



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

Stéphanie Mignot Pr associée DMG de Poitiers
Lucie Cathelineau IMG à Poitiers

Chute de cheveux chez la femme

- Femme ≠ Homme.
- Seul TTT ayant l'AMM : Minoxidil sous forme topique
- Spironolactone : diurétique épargneur de potassium et anti androgène utilisation hors AMM
- Absence de revue systématique et données contradictoires

Evaluer les données existantes concernant la Spironolactone dans l'alopecie de la femme

Matériel et Méthodes

- Recommandations **PRISMA**

- **Recherche documentaire** : Novembre 2020 à février 2021 (révision en mars)

- **Mots-clés** : « spironolactone », « aldactone », « chute de cheveux », « alopecia », « hair loss », « pattern hair loss », « baldness », « pattern baldness », « alopecia androgenetic », « femme », « women », « girl », « female ».

- **Bases de données** : MEDLINE, CENTRAL, Google Scholar, Science Direct, Service Commun de Documentation de l'Université de Poitiers, Pascal ...

- **Littérature grise**



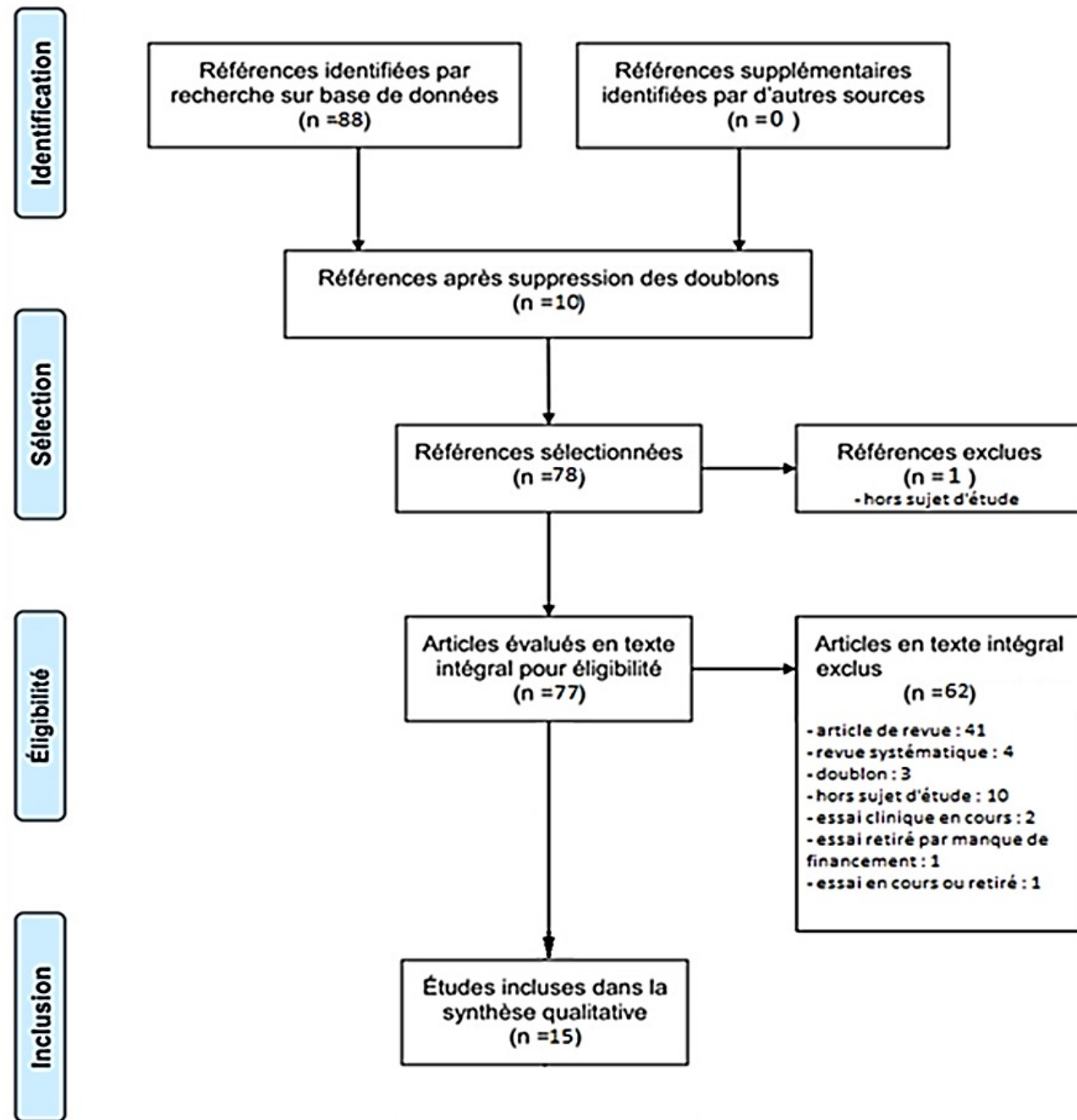
Matériel et Méthodes (2)

- Critères d'inclusion : **TOUTES les études SANS RESTRICTION**
- **Logiciel Covidence** : Sélection des études et extraction des données
- **Evaluation des biais** : grille d'évaluation des études observationnelles et outil « Suggested risk of bias for EPOC Reviews »

Diagramme de flux PRISMA

- 2 cases report
- 4 séries de cas
- **3 études observationnelles**
- **4 essais non randomisés**
- **2 essais randomisés**

N = 453 patientes



Résultats (2)

Principales caractéristiques des études incluses : Exemple

Auteurs (date publication)	Nbre patient femme	Age (ans)	Posologie et durée traitement	Critère d'évaluation Méthode de mesure	Traitement concomitant	Effet indésirable
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 (WAGAQOL) ⁶	Minoxidil 5% lotion	Mastodynie, métrorragie, céphalée, hypertrichose, irritation cutanée

Palaskar NM, Chaudhari ND, Balpande GL, Khatu SS.2019. Int J Res Dermatol.

Effets des interventions

Minoxidil topique seul (groupe I) VS Spironolactone orale + Minoxidil topique (groupe II)

Table 3: Assessment of patients using the Sinclair staging and WAGAQOL at regular intervals.

	Group I (n=48) Mean±SD	Group II (n=46) Mean±SD	P value
Sinclair			
Pre-treatment	2.93±0.63	3.02±0.64	0.52
At 2 months	2.50±0.58	2.30±0.93	0.22
At 6 months	2.85±0.68	2.56±0.50	0.02
At 12 months	2.06±0.52	1.80±0.83	0.07
WAGAQOL			
Pre-treatment	30.92±3.42	31.06±3.77	0.84
At 2 months	28.56±2.52	29.26±2.74	0.20
At 6 months	26.71±1.81	26.93±2.25	0.59
At 12 months	26.93±2.25	23.47±2.95	<0.001

Table 4: Adverse drug reaction reported by the patients.

Effets des interventions

Spironolactone topique : aucun résultat significatif

Association entre la réponse au TTT et le score de sévérité initiale

Sinclair (2005) $p=0.041$

Burns (2020) $R=0.96$

Meilleure réponse au TTT en cas de signe d'hyperandrogénie

Famenini (2015) $p=0.05$

Evaluation des biais

	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

Biais de sélection

Biais d'attrition

Biais de performance

Biais de contamination

Facteurs de confusion

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

		<u>Famenini</u> (2015)	<u>Broux</u> (2019)	<u>Burns</u> (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

Evaluation des biais (2)

Biais de sélection

Puissance statistique

Facteurs de confusion

Biais de classement

Tolérance et sécurité

- **Mastodynie, troubles du cycle menstruel**

 Fréquent (1 à 10/100) / Très fréquent ($>1/10$)

- **1 cas** d'hyperkaliémie, **4 cas** d'hypotension orthostatique
- **Hypertrichose et irritation cutanée**: Bithérapie Spironolactone orale et Minoxidil topique
- **Arrêt** : Urticaire / Effets indésirables

Discussion : Balance bénéfique/risque

- Effets indésirables très fréquents mais non graves : **données similaires à celle de la littérature**
- EI CV du Minoxidil oral : **non rapporté** sous Spironolactone orale
- EI locaux du Minoxidil topique : **non signalé** sous Spironolactone topique 1% (non précisé pour la posologie 5%)
- **Risque d'hyperkaliémie et hypotension ?**
FDA : hyperkaliémie (1^{ère} place), rare chez les – 45 ans, kaliémie chez les + de 45ans. Hypotension (6^{ème} place)



NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ❑ Essais comparatifs randomisés de forte puissance ❑ Méta analyse d'essais comparatifs randomisés ❑ Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ❑ Essais comparatifs randomisés de faible puissance ❑ Études comparatives non randomisées bien menées ❑ Études de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ❑ Études de cas témoin C 	
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ❑ Études comparatives comportant des biais importants ❑ Études rétrospectives ❑ Séries de cas ❑ Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>

Figure 1 : Niveau de preuve et grade de recommandation

Limites/Intérêts de la revue

Limites

- Biais de publication
- Jugement personnel
- Méta analyse non réalisée

Intérêts

- Absence de revue de la littérature jusqu'à ce jour
- Absence de critique des études dans les articles

Axes de recherche

En cas d'échec ou d'efficacité partielle au Minoxidil topique seul (avec bonne tolérance de celui-ci) :

➡ **Bithérapie Spironolactone orale posologie 100-200mg/j et Minoxidil topique 5%, durée 12 mois minimum**

En cas d'échec ou d'intolérance au Minoxidil :

➡ **Spironolactone orale à la posologie de 100-200mg/j, durée 12 mois minimum**

Conclusion

Résultats encourageants **Mais**

ECR de forte puissance **INDISPENSABLE pour confirmer ou infirmer les données**

Pour.... Ouvrir les perspectives thérapeutiques

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>.

Bibliographie (2)

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. Plovanich 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.

Bibliographie (3)

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 5alpha-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.

MERCI DE VOTRE ATTENTION