



## **Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies**

### **Groupe de travail SFE :**

Pr. Anne Bachelot *Hôpital La Pitié- Salpêtrière Paris*

Pr. Sophie Catteau-Jonard *Hôpital Jeanne de Flandre Lille*

Pr. Nathalie Chabbert-Buffet *Hôpital Tenon Paris*

Pr. Nicolas Chevalier *Hôpital de l'Archet Nice*

Pr. Sophie Christin-Maître *Hôpital Saint Antoine Paris*

Pr. Brigitte Delemer *Hôpital Robert Debré Reims*

Pr. Jacques Young (coordinateur) *Hôpital du Kremlin Bicêtre*

Pr. Patrice Rodien, ancien président et président du conseil scientifique pérenne de la SFE *Angers*

Pr. Véronique Kerlan, présidente de la SFE *Brest*

## **Méthodologie générale**

Ce travail s'appuie sur les publications internationales indexées dans Pubmed, originales, revues et méta-analyses jusqu'à janvier 2020. Dans certains cas, en l'absence d'éléments de preuve dans la littérature, nous avons proposé des attitudes consensuelles fondées sur l'expérience des membres du groupe, qui ont été complétées par des avis d'experts.

Concernant les études originales, seules les études contrôlées ayant évalué les scores d'hirsutisme, d'une durée d'au moins six mois, ont été retenues.

## **Stratégie documentaire :**

Elle a reposé sur une recherche dans la base de données PubMed, en utilisant les mots clés suivants, seuls ou en association, en anglais, depuis la publication des recommandations de la SFE (2010) jusqu'à février 2020 : hirsutism, acne, hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome, cyproterone acetate, drospirenone, oral contraceptives, antiandrogens, spironolactone, eflornithine.

## **Contexte :**

La publication récente par la CNAM et l'ANSM d'un rapport détaillant une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du Système National des Données de Santé | (SNDS) sur l'exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome chez la femme a conduit la SFE à actualiser ses recommandations sur les traitements anti-androgènes publiés en 2010 (1).

Ces recommandations ne concernent pas les hyperandrogénies d'origine tumorale ou enzymatique.

## **En cas d'hirsutisme modéré et/ou d'acné de la femme non-ménopausée:**

- La contraception oestro-progestative (COP) est le traitement de première intention.
- En l'absence d'efficacité jugée suffisante, la contraception oestro-progestative associée à la spironolactone est le traitement de deuxième intention. Cette dernière prescription est à ce jour une prescription hors AMM.

- La spironolactone seule, sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de troisième intention en cas :
  - o d'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la COP ;
  - o cette prescription est à ce jour une prescription hors AMM (Annexe I).

**En cas d'hirsutisme sévère invalidant de la femme non ménopausée :**

- L'acétate de cyprotérone (ACP), associé à un estrogène, est le traitement de première intention.
- La spironolactone, sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention en cas :
  - d'effets secondaires, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'ACP ;
  - cette prescription est à ce jour une prescription hors AMM.
- Il est conseillé d'utiliser des mesures cosmétiques complémentaires : les traitements permettant une épilation prolongée peuvent être proposés en association aux traitements anti-androgènes: électrolyse ou photoépilation.
- Pour tous les traitements pharmacologiques de l'hirsutisme, nous suggérons un essai d'au moins 6 mois avant de réaliser un changement de dose, un changement de médicament, ou un ajout de médicament sauf, bien sûr, en cas de survenue d'effets indésirables.

## **RECOMMANDATION N°1**

### **En cas d'hirsutisme modéré et/ou d'acné de la femme non-ménopausée:**

- La contraception oestro-progestative (COP) est le traitement de première intention.
- En l'absence d'efficacité jugée suffisante, la contraception oestro-progestative associée à la spironolactone est le traitement de deuxième intention. Cette prescription est à ce jour une prescription hors AMM.
- La spironolactone seule, sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de troisième intention en cas :
  - d'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la COP ;
  - cette prescription est à ce jour une prescription hors AMM (Annexe I).

### **Commentaires concernant les COP**

- Il n'y a pas de supériorité démontrée d'une COP sur l'autre dans cette indication.
- L'association Ethinyl-Estradiol (EE) 35µg – Acétate de Cyprotérone 2 mg est la plus étudiée dans l'hirsutisme modéré/acné mais n'a pas d'AMM pour la contraception, n'a pas de supériorité démontrée par rapport aux autres formulations de COP, et est à l'origine d'un risque thromboembolique veineux supérieur à celui des COP de deuxième génération.

### **Mode d'action des COP**

Les oestro-progestatifs contiennent d'une part un progestatif qui assure un effet anti-gonadotrope hypothalamique et possiblement hypophysaire (1) empêchant ainsi une ovulation, et d'autre part un œstrogène (le plus souvent de l'EE) qui peut compléter le double blocage hypothalamo-hypophysaire. La COP entraîne une baisse significative de la LH, ce qui induit une diminution de la production thécale d'androgènes. De plus, l'EE augmente la synthèse hépatique de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) ce qui diminue la fraction libre et donc active des androgènes, qui se trouvent « piégés » par la SHBG. Les progestatifs peuvent avoir un degré d'activité progestative, androgénique ou anti-androgénique variable selon les molécules (2).

Dans le cadre de la prise en charge de l'hyperandrogénie, compte tenu de la forte prévalence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et du risque métabolique qui lui est associé, la

recherche d'une contre-indication à la prescription d'une COP doit être minutieuse. Le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus myocardique est globalement légèrement augmenté par les oestro-progestatifs (OP) quelle que soit la nature du progestatif norstéroïde (3). Il n'y a pas de données dans la littérature sur la survenue d'événements cliniques vasculaires sous OP spécifiquement chez les femmes présentant un hirsutisme.

Les OP augmentent le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) d'un facteur 3 à 6 par rapport aux non-utilisatrices (4). Ce risque est plus important la première année d'utilisation. L'augmentation du risque dépend de l'équilibre hormonal de la combinaison en relation avec, à la fois, le type de molécule oestrogénique (EE ou 17-bétabœstradiol), la dose d'EE ou de 17-bétabœstradiol et le progestatif associé (5). Les oestro-progestatifs contenant un progestatif dit de 3<sup>ème</sup> génération (gestodène ou désogestrel), de la drospirœnone ou de l'acétate de cyprotœrone sont associés à un risque de MVTE plus œlevé comparativement aux OP contenant du lévœnorgestrel (6). Les OP contenant du nœrgestimate sont associés à un risque de MVTE similaire à celui des OP contenant du lévœnorgestrel (6). A efficacité similaire, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS, [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1439689/fr/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439689/fr/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation)), on choisira en première intention un type de COP ayant le plus faible risque de MVTE.

En termes d'efficacité sur l'hirsutisme, les OP ont œté œvalués dans plusieurs œtudes randomisées (7-9). Ces œtudes ont des limites œthodologiques mais ont montré dans l'ensemble que les OP réduisent l'hirsutisme. Elles n'apportent pas d'information sur la qualité de vie. L'utilisation œffœrentielle d'un OP par rapport à un autre a des bases théoriques, non validées par des œssais thérapeutiques contrôlés. Ainsi, les progestatifs comme le nœrgestimate, le désogestrel et le gestodène ont une activité androgœnique faible, sur des cultures de cellules *in vitro*, comparativement aux progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération que sont le lévœnorgestrel et le nœrgestrel. Néanmoins, les œtudes cliniques disponibles n'ont pas montré que les progestatifs à faible activité androgœnique œtaient plus efficaces dans le traitement de l'hirsutisme. Des œtudes de faible valeur scientifique n'ont pas retrouvé de différence d'efficacité entre les OP contenant de l'acétate de cyprotœrone, du lévœnorgestrel, du désogestrel ou de la drospirœnone (8-13). Le rôle des doses d'EE (20 vs 30-35 µg) n'a pas œté œvalué en ce qui concerne les effets sur l'hirsutisme, mais les deux types de dosage sont efficaces sur l'acné (14).

### **Commentaires concernant la spironolactone**

- L'efficacité de la spironolactone serait dose-dépendante mais il n'existe pas d'étude rigoureuse permettant d'établir un profil dose-réponse. On peut proposer de débiter à la dose de 100 mg/j. Néanmoins, chez les patientes obèses, la dose nécessaire peut être de 200 à 300 mg/j (avis d'expert).
- Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont une polydipsie, une polyurie, des nausées, une asthénie, une intolérance digestive, des spotting.

### **Mode d'action de la spironolactone**

La spironolactone est largement utilisée comme diurétique anti-hypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone (15). Cette molécule possède aussi des effets anti-androgéniques démontrés *in vitro* et *in vivo* (16). La première utilisation de la spironolactone dans le traitement de l'hirsutisme date de 1978. La spironolactone est beaucoup utilisée dans cette indication aux Etats-Unis, alors qu'en France elle était beaucoup moins prescrite, d'autant plus que ce traitement n'a pas d'AMM dans cette indication. Ses effets anti-androgéniques sont multiples : le principal est l'inhibition de la liaison de la testostérone et la dihydrotestostérone aux récepteurs aux androgènes, les autres sont l'élévation de la SHBG, l'élévation de la clairance de la testostérone et l'inhibition de l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase. Son efficacité sur l'hirsutisme à la dose de 100 mg par jour a été évaluée dans des études randomisées contre placebo et dans d'autres études, soit versus d'autres traitements anti-androgéniques soit en association (9, 16-22). Dans une méta-analyse, la spironolactone ne semblait en revanche pas avoir d'efficacité sur l'acné (16). Son efficacité serait, d'après certains auteurs, dose-dépendante mais aucune étude rigoureuse de type dose-réponse n'a en fait été réalisée (23). La dose initiale habituellement utilisée est de 100 mg par jour pouvant être augmentée jusqu'à 300 mg par jour. A ces doses, des effets secondaires peuvent survenir : polydipsie, polyurie, nausées, asthénie, intolérance digestive, crampes des membres inférieurs, spotting ou troubles du cycle menstruel. En revanche, les cas d'hyperkaliémie semblent rares dans cette tranche d'âge jeune alors que des études récentes ont souligné leur fréquence chez des personnes âgées de plus de 55 ans, diabétiques, chez des insuffisants rénaux ou en cas d'association à d'autres traitements hyperkaliémants (24,25). Enfin, aucun cas d'hypotension n'a été rapporté dans les études.

Lors de la prescription de spironolactone, en raison de son action anti-androgène, il est recommandé d'associer de manière systématique une contraception efficace. Néanmoins, les données sont rassurantes même si peu nombreuses : dans l'expérience du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), aucune conséquence particulière n'a été observée à la naissance chez une cinquantaine d'enfants exposés *in utero* à la spironolactone, dont une vingtaine de garçons exposés pendant toute ou partie de la fenêtre de différenciation sexuelle (de 8 à 17 semaines d'aménorrhée) (Annexe II).

## **RECOMMANDATION N°2**

### **En cas d'hirsutisme sévère invalidant de la femme non ménopausée :**

- L'acétate de cyprotérone (ACP), associé à un estrogène, est le traitement de première intention.
- La spironolactone, sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention en cas :
  - d'effets secondaires, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'ACP ;
  - cette prescription est à ce jour une prescription hors AMM.

### **Commentaires concernant l'acétate de cyprotérone (ACP)**

- En 2019, L'ANSM a émis des **nouvelles conditions de prescription et de délivrance** des spécialités à base d'ACP dosées à 50 ou 100 mg (Androcur® et ses génériques). **Ces conditions sont rappelées dans l'annexe III.** Ces modifications font suite aux nouvelles données contenues dans le rapport de 106 pages rendu public par la CNAM en juin 2019 (<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-Point-d-information>) et qui montrent que le traitement par ACP dosé à 50 ou 100 mg est associé au développement de méningiomes, particulièrement s'il est prescrit à forte dose et pendant une longue durée, de plus de 5 ans. Par ailleurs, dans de nombreux cas, les méningiomes liés à la prise d'ACP régressent à l'arrêt du traitement. L'information

et la surveillance des patientes lors de la prescription et de la dispensation de ces traitements a été renforcée, avec deux documents à remettre aux patientes traitées par ACP (document d'information et attestation annuelle d'information (Annexe IV).

- Les autres effets indésirables liés à la prise d'ACP à connaître sont la survenue possible d'une aménorrhée secondaire, de spotting, de métrorragies, d'hématométrie, d'une dyspareunie, d'une baisse de la libido, d'une prise de poids. Des douleurs pelviennes violentes sous traitement doivent faire évoquer une hématométrie qui sera confirmée par une échographie pelvienne.

### **Mode d'action de l'ACP**

L'acétate de cyprotérone (ACP) (15) est un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de delta4-androstènedione par inhibition de l'axe gonadotrope. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux. Il est largement utilisé, surtout en France mais aussi en Europe, dans le cadre d'une AMM pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme. L'ACP n'est pas disponible aux Etats-Unis, ce qui explique le nombre limité d'études publiées (26). L'utilisation de l'ACP seul, sans œstrogènes, ne modifie pas les paramètres métaboliques ni les facteurs de la coagulation mais expose néanmoins à des signes de carence œstrogénique qui peuvent altérer la qualité de vie à court terme et majorer le risque osseux à long terme. Ceci justifie, en l'absence de contre-indication, l'association systématique de ce traitement à un œstrogène. La dose d'ACP utilisée en pratique courante est de 50 mg par jour durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à un œstrogène. Le plus souvent, du fait de l'hyperinsulinisme associée au SOPK (utilisation la plus répandue), on préfère le 17-béta-estradiol à l'EE, soit *per os* soit par voie percutanée, et celui-ci est aussi administré 20 ou 21 jours sur 28.

Une association œstro-progestative faiblement dosée en ACP (2 mg ; cf supra) est également disponible et commercialisée sous le nom de Diane<sup>®</sup> 35 et ses génériques. Une étude randomisée a comparé Diane<sup>®</sup> 35 seule et l'association Diane<sup>®</sup> 35 (20 jours par mois) à une forte dose d'ACP (100 mg par jour pendant 10 jours) et n'a pas trouvé de différence significative en termes d'efficacité. Cependant cette étude est critiquable sur le plan méthodologique et les effectifs étaient faibles (27). Il est rappelé que Diane<sup>®</sup> 35 n'a pas l'AMM en tant que contraception. Il n'y a par ailleurs pas d'intérêt démontré à associer l'ACP à une COP.



D'autres études randomisées, comparant différentes thérapeutiques dont l'ACP (12,5 ou 25 mg par jour pendant 10 jours), ont montré une réduction significative de l'hirsutisme de 40 à 60 % (28).

Ce traitement est généralement bien toléré, toutefois, la survenue possible d'une aménorrhée secondaire doit être expliquée aux patientes. Par ailleurs, des saignements irréguliers et de faible abondance (spottings), des métrorragies, une dyspareunie, une baisse de la libido peuvent être observés, généralement améliorés par la prescription conjointe (ou l'augmentation des doses) de 17-béta-estradiol. L'effet de ce traitement sur la minéralisation osseuse est mal connu. Enfin, le risque d'hématométrie avec ce traitement doit être connu.

La tolérance et l'efficacité du traitement par ACP doivent être réévaluées régulièrement à court terme (à 6 mois et 1 an), puis tous les ans par le prescripteur. La balance bénéfice-risque doit être également réévaluée avec la patiente régulièrement, et la durée de traitement doit être la plus courte possible et à la posologie minimale efficace dans la mesure où il existe une relation entre les doses cumulées d'ACP reçues et le risque de méningiome.

## REFERENCES

1. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71:19-24.
2. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008;61:151-7.
3. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:35-45
4. Rosing J, Curvers J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:193-7.
5. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018;165:68-78.
6. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, Jonville-Bera AP, Lambert M, Linet T, Pienkowski C, Plu-Bureau G, Pragout D, Robin G, Jablonski CR, Schefler M, Vidal F, Vigoureux S, Hédon B. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Sep;48(7):441-454.
7. Saeed R, Akram J, Changezi HU, Saeed M Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 mcg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Specialist* 1993, 9:109–112
8. Porcile AGallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril*, 1991, 55: 877-881
9. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, Martin KA, Murad MH. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1258-1264.
10. Batukan C, Muderris, II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril*, 2006, 85: 436-440.
11. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception*. 2003, 67:349-353.
12. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*, 2002, 77: 919-927.

13. Creatsas G, Koliopoulos CMastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 900: 245-252.
14. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses *Contraception*. 2006, 73:23-29.
15. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008, 68:800-805.
16. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD000194
17. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85: 89-94.
18. McLellan AR, Rentoul J, MacKie R, McInnes GT. Lack of effect of spironolactone on hair shaft diameter in hirsute females. *Postgrad Med J*. 1989, 65: 459-462.
19. Diri H, Karaburgu S, Acmaz B, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:42-5.
20. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gupta N, Gulati M, Dwivedi SN, Ammini AC. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2756-62.
21. Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, Aral Y, Bavbek N. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. *Adv Ther*. 2008;25:321-8.
22. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:587-94.
23. Serafini P, Lobo RA. The effects of spironolactone on adrenal steroidogenesis in hirsute women. *Fertil Steril*. 1985, 44: 595-599.
24. Thiede RM, Rastogi S, Nardone B, Sadowsky LM, Rangel SM, West DP, Schlosser BJ. 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;5:155-157.
25. Epstein FH. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. *N Engl J Med*, 2002, 346: 456-457.
26. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD001125
27. Gökmen O, Senöz S, Gülekli B, Işık AZ Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1996;10:249-255.

28. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD000194

## Annexe I

### Conditions de validité d'une prescription hors AMM

loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé , article L 5121-12-1 du Code de Santé Publique

Une prescription hors AMM est autorisée si :

- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse bénéficiant d'une AMM **ou** d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ;
- Il existe toutefois une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM.  
**Dans la négative**, le prescripteur doit justifier que :
  - le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifiques,
  - son indication est « **indispensable** » au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment.
- Le prescripteur informe le patient de l'absence d'AMM de la prescription, de l'absence d'alternatives thérapeutiques, des bénéfices attendus et des risques ou contraintes du médicament mais aussi des conditions de prise en charge par l'assurance maladie.
- L'ordonnance comporte la mention spécifique : « *prescription hors autorisation de mise sur le marché* ».
- La prescription est inscrite et motivée dans le dossier médical du patient.

## **Annexe II**

### **Avis du CRAT sur le risque de la spironolactone pendant la grossesse**

#### **ETAT DES CONNAISSANCES**

- **Chez l'animal**
  - L'effet anti-androgène de la spironolactone entraîne une féminisation des fœtus mâles lors de l'administration de fortes doses en 2ème partie de gestation.
  
- **En clinique**
  - Les données publiées chez les femmes exposées à la spironolactone en cours de grossesse sont très peu nombreuses. A ce jour, aucun effet malformatif, ni anti-androgène n'ont été signalés.

Dans [l'expérience du CRAT](#), aucune conséquence particulière n'a été observée à la naissance chez une cinquantaine d'enfants exposés in utero, dont une vingtaine de garçons exposés pendant toute ou partie de la différenciation sexuelle (de 8 à 17 semaines d'aménorrhée).

**Annexe III : Relevé de décision du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Méningiome et acétate de cyprotérone » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Relevé d'avis du 01/10/2018 (<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-information>)**

- Le groupe s'est prononcé pour le maintien de la commercialisation de l'acétate de cyprotérone 50 mg en France dans son indication actuelle chez la femme : hirsutismes féminins majeurs lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psychoaffective et sociale.
- La prescription (indication et posologie) devra être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes.
- La posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes devra être utilisée.
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire (effet dose cumulée avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à posologie de 50 mg/j sur un cycle).
- Les indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire
- L'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée
- Une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée en début de traitement pour tous les patients. En cas de poursuite de traitement, celle-ci sera renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.
- Il est recommandé aux médecins de contacter leurs patients actuellement traités par Androcur et génériques pour réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée.
- Chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique.
- En cas de découverte de méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé.
- Les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice (non chirurgicale) est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien. Cette information sera relayée et précisée via des recommandations à établir avec la Société Française de Neurochirurgie.

## Annexe IV: Attestation annuelle d'information à cosigner par la patiente et le prescripteur pour permettre la délivrance du traitement par ACP

### Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyproterone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (mêninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

#### Attestation d'information

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

- Ce médicament est prescrit :
  - dans les indications de son AMM
  - hors AMM
- Ce médicament est **contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome**. Une imagerie du cerveau par **IRM en début de traitement** est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome.
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone **au delà de 6 mois**, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le **risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement**.
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant.
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué **annuellement** en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, **une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM, puis tous les deux ans** si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté **définitivement** et un avis neurochirurgical sera requis.
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin :

Date :

Signature et tampon du médecin :

.....

Nom du patient :

Date

Signature

.....

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).