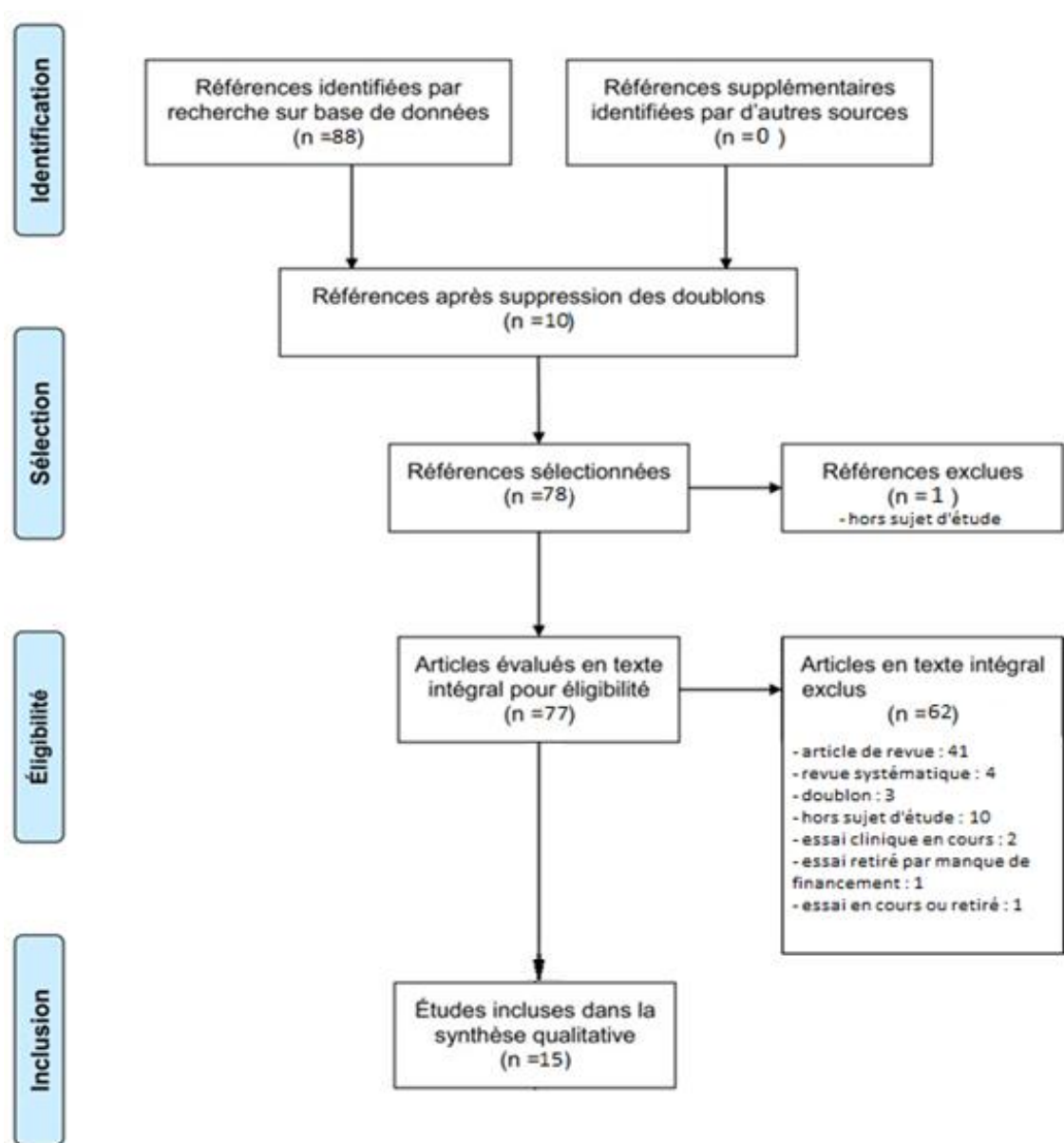
Analyse des données

Devant la présence d'une hétérogénéité des études à haut risque de biais, l'analyse quantitative s'avère inappropriée et non pertinente pour cette revue systématique. Nous avons donc décidé de réaliser une analyse descriptive de chaque étude, par comparaison et rapprochement des données recueillies, comprenant son type interventionnel, ses résultats, ses limites ainsi que le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature et le grade des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (23). Ces données sont représentées dans le tableau 4.

Résultats

Quatre-vingt-huit documents ont été identifiés dans les bases de données électroniques dont 45 articles de MEDLINE, six de CENTRAL, 15 de Google Scholar, 13 de Science Direct, trois du Service Commun de Documentation de l'Université de Poitiers, trois de Pascal et trois de EM Premium. Aucun document en lien avec le sujet de l'étude n'a été retrouvé dans la littérature grise. Des mails ont été envoyés aux auteurs des essais en cours mais sont restés sans réponse.

Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA



Études incluses

Nous avons identifié en fonctions des critères d'inclusion deux cases report (24,25), quatre séries de cas (26–29), trois études observationnelles descriptives rétrospectives (30–32), quatre essais non randomisés avant-après (17,33–35) et deux essais randomisés dont un qui comprend le critère « chute de cheveux » en critère de jugement secondaire (16,36) . Les principales caractéristiques des études sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des études incluses

Auteur (date publication)	Nbre patient femme	Age (ans)	Posologie et durée traitement	Critère d'évaluation Méthode de mesure	Traitement concomitant	Effet indésirable
Cases report						
Yasrabadi, Green, Sinclair (2009)	1	9	Spironolactone 50mg/j per os pendant 3 semaines puis 100mg/j Durée = 6 mois	- chute des cheveux - densité capillaire Photographies du cuir chevelu (échelle Sinclair)	Non	Non
Hoedemaker, Sinclair, Van Egmond, (2007)	1	53	Spironolactone 25 à 200mg/j per os Durée = 24 mois Puis bithérapie avec Minoxidil topique 5% ¹	-repousse des cheveux Photographies du cuir chevelu (échelle Sinclair)	¹ Minoxidil topique 5%	Non mentionné
Séries de cas						
Adamopoulos, Karamertzanis, Nicopoulou, Gregoriou (1997)	2	18-23	Spironolactone 100mg deux fois par jour per os Durée = 6 mois	- chute des cheveux - phase du trichogramme (anagène, catagène, télogène, dysmorphie) Comptage du nombre moyen de cheveu perdu Trichogramme	Non	Non
Sinclair (2018)	100	18-80	Spironolactone 25mg per os + Minoxidil oral 0.25mg par jour Durée = 12 mois	- chute des cheveux - densité capillaire Echelle visuelle analogique Photographies du cuir chevelu (échelle Sinclair)	Minoxidil oral	Urticaire, hypotension orthostatique, hypertrichose

Burke, Cunliffe (1984)	7	Moy ² 37	Spironolactone 200mg/j per os Durée = 6 mois	-chute des cheveux Echelle de satisfaction subjective	Non	Non mentionné
Olamiju, Craiglow (2020)	6	13- 18	Minoxidil oral 2.5mg/j + Spironolactone 50mg/j per os ou Minoxidil oral 2.5mg/j + Spironolactone 50mg deux fois par jour per os Durée = 13 mois	-repousse des cheveux Photographies du cuir chevelu (échelle Sinclair)	Minoxidil oral	Non

Etude observationnelle descriptive rétrospective

Famenini, Slaughter, Duan, Goh (2015)	166 (19) 64 (20) ³	20- 88	Spironolactone, dose moyenne 110mg/j per os Durée = 7 à 20 mois	- chute des cheveux - densité capillaire - antécédents médicaux/résultats biologiques Index de gravité de l'alopécie féminine	Pilule contraceptive (nombre non mentionné)	Non mentionné (cf. étude : « conforme à l'étiquette du produit »)
Broux, Dewailly, Catteau-Jonard (2019)	37	Méd ⁴ 24	Acétate de cyprotérone 25 ou 50mg/j, 20j/28 per os + estrogène per os ou local puis Spironolactone 75mg/j per os pdt 15j puis 150mg/j +/- contraceptif oral Durée = 6 mois minimum pour chaque traitement	- hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme, alopecie, body mass index) - résultats biologiques Evaluation subjective de satisfaction	Contraception orale (24 patientes)	Mastodynie, asthénie, métrorragie
Burns, De Souza, Flynn, Senna, Hagigeorges (2020)	79	21- 79	Spironolactone, dose moyenne 100mg/j (25-200mg/j) per os, en monothérapie ou en polythérapie ⁵ Durée non mentionnée	- chute des cheveux - densité capillaire Photographies du cuir chevelu (échelle Sinclair)	⁵ Minoxidil topique, lumière laser, fer, contraception orale	Etourdissement, spotting, mastodynie, éruption cutanée, nausée, polyurie, hyperkaliémie

Essai non randomisé avant-après

Dill-Müller, Zaun (1997)	60	?	Trois groupes : Spironolactone 1% topique 10 gouttes/j ; Spironolactone 1% topique 20 gouttes/j ; Spironolactone 1% topique 20 gouttes/j + thérapie anti androgénique systémique Durée = 6 mois minimum	- chute des cheveux - repousse des cheveux Trichogramme Etat clinique	Thérapie anti androgénique per os pour le groupe 3	Non
Sinclair, Jolley, Wewerinke, (2005)	80	12-79	Deux groupes : Spironolactone 200mg/j per os ; Acétate de cyprotérone 50 ou 100mg/j (10j/mois en cas de préménopause + contraceptif oral) Durée = 12 mois minimum (moyenne 16 mois)	- densité capillaire - variables prédictives Photographies du cuir chevelu (Echelle de Ludwig et échelle d'évaluation clinique du cuir chevelu)	Contraceptif oral (13 femmes)	Non mentionné
Yousef, Abdelshafy, Almabrouk (2020)	8	20-60	Deux groupes : Spironolactone topique 5% ; Finastéride topique 0.1% Durée = 6 mois	- antécédents familiaux - satisfaction patient - trichoscopie (diamètre du cheveu, signe péripilaire, focal atricha) Trichoscopie	Non	Oui (sans précision)
Rushton, Futterweit, Kingsley, Kingsley, Norris (1991)	12	30-45	Deux groupes : Spironolactone per os 75 ou 100mg/j ; Pas de traitement Durée = 12 mois Après 12 mois, deux sujets du groupe Spironolactone ont poursuivi le traitement à la posologie de 150 ou 200mg/j pendant 12 mois	- densité capillaire - phase du trichogramme (anagène, cheveux velu, télogène, longueur du cheveux) - résultats biologique Trichogramme de surface unitaire	Non	Métrorragie, acné faciale, hirsutisme

Essai randomisé

Palaskar, Chaudhari, Balpande, Khatu (2019)	100	18-50	Deux groupes : Minoxidil 5% lotion 2 ml/j ; Minoxidil 5% lotion 2ml/j + spironolactone per os (100 à 200mg/j en deux prises, par palier de 25mg toutes les 2 à 4 semaines) Durée = 12 mois	- chute des cheveux - qualité de vie Photographies du cuir chevelu (échelle Sinclair) Questionnaire de qualité de vie (WAGAQL) ⁶	Minoxidil 5% lotion	Mastodynie, métrorragie, céphalée, hypertrichose, irritation cutanée
Cusan, Labrie, Dupont, Gomez, Tremblay, (1994) ⁷	53	19-40	Deux groupes : Flutamide 500mg/j per os + pilule triphasique ; Spironolactone 100mg/j per os du 5eme au 25eme jour du cycle + pilule triphasique Durée = 9 mois	- résultats biologique - hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, séborrhée, chute de cheveux) Score clinique par un évaluateur	Pilule contraceptive triphasique	Mastodynie, métrorragie, hypotension, vertige

² Moyenne.

³ Etude observationnelle descriptive : 166 patients dont 19 sous spironolactone ; Etude d'enquête : 64 patients dont 20 sous spironolactone.

⁴ Médiane.

⁶ Women's androgenetic alopecia quality of life questionnaire.

⁷ Essai Clinique Randomisé où le critère "chute de cheveux" est un critère de jugement secondaire.

Evaluation des biais

Les essais randomisés et non randomisés (16,17,33–36) ont été considérés comme présentant un risque inconnu ou élevé pour la génération de séquences aléatoires, la dissimulation de l'attribution, les données manquantes, la similitude des caractéristiques de base, la mise en aveugle des participants et des évaluateurs, le biais de contamination et les autres sources de biais (facteurs de confusion pour exemple).

La qualité globale des études observationnelles est considérée comme insatisfaisante pour l'étude de Famenini (30) et Burns (31) et satisfaisante pour l'étude de Broux (32). L'évaluation des risques de biais est présentée dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Résumé des risques de biais pour les essais randomisés et non randomisés

	Séquence generation	Allocation concealment	Baseline outcome measurements	Baseline characteristics	Incomplete outcome data	Blinding of participants, personnel	Study protected against contamination	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Dill-Müller (1997)	-	-	-	-	-	-	?	-	-
Sinclair (2005)	-	-	+	+	?	+	?	+	-
Yousef (2020)	-	-	+	?	-	?	?	?	-
Rushton (1991)	-	-	+	?	+	?	?	+	?
Palaskar (2019)	+	?	+	-	-	-	?	+	-
Cusan (1994)	+	?	?	-	?	+	?	+	-

 Faible risque de biais
  Haut risque de biais
  Risque inconnu

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation de la qualité globale des études observationnelles

		Famenini (2015)	Broux (2019)	Burns (2020)
Objectif	1	O	O	O
Méthodologie	1	O	O	N
	2	N	O	O
	3	O	O	N
	4	N	O	O
	5	X	X	X
	6	N	O	O
	7	N	?	O
	8	N	N	N
	9	O	O	?
	10	O	O	N
	11	N	N	N
Résultats	1	N	O	O
	2	?	N	N
	3	?	O	O
	4	?	N	N
	5	?	O	O
	6	?	N	O
	7	?	N	N
	8	N	O	N
	9	N	O	O
	10	N	O	O
	11	O	O	?
	12	O	O	N
Discussion	1	O	O	O
	2	O	O	N
	3	O	O	N
	4	O	O	O
Autres	1	O	N	O
	2	O	O	O
	3	N	N	N

O = oui ; N = non ; ? = réponse inconnue ; X = question inappropriée devant l'absence de groupe comparateur

Effets des interventions

L'analyse descriptive des études est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Analyse descriptive des études et synthèse des données

Auteur	Type interventionnel	Résultats	Limites	Niveau de preuve HAS	Grade de recom- mandation HAS
Cases report					
Yasdabadi, Green, Sinclair (2009)	Spironolactone orale	Amélioration du score de sévérité Sinclair d'un grade à six mois.	- absence de groupe comparatif - qualité méthodologique faible - absence de test statistique - nombreux biais	4	C
Hoedemaker, Sinclair, Van Egmond, (2007)	Spironolactone orale puis bithérapie avec le Minoxidil topique	Amélioration notable sans précision.			
Séries de cas					
Adamopoulos, Karamertzanis, Nicopoulou, Gregoriou (1997)	Spironolactone orale	Diminution du nombre de cheveux perdus (50 à 62.8%) et dysmorphiques (52 à 71.5%). Augmentation du nombre de cheveux en phase anagène (28 à 54%).	- absence de groupe comparatif - qualité méthodologique faible - absence de test statistique - nombreux biais Calcul de la p-value non réalisé.	4	C
Sinclair (2018)	Spironolactone orale + Minoxidil oral	Réduction du score de sévérité Sinclair (moyenne de 0.85 à six mois et 1.3 à 12 mois) et du score de perte de cheveux (moyenne de 2.3 à six mois et 2.6 à 12 mois).			
Burke, Cunliffe (1984)	Spironolactone orale	Amélioration subjective de la pathologie (10% à trois mois et 41% à six mois).			
Olamiju, Craiglow (2020)	Spironolactone orale + Minoxidil oral	Amélioration du score de sévérité Sinclair de un grade à 13 mois (5 patientes sur 6).			

Etudes observationnelles descriptives rétrospectives					
Famenini, Slaughter, Duan, Goh (2015)	Spironolactone orale	<i>Etude rétrospective</i> : Amélioration clinique subjective (42.1%), augmentation de la densité capillaire (31.6%) et absence de changement (26%). Calcul de la p-value non réalisé. <i>Etude d'enquête</i> : Amélioration clinique subjective (20%), augmentation de la densité capillaire (10%), absence de changement (45%) et aggravation (15%). Calcul de la p-value non réalisé. Réponse significativement meilleure chez les patientes présentant une acné et/ou un hirsutisme ($p=0.05$).	- faible échantillon - facteurs de confusion - biais de sélection - biais de rappel - données manquantes - traitement à posologie variable - méthodologie insatisfaisante - méthode de mesure non validée	4	C
Broux, Dewailly, Catteau-Jonard (2019)	Acétate de cyprotérone puis Spironolactone orale	Amélioration clinique subjective (82.1%), absence de changement (10.7%) et aggravation (3.6%). Calcul de la p-value non réalisé.	- faible échantillon - facteurs de confusion - biais de sélection - biais de rappel - données manquantes - méthode de mesure non validée		
Burns, De Souza, Flynn, Senna, Hagigeorges (2020)	Spironolactone orale en mono ou poly-thérapie (Minoxidil topique, lumière laser, fer, contraceptifs oraux)	Variation moyenne du score de sévérité Sinclair : - en monothérapie : diminution de 0.36 (score initial entre 1.5 et 2), 0.9 (score initial entre 2.5 et 3) et 1.25 (score initial entre 3.5 et 4) - en bi/polythérapie : diminution de 0.27 (score initial entre 1.5 et 2), 0.96 (score initial entre 2.5 et 3) et 1.15 (score initial entre 3.5 et 4) Calcul de la p-value non réalisé. Modification du score de sévérité Sinclair linéairement corrélé avec le score de sévérité initial (coefficient de corrélation à $R=0.96$).	- faible échantillon - facteurs de confusion - données manquantes - traitement à posologie variable - méthodologie insatisfaisante		

Essais non randomisés avant-après					
Dill-Müller, Zaun (1997)	Spironolactone topique	Amélioration de la pathologie (état clinique + trichogramme) dans le groupe 1 (65%), groupe 2 (60%) et groupe 3 (50%). Calcul de la p-value non réalisé.	- faible échantillon - faible durée de suivi - méthodologie insatisfaisante - données manquantes	4	C
Sinclair, Jolley, Wewerinke, (2005)	Spironolactone orale versus Acétate de cyprotérone	Augmentation de la densité capillaire tout site confondu chez 45% des patiente. Stabilisation de la pathologie chez 42.5% des patientes. Calcul de la p-value non réalisé. Absence de différence entre la Spironolactone et l'Acétate de cyprotérone. Calcul de la p-value non réalisé. Association significative entre le grade clinique initial et la réponse au traitement ($p=0.041$ pour le grade clinique 3 et $p=0.013$ pour le grade clinique 4).	- faible échantillon - traitement à posologie variable		
Rushton, Futterweit, Kingsley, Kingsley, Norris (1991)	Spironolactone orale versus sans traitement	Groupe interventionnel à 12 mois de traitement (moyenne) : diminution de la densité capillaire totale (6.65%). Résultats non significatifs ($p>0.05$). Groupe contrôle à 12 mois de traitement (moyenne) : diminution de la densité capillaire (totale 10.8% et cheveux non velus 11.52%). Résultats significatifs pour la densité capillaire totale ($p<0.05$) et pour la densité capillaire des cheveux non velus ($p<0.01$). Augmentation de la densité capillaire chez deux sujets ayant poursuivi le traitement 12 supplémentaires avec posologie doublée. Calcul de la p-value non réalisé.	- faible échantillon - facteurs de confusion - traitement à posologie variable		

Yousef, Abdelshafy, Almabrouk (2020)	Spironolactone topique versus Finastéride topique	Satisfaction patiente 100% (12.5% très satisfaite). Calcul de la p-value non réalisé. Critères d'évaluation trichoscopique : Résultats non significatifs (p de 0.4 à 1).	- faible échantillon - faible durée de suivi - facteurs de confusion		
Essais contrôlés randomisés					
Palaskar, Chaudhari, Balpande, Khatu (2019)	Spironolactone orale + Minoxidil topique versus Minoxidil topique	Groupe Spironolactone orale et Minoxidil topique versus Minoxidil topique seul : - diminution du score de sévérité Sinclair (moyenne) : pré traitement (3.02), six mois (2.56) et douze mois (1.8) Résultats significatifs à six mois (p=0.02) mais non significatif à douze mois (p=0.07). - diminution du score WAGAQOL (moyenne) : pré traitement (31.06), six mois (26.93) et douze mois (23.47) Résultats significatifs à douze mois (p<0.001).	- faible échantillon - facteurs de confusion - biais d'attrition - biais de performance	2	B
Cusan, Labrie, Dupont, Gomez, Tremblay (1994)	Spironolactone orale versus Flutamide	Absence de changement significatif du score d'alopécie. Chiffres non communiqué.	- faible échantillon - facteurs de confusion - méthode de mesure non validée - données manquantes	Non classable **	

** Essai contrôlé randomisé dont le critère chute de cheveux est un critère de jugement secondaire.

 Spironolactone orale
  Spironolactone orale + Minoxidil oral
  Spironolactone orale + Minoxidil topique
  Spironolactone topique
  Autres

Tolérance et sécurité

Aucun effet indésirable systémique ou local n'a été rapporté pour la Spironolactone topique 1% (mentionné sans précision pour la posologie de 5%). Concernant la Spironolactone orale et la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique, six études ont mentionné la présence d'évènements indésirables, trois ont notifié leur absence et quatre ne les ont pas rapportés. Le nombre de perdu de vue n'est pas indiqué hormis dans l'étude de Palaskar (36) et Broux (32) avec une estimation de 6% et 7.5% respectivement.

Les troubles du cycle menstruel ainsi que la mastodynie ont été rapporté comme effets indésirables fréquents voire très fréquents selon les études. Une étude (31) a montré un cas d'hyperkaliémie spontanément résolutive et deux études (16,29) ont montré deux cas d'hypotension orthostatique. Les autres évènements indésirables (étourdissements, vertiges, éruptions cutanées, hypertrichose, polyurie et nausée) sont rapportés dans des cas isolés. L'hypertrichose et l'irritation cutanée sont spécifiques à la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique.

Les causes d'arrêt du traitement par Spironolactone ne sont pas mentionnées excepté dans l'étude de Sinclair (29) où l'arrêt est imputable à la présence d'une urticaire et de Burns (31) où celui-ci est dû aux effets indésirables mentionnés sans indication supplémentaire.

Discussion

Notre revue est la première à se concentrer uniquement sur l'efficacité de la Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme. L'analyse descriptive des études nous a permis de ressortir plusieurs éléments.

Dans l'essai de Palaskar (36), une amélioration significative de la densité capillaire a été retrouvée à six mois avec la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique par rapport au Minoxidil topique seul. Dans l'essai de Rushton (35), une stabilisation de la pathologie a été observée sous Spironolactone orale seule par diminution significative de la densité capillaire dans le groupe sans traitement. Aucun bénéfice significatif n'a été observé pour la Spironolactone topique.

Plusieurs études mentionnaient une satisfaction subjective sous Spironolactone (26,30,32,33). Seule l'étude de Palaskar (36) utilisant un questionnaire validé a observé une amélioration significative de la qualité de vie à douze mois par rapport au groupe contrôle.

Deux études (17,31) ont rapporté une association significative entre la réponse au traitement et le score de sévérité initial. Une étude (30) a retrouvé une réponse clinique plus efficace en cas de signe d'hyperandrogénie. D'autres hypothèses comme une relation dose effet ou durée du traitement et réponse clinique sont évoquées mais non prouvées.

La mastodynie et les troubles du cycle menstruel étaient des effets secondaires fréquents voire très fréquents mais n'entraînaient pas l'arrêt de la Spironolactone dans la majorité des cas. Ces données sont similaires à celles retrouvées dans la littérature (37). Les effets indésirables cardio-vasculaire potentiellement graves du Minoxidil sous forme orale (10) ne sont pas retrouvées sous Spironolactone orale. Dans notre revue, seule une patiente a présenté une hyperkaliémie spontanément résolutive (31) et quatre une hypotension orthostatique (16,29). Le risque d'hyperkaliémie sous Spironolactone est débattue dans la littérature (38,39). Une analyse rétrospective des événements indésirables liés à la Spironolactone chez la femme signalée à la Food and Drug Administration (FDA) réalisée en 2020, a rapporté que l'hyperkaliémie était l'effet indésirable le plus fréquent, mais extrêmement rare chez les femmes de moins de 45 ans. Dans cette même analyse, le risque d'hypotension se situait à la sixième place (40). Le risque allergique est mentionné mais inhérent à tout traitement. Les effets indésirables potentiels du Minoxidil topique (prurit, pellicule) (18,41) n'ont pas été signalé sous Spironolactone topique 1% (mentionné sans précision à la posologie de 5%).

Malgré la fréquence de cette affection et son impact psychologique chez la femme, peu d'étude ont été réalisées sur ce sujet. Notre revue de la littérature n'a trouvé que deux ECR, dont un comportant le critère « chute de cheveux » en critère secondaire, et quatre essais non randomisés avec un faible nombre de participant. Ce manque de puissance statistique ne permet pas de démontrer une association forte. De plus, le faible taux d'inclusion des patientes ainsi que la durée limitée des essais restreint la survenue d'effets indésirables potentiellement graves.

Toutes les études hormis celle de Palaskar (36) sont à faible niveau de preuve scientifique par la présence de nombreux biais. L'ajustement des facteurs de confusion par une analyse multivariée n'est retrouvée que dans une seule étude (17). Les critères d'évaluation clinique, les méthodes de mesures et la posologie du traitement interventionnel variaient selon les études. Cette hétérogénéité conduit à l'impossibilité de réaliser une méta analyse limitant

l'impact de notre revue. L'utilisation de scores de référence ainsi que de méthodes de mesures fiables, validées et reproductibles sont nécessaires.

Ces observations révèlent la nécessité de réaliser d'autres études avec plus de puissance, plus d'homogénéité et moins de biais. L'idéal serait de réaliser une étude contrôlée randomisée de forte puissance.

Le rapport de cette revue de la littérature a été rédigé selon les critères PRISMA, quand ils étaient applicables. Contrairement aux critères préconisés, l'extraction des données, l'évaluation des biais ainsi que l'analyse n'ont été effectuées que par un seul chercheur pour raisons pratiques. Le risque de biais de publication ne peut donc être exclu. Des échelles validées ont été utilisées pour l'évaluation des biais des études mais certains items impliquaient un jugement ou une appréciation personnelle.

Malgré l'absence de résultats quantitatifs, cette synthèse descriptive permet de faire le point sur la Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme. Les revues systématiques Cochrane (8,18) n'incluent pas les études sur la Spironolactone du fait de l'absence d'ECR. Des articles de revues mentionnent les essais sur l'utilisation de la Spironolactone mais ne critiquent pas leurs contenus (42).

A ce stade, il est difficile d'établir des recommandations concernant l'usage de la Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme devant l'absence d'essais randomisés de forte puissance. Néanmoins, nous pouvons émettre des axes de recherche pour des études ultérieures : l'utilisation de la bithérapie Spironolactone orale à la posologie de 100 à 200mg/j et Minoxidil topique 5% pour une durée de douze mois minimums en cas d'échec ou d'efficacité partielle au Minoxidil topique seul ; L'utilisation de la Spironolactone orale seule à la posologie de 100 voire 200 mg/j pour une durée de douze mois minimum pour permettre une stabilisation de la pathologie voire une repousse des cheveux.

Ceci permettrait d'ouvrir les possibilités thérapeutiques dans le traitement de la chute de cheveux chez la femme où seul le Minoxidil a l'AMM à ce jour.

Conclusion

Cette revue systématique à chercher à évaluer les données existantes sur le traitement par Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme. L'analyse descriptive des essais a montré des résultats encourageants concernant la Spironolactone orale dans la stabilisation de la pathologie et la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique dans la repousse des cheveux et la qualité de vie. La balance bénéfice/risque concernant l'innocuité du traitement semble favorable dans notre revue.

Des essais cliniques randomisés de forte puissance sont nécessaires pour infirmer ou confirmer nos données. Cette intervention permettrait d'ouvrir les perspectives thérapeutiques concernant la prise en charge de la chute de cheveux chez la femme.

Annexe 1 : Rappels de pathophysiologie et clinique de la chute de cheveux chez la femme.

La pathophysiologie de la chute de cheveux chez la femme n'est pas encore très bien comprise. On suppose qu'elle est multifactorielle avec implication de facteurs hormonaux, génétique et environnementaux.

Le cycle du cheveu est divisé en trois phases : de croissance anagène, d'involution catagène et de repos télogène. (43) Dans la chute de cheveux chez la femme, il existe une diminution de la durée de la phase anagène avec une stabilisation voire un allongement de la phase télogène (44). Sur le plan histologique, elle est caractérisée par la miniaturisation des follicules pileux avec diminution du derme papillaire par apoptose et phénomènes inflammatoires péri folliculaire (45,46).

Contrairement à l'alopecie androgénique masculine, le rôle des androgènes chez la femme est discuté par l'absence d'élévation significative au niveau biochimique et par l'inefficacité du Finastéride, traitement anti androgénique de choix chez l'homme (3,47,48).

La relation entre le gène AR (récepteur aux androgènes) et EDA2R (ectodysplasin A2 receptor) prouvée dans l'alopecie androgénique masculine est infirmée chez la femme (49) et l'implication de facteurs environnementaux tels que le stress, le tabagisme ou l'hypertension a été mentionnée mais non prouvée (50).

Plusieurs classifications concernant la chute de cheveux chez la femme ont été établies.

La première, créée par Ludwig en 1977, comprend trois degrés et met l'accent sur la préservation de la frange frontale (1). En 1994, Olsen introduit le principe de l'alopecie fronto-verticale qu'il nomme (motif en arbre de Noel) par diminution de la densité des cheveux sur la partie médiane du cuir chevelu (51)

En 2006, Sinclair crée sa classification en cinq grades avec pour modèle des photographies du cuir chevelu (52). En 2007, un système de classification unique, universel et commun aux deux sexes est créé, la Basic and Specific classification (BASP) (53).

Il existe plusieurs méthodes de diagnostic clinique. Le test de traction (pull test ou signe de Sabouraud) réalisable en pratique courante, évalue le pourcentage de cheveux en phase télogène. Il est considéré positif si plus de 10% des cheveux saisis sont arrachés (54). Les critères dermatoscopiques de Rakowska en 2009 établissent le diagnostic si présence de deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs (55). Les autres méthodes utilisées sont le trichoscan et la biopsie du cuir chevelu (56,57).

L'examen clinique doit être complété par la recherche de signe d'hyperandrogénie tels que la dysménorrhée, l'infertilité, l'hirsutisme, l'acné... La présence de ceux-ci doit conduire au dosage de la prolactinémie et de l'index d'androgène libre (FAI) selon le consensus européen de 2011. Un FAI de cinq ou plus est indicative d'un syndrome des ovaires poly kystiques (54). Les autres dosages réalisés en pratique courante sont la thyroid stimulating hormone (TSH) avec la recherche de signe de dysthyroïdie clinique, la vitamine D et la ferritinémie malgré l'absence de preuve formelle entre la chute de cheveux chez la femme et l'hypoferritinémie (58–60).

BIBLIOGRAPHIE :

1. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977 sep;97(3):247-54.
2. Olsen EA, Hordinsky M, Roberts JL, Whiting DA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2002 nov 1;47(5):795.
3. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2000 nov 1;43(5, Part 1):768-76.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006 dec;81(6):549-58.
5. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):529-43.
6. Dolte KS, Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2000 nov;25(8):637-42.
7. Biondo S, Sinclair R. Quality of Life in Australian Women with Female Pattern Hair Loss. *Open Dermatol J*. 2010 aug 19;4:90-4.
8. Zuuren EJ van, Fedorowicz Z, Carter B. Evidence-based treatments for female pattern hair loss: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):995-1010.
9. Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999 nov;41(5 Pt 1):717-21.
10. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2020 jul 1;84(3):737-746.
11. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Jouanique C, Hardy N, et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol*. 2002 jun;146(6):992-9.
12. ANSM. (page consultée le 03/11/2020). Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224643.htm>
13. Shaw JC. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1991 feb 1;24(2):236-43.
14. Rifka SM, Pita JC, Vigersky RA, Wilson YA, Loriaux DL. Interaction of digitalis and spironolactone with human sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978 feb;46(2):338-44.
15. Searle TN, Al-Niaimi F, Ali FR. Spironolactone in dermatology: uses in acne and beyond. *Clin Exp Dermatol*. 2020 dec;45(8):986-993.

16. Cusan L, Dupont A, Gomez J-L, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial**Supported in part by Schering-Plough, Pointe-Claire, Québec, Canada. *Fertil Steril*. 1994 feb;61(2):281-7.
17. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):466-73.
18. Zuuren EJ van, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 may 26;2016(5):CD007628.
19. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. janv 2015;15(157):39-44.
20. Covidence - Better systematic review management. (page consultée le 19/12/2020). Covidence [Internet]. Disponible sur: <https://www.covidence.org/>
21. Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. (page consultée le 19/12/2020). Grille d'évaluation de la qualité des études, [en ligne]. Disponible sur : <https://www.chudequebec.ca/getmedia/677c4421-a94e-4a1c-856e-62ebe9a96e65/GRILLE-etudes-observationnelles-revisitee.aspx>
22. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). (page consultée le 06/01/2021). Suggested risk of bias criteria for epoc reviews, [Internet]. Disponible sur: <https://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors>.
23. HAS. (page consultée le 04/01/2021). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013 avril, [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.
24. Yazdabadi A, Green J, Sinclair R. Successful treatment of female-pattern hair loss with spironolactone in a 9-year-old girl. *Australas J Dermatol*. 2009;50(2):113-4.
25. Hoedemaker C, Egmond SV, Sinclair R. Treatment of female pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. *Australas J Dermatol*. 2007;48(1):43-5.
26. Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol*. 1985 jan;112(1):124-5.
27. Olamiju B, Craiglow BG. Combination oral minoxidil and spironolactone for the treatment of androgenetic alopecia in adolescent females. *J Am Acad Dermatol*. 2021 janv 8;S0190-9622(20)33175-3.
28. Adamopoulos D, Karamertzanis M, Nicopoulou S, Gregoriou A. Beneficial effect of spironolactone on androgenic alopecia. *Benef Eff Spironolactone Androg Alopecia*. 1997;47(6):759-60.
29. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):104-9.
30. Famenini S, Slaughter C, Duan L, Goh C. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 oct;73(4):705-706.
31. Burns LJ, De Souza B, Flynn E, Hagigeorges D, Senna MM. Spironolactone for treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2020 jul 1;83(1):276-8.

32. Broux E, Dewailly D, Catteau-Jonard S. La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénie féminine. *Gynecol obstet ferti*. 2020 fev;48(2):181-186.
33. Ahmed S, Abdelshafy MD, Almabrouk MS. Topical Finasteride versus Topical Spironolactone in the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Med J Cairo Univ*. 2020 jun 1;88(June):1017-22.
34. Dill-Müller D, Zaun H. Topical treatment of androgenetic alopecia with spironolactone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997;1001(9):S31.
35. Rushton DH, Futterweit W, Kingsley DH, Kingsley P, Norris MJ. Quantitative assessment of spironolactone treatment in women with diffuse androgen-dependent alopecia. *J Soc Cosmet Chem*. 1991;42(5):317-25.
36. Palaskar NM, Chaudhari ND, Balpande GL, Khatu SS. A randomised trial of 5% minoxidil versus combination of 5% minoxidil and oral spironolactone in treatment of female pattern hair loss. *Int J Res Dermatol*. 2019;5(4):668-.
37. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):169-91.
38. Thiede RM, Rastogi S, Nardone B, Sadowsky LM, Rangel SM, West DP, et al. Hyperkalemia in women with acne exposed to oral spironolactone: A retrospective study from the RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) program. *Int J Womens Dermatol*. 2019 jul;5(3):155-7.
39. Plovianich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne. *JAMA Dermatol*. 2015 sep;151(9):941-4.
40. Wang Y, Lipner SR. Retrospective analysis of adverse events with spironolactone in females reported to the United States Food and Drug Administration. *Int J Womens Dermatol*. 2020 sep 1;6(4):272-6.
41. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 2011 dec;65(6):1126-1134.e2.
42. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Hair Loss, and Hirsutism. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2020 oct 1;111(8):639-49.
43. Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci*. 2006 feb;119(3):391-3.
44. David A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1993 mai 1;28(5):755-63.
45. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001 jul 1;7(7):293-301.
46. Ramos PM, Brianezi G, Martins ACP, da Silva MG, Marques MEA, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci*. 2016 dec;38(6):651-4.

47. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, German JL, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man. An inherited form of male pseudohermaphroditism. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(4):91-103.
48. Schmidt JB, Lindmaier A, Trenz A, Schurz B, Spona J. Hormone studies in females with androgenic hairloss. *Gynecol Obstet Invest.* 1991;31(4):235-9.
49. Redler S, Brockschmidt FF, Tazi-Ahnini R, Drichel D, Birch MP, Dobson K, et al. Investigation of the male pattern baldness major genetic susceptibility loci AR/EDA2R and 20p11 in female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2012 jun;166(6):1314-8.
50. Gatherwright J, Liu MT, Gliniak C, Totonchi A, Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. *Plast Reconstr Surg.* 2012 dec;130(6):1219-26.
51. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2003 feb 1;48(2):253-62.
52. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: Current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007 jun;2(2):189-99.
53. Lee W-S, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim W-Y, Kim DW, et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol.* 2007 jul;57(1):37-46.
54. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol.* 2011 jan;164(1):5-15.
55. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology.* 2009 jul;1(2):123-30.
56. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 mar;28(1):33-8.
57. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010 jan;56(1):24-38.
58. Sterry W, Konrads A, Nase J. [Alopecia in thyroid diseases: characteristic trichograms]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1980 jun;31(6):308-14.
59. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26(2):101-7.
60. Bregy A, Trueb RM. No association between serum ferritin levels >10 microg/l and hair loss activity in women. *Dermatol Basel Switz.* 2008;217(1):1-6.

Résumé :

Introduction : La chute de cheveux chez la femme est un motif de consultation fréquent en dermatologie. L'utilisation de la Spironolactone, traitement anti androgène, reste hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce domaine. Nous avons mené une revue systématique de la littérature pour évaluer les données existantes concernant le traitement par Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme.

Méthodes : L'auteur a sélectionné, sans restriction, dans plusieurs bases de données, toutes les études évaluant la Spironolactone per os ou topique, seule ou en association, versus placebo ou traitement actif dans la chute de cheveux chez la femme. Les données ont été extraites et analysées à l'aide du logiciel Covidence. La qualité des essais a été évaluée par l'auteur et une analyse descriptive des données a été réalisée.

Résultats : Quinze études ont été incluses (453 patientes) dont trois observationnelles, quatre non randomisées et deux randomisées. Tous les essais ont été évalués comme présentant un risque « inconnu » ou « élevé » de biais, et la qualité des preuves a été jugé faible concernant les critères d'évaluation excepté une étude. Une étude a montré une amélioration significative de la densité capillaire et de la qualité de vie sous Spironolactone orale et Minoxidil topique versus Minoxidil topique seul. Une autre a montré une stabilisation de la pathologie sous Spironolactone orale versus sans traitement. Les effets indésirables (mastodynie, troubles du cycle menstruel) étaient fréquents, non graves, mais leurs survenues étaient limitées par le nombre de patientes inclus.

Conclusion : La Spironolactone orale et la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge de la chute de cheveux chez la femme. Des études supplémentaires de meilleure qualité sont nécessaires pour déterminer l'ensemble des bénéfices et des risques de ce traitement.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, 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 gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé :

Introduction : La chute de cheveux chez la femme est un motif de consultation fréquent en dermatologie. L'utilisation de la Spironolactone, traitement anti androgène, reste hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce domaine. Nous avons mené une revue systématique de la littérature pour évaluer les données existantes concernant le traitement par Spironolactone dans la chute de cheveux chez la femme.

Méthodes : L'auteur a sélectionné, sans restriction, dans plusieurs bases de données, toutes les études évaluant la Spironolactone per os ou topique, seule ou en association, versus placebo ou traitement actif dans la chute de cheveux chez la femme. Les données ont été extraites et analysées à l'aide du logiciel Covidence. La qualité des essais a été évaluée par l'auteur et une analyse descriptive des données a été réalisée.

Résultats : Quinze études ont été incluses (453 patientes) dont trois observationnelles, quatre non randomisées et deux randomisées. Tous les essais ont été évalués comme présentant un risque « inconnu » ou « élevé » de biais, et la qualité des preuves a été jugé faible concernant les critères d'évaluation excepté une étude. Une étude a montré une amélioration significative de la densité capillaire et de la qualité de vie sous Spironolactone orale et Minoxidil topique versus Minoxidil topique seul. Une autre a montré une stabilisation de la pathologie sous Spironolactone orale versus sans traitement. Les effets indésirables (mastodynie, troubles du cycle menstruel) étaient fréquents, non graves, mais leurs survenues étaient limitées par le nombre de patientes inclus.

Conclusion : La Spironolactone orale et la bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge de la chute de cheveux chez la femme. Des études supplémentaires de meilleure qualité sont nécessaires pour déterminer l'ensemble des bénéfices et des risques de ce traitement.

Mots-clés Mesh : Spironolactone, Chute de cheveux, Femme, Pattern hair loss, Female, Alopécia.