

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

Androcur® : les inquiétudes des patientes

RÉSUMÉ : L'acétate de cyprotérone est un progestatif, à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. L'effet anti-androgénique est dose-dépendant. L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques). Il n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopecie androgénogénétique.

Des effets secondaires sont possibles, mais ils sont rares aux doses utilisées dans ces indications. Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour vérifier l'absence de contre-indications, les plus importantes étant les antécédents d'accidents thromboemboliques, une grossesse, un méningiome ou une altération de la fonction hépatique.



→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L' Androcur®, ou acétate de cyprotérone, est un anti-androgène utilisé à fortes doses dans le traitement des cancers de la prostate, pour le traitement de certaines pulsions sexuelles appelées paraphilies et, à plus petites doses, dans le cadre de l'hyperandrogénie biologique et/ou clinique chez les femmes. Le terme anti-androgène est réservé aux seules molécules qui inhibent directement, de façon compétitive, la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Depuis la suppression temporaire de Diane 35® et de ses génériques du marché français, certaines jeunes femmes acnéiques se sont vu proposer l'Androcur®. Beaucoup d'informations circulent dans les médias et peuvent inquiéter les patientes : s'agit-il de la nouvelle "pilule" qui fait peur ? Comment expliquer ces inquiétudes et rassurer les patientes ?

Structure chimique

L'acétate de cyprotérone est un anti-androgène de structure stéroïdienne. C'est un progestatif de synthèse dérivé

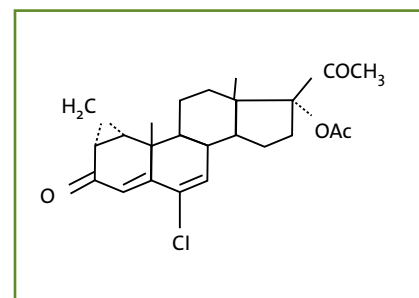


FIG. 1 : Structure chimique de l'acétate de cyprotérone.

de 17-hydroxyprogestérone. Sa formule est développée dans la **figure 1**.

Pharmacocinétique

Après absorption rapide et totale, l'acétate de cyprotérone circule sans biotransformation et sans dégradation première au niveau du foie. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 42 h (de 36 à 48 h). Il présente une affinité préférentielle pour le tissu adipeux où il est stocké : cet effet réservoir peut persister jusqu'à 8 jours et augmente encore en cas de surpoids. L'acétate de cyprotérone est donc un

produit à action retardée. Il est ensuite libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. L'élimination est complète: pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15 β -hydroxycyprotérone.

Les actions de l'acétate de cyprotérone

C'est un progestatif, le plus puissant de la classe des 17-hydroxyprogestérones, à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. L'effet anti-androgénique est dose-dépendant. Plusieurs mécanismes d'action se potentialisent pour rendre compte de l'effet anti-androgénique :

- son action centrale antigonadotrope : il freine la sécrétion de FSH et de LH. Prescrit seul, à la dose de 50 mg/j, à raison de 20 jours par mois, il entraîne une inhibition complète de la fonction ovarienne. Il diminue ainsi les taux circulants d'androgènes ;
- son action périphérique anti-androgène : il inhibe la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Il inhibe également la liaison du complexe dihydrotestostérone-récepteur à la protéine nucléaire de liaison des androgènes et diminue l'activité de la 5-alpha réductase.

Par ailleurs, il freine directement l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse corticosurrénale [1, 2]. Enfin, il diminuerait la formation des comédons en augmentant la concentration d'acide linoléique dans le sébum [3].

Indications chez les femmes

L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques). Il se révèle également utile dans la prise en charge d'une acné :

- chez la femme, en cas d'hirsutisme et/ou d'alopécie androgénogénétique associée ;
- en cas d'acné sévère, chez la femme, même en l'absence d'hirsutisme, comme alternative à l'isotrétinoïne [1, 4] (**fig. 2 et 3**).

Il est important de rappeler que l'acétate de cyprotérone a une AMM pour l'hirsutisme, mais pas pour l'acné ni pour l'alopécie androgénogénétique. Par ail-

leurs, l'association œstroprogestative Diane 35® (2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 g d'éthinylestradiol) donné 21 jours sur 28 est un traitement réservé en 2^e intention dans les acnés avec hyperandrogénie résistantes aux autres thérapeutiques.

Selon la Commission de transparence de 2012, l'Androcur® 50 mg a fait l'objet de 142 000 prescriptions : dans le cadre de contraception (22,8 %), d'hypertrichoses (22,8 %), de dysfonctions ovariennes (8,9 %), d'acné (8,6 %) et de cancers de la prostate (7,2 %, mais il est alors le plus souvent nécessaire de passer à des doses plus fortes, et donc à l'Androcur® 100 mg).

Schémas thérapeutiques

Actuellement, la majorité des auteurs utilisent l'acétate de cyprotérone associé à l'estradiol donné soit par voie orale, soit par voie cutanée, et ce 20 jours sur 28. Le début d'un traitement correspondra au 1^{er} jour des règles. D'après les mentions légales, ce schéma n'est contraceptif qu'à partir du 3^e cycle de traitement.



FIG. 2 : Jeune femme de 34 ans, avant traitement.



FIG. 3 : Après 6 mois d'Androcur® 50 mg.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

L'œstrogénothérapie complémentaire est importante pour améliorer le confort des patientes et obtenir des hémorragies de privation régulières. En effet, l'acétate de cyprotérone est responsable, dans 60 % des cas, soit d'aménorrhées, soit d'oligoménorrhées. Cet effet secondaire est uniquement fonctionnel. Il est dû à l'atrophie endométriale provoquée par cette molécule et qui est dose-dépendante. Pour que ce schéma thérapeutique soit totalement contraceptif, l'arrêt ne doit jamais excéder 8 jours, qu'il y ait ou non des règles [1, 4, 5].

L'association de l'acétate de cyprotérone à une pilule – classiquement les 10 ou 15 premiers jours de la plaquette – n'est plus recommandée par nos confrères gynécologues, car elle exposerait à un surrisque thromboembolique. Il est donc préférable d'associer l'Androcur® à un œstrogène de type 17β-estradiol : Oromone® ou Provames®. Dans le cas de facteurs de risque vasculaire, l'œstrogène sera proposé par voie percutanée.

Effets indésirables

Les effets secondaires dépendent, d'une part, de la dose et de la durée de prescription par cycle de l'acétate de cyprotérone et, d'autre part, du type d'œstrogène associé. Les principaux effets indésirables observés sont les troubles menstruels, dus à l'action progestative du produit.

Sont également rapportés chez les femmes traitées :

- Prise de poids comparable à celles observées avec d'autres œstrogènes progestatifs.
- Sensation de tension mammaire.
- Nausées, vomissements et douleurs épigastriques.
- Effets sur la tension artérielle : des cas d'hypertension artérielle sont rappor-

tés lors de l'utilisation de fortes doses d'Androcur®.

- Troubles de la libido.
- États dépressifs : comme tout progestatif, l'acétate de cyprotérone peut aggraver un état dépressif. Il est donc contre-indiqué dans le cas de dépression connue, mais peut avoir un intérêt dans le cas de dépression réactionnelle aux symptômes d'hyperandrogénie, car l'amélioration des symptômes permettra d'améliorer la thymie.
- Céphalées et migraines : il est important de rechercher la présence de céphalées avant d'instaurer un traitement par Androcur® et de surveiller l'apparition de céphalées sous traitement. En effet, la question de l'augmentation du risque de méningiome sous traitement par Androcur® a été soulevée.

En fait, le lien entre traitement hormonal (et particulièrement les progestatifs) et méningiome n'est pas élucidé. Cependant, cette tumeur est plus fréquente chez les femmes et plusieurs études ont montré la présence de récepteurs à la progestérone dans le tissu de méningiome. En 2006, l'étude cas-témoins de Custer *et al.* suggère que certaines expositions hormonales pourraient influencer la biologie tumorale chez des femmes qui développent un méningiome [6]. Dans une large étude de cohorte menée sur 745 patientes par Cea-Soriano *et al.*, il n'est pas retrouvé de surrisque de méningiome parmi les patientes sous contraceptifs oraux, sous traitement hormonal substitutif ou sous petites doses d'acétate de cyprotérone. En revanche, ce risque était significativement élevé chez les patients masculins utilisant l'Androcur® le plus souvent à fortes doses [7]. Ainsi, une étude de cohorte rétrospective a conclu à une augmentation de l'incidence des méningiomes chez les patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone : le rapport des taux d'incidence ajusté

sur l'âge et le genre des patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone (ayant reçu au moins 1 dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 [8].

Plus récemment, plusieurs publications ont fait état de la régression de méningiomes à l'arrêt du traitement par acétate de cyprotérone pris au long cours par des patientes. Ainsi, Bernat *et al.* rapportent une série de 12 patients sous Androcur® au long cours (âge moyen 20,4 ans) présentant 1 ou plusieurs méningiomes. À l'arrêt de l'Androcur®, une diminution de volume significative des lésions cérébrales était observée [9]. De même, Botella *et al.* rapportent 2 cas de patientes sous Androcur® à petites doses au long cours chez lesquelles une réduction ou une stabilisation de la taille des méningiomes à l'arrêt du traitement hormonal était observée [10].

- Augmentation du risque thromboembolique : des études cliniques ont démontré que la monothérapie par Androcur® avait un effet minime sur les facteurs de la coagulation sanguine. En France, certaines équipes utilisent depuis de nombreuses années les molécules du groupe pregnanes (Luteran® ou Androcur® seuls) comme contraception chez des patientes à risque thrombotique du type maladie lupique ou syndrome des antiphospholipides (hors AMM). Les études sont peu nombreuses, mais le Luteran® ou l'Androcur® seuls n'augmenteraient vraisemblablement pas le risque de thrombose. Toutefois, lorsque l'Androcur® est associé à l'éthinylestradiol, on constate une augmentation de la capacité de coagulation. En effet, le progestatif de type pregnane démasque encore plus l'effet œstrogénique (donc prothrombotique) de l'éthinylestradiol [11]. Des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients traités par Androcur®, mais un rapport de causalité n'a pas été clairement établi. Le niveau de risque, aux doses utilisées chez les femmes, serait équivalent à celui

POINTS FORTS

- ➔ L'acétate de cyprotérone est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme non tumoral (idiopathique ou lié à un syndrome des ovaires polykystiques).
- ➔ L'acétate de cyprotérone n'a pas l'AMM dans le traitement de l'acné ou de l'alopécie androgénogénétique. Cependant, en cas d'acné sévère, il peut être proposé comme alternative à l'isotrétinoïne.
- ➔ L'acétate de cyprotérone est contre-indiqué au cours de la grossesse.
- ➔ L'existence ou des antécédents d'accident thromboembolique représentent une contre-indication à l'acétate de cyprotérone.
- ➔ Le lien entre acétate de cyprotérone et méningiome n'est pas élucidé. L'effet porterait plus sur la croissance tumorale que sur le déclenchement d'un méningiome.

des pilules de 3^e génération. Le risque d'accident thromboembolique veineux sous Androcur® augmente avec la dose d'œstrogènes, la durée du traitement et l'âge de la patiente [12]. Récemment, le premier cas d'hypertension artérielle pulmonaire post-embolie pulmonaire a été rapporté chez une patiente de 55 ans, fumeuse, traitée par Androcur® pendant 18 ans pour une acné sévère [13]. Dans le cas d'existence d'un facteur de risque vasculaire (obésité, insulino-résistance ou dyslipidémie), il est préférable d'associer l'Androcur® à un œstrogène naturel de type β -estradiol.

- Augmentation du risque d'ostéoporose : l'Androcur® 50 mg peut induire une déminéralisation osseuse, laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. L'œstrogénothérapie complémentaire est importante pour diminuer le risque osseux lié à l'hypo-estrogénie secondaire au puissant effet antigonadotrope.

Biologiquement, les effets suivants ont été rapportés sous Androcur® :

- Augmentation du cholestérol total et HDL-cholestérol : le rôle des œstrogènes

semble très prédominant car cette augmentation est observée essentiellement lors de l'association de l'Androcur® avec de l'éthinylestradiol.

- Discrète insulino-résistance transitoire, en particulier lors de l'utilisation d'éthinylestradiol.

- Augmentation des transaminases : des cas d'hépatite fulminante ont été décrits, mais uniquement sous fortes doses (200 mg/j) chez des patients masculins traités pour des cancers de la prostate [14]. Cependant, lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone associé à de l'éthinylestradiol, des hépatites cholestatiques ont été décrites, comparables à celles observées sous œstroprogestatifs. À ce jour, il n'a pas été mis en évidence de surrisque d'hépatocarcinome sous acétate de cyprotérone.

Ces effets secondaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Un traitement par Androcur® est contre-indiqué chez la femme enceinte, en raison du risque majeur de féminisation d'un fœtus masculin. Il est déconseillé en association avec le millepertuis. Les

patients qui prennent Androcur® en association avec des antidiabétiques, des anticonvulsivants ou l'oxcarbazépine doivent être étroitement surveillés.

Comment répondre aux inquiétudes des patientes ?

L'Androcur® est un médicament efficace, proposé en dermatologie à petites doses : 25 à 50 mg dans l'hirsutisme ou l'acné résistante aux autres thérapeutiques (hors AMM). On est loin des 200 mg proposés chez les hommes dans le cadre d'un traitement du cancer de la prostate.

Selon la Commission de la transparence de 2012, la prescription d'Androcur®, dans le cas d'un syndrome des ovaires polykystiques, comporte plus de bénéfices que de risques et peut avoir un effet positif sur l'hypertension artérielle, le taux de triglycérides élevé et le risque de diabète à moyen terme qu'implique ce syndrome.

Les effets secondaires étant dose-dépendants, ils sont donc peu fréquents aux doses utilisées en dermatologie.

Il convient de rechercher à l'interrogatoire :

- l'absence d'antécédents thromboemboliques personnels et familiaux (et de vérifier l'absence de contre-indication aux œstrogènes utilisés en association) ;
- un syndrome dépressif, des troubles de la libido et des céphalées ou migraines, en informant la patiente de leur survenue possible sous traitement ;
- la présence de céphalées au cours du traitement doit faire suspecter un méningiome, mais il est important de préciser que le lien entre progestatifs et méningiome n'est pas élucidé. L'effet de l'Androcur® porterait plus sur la croissance tumorale que sur l'induction d'un méningiome. Il n'est actuellement pas recommandé de détecter un méningiome silencieux éventuel avant la mise

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

en route du traitement. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas prescrire d'Androcur® sur des périodes trop longues.

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour s'assurer de l'absence de contre-indication. Il convient donc de :
– vérifier l'absence de grossesse par dosage de bêta-HCG plasmatique et mise en route au premier jour des règles ;
– vérifier l'absence d'altération de la fonction hépatique, mais les effets secondaires hépatiques sont observés à fortes doses (> 200 mg/j).

Un suivi clinique régulier est nécessaire.

Bibliographie

1. FAURE M, DRAPIER-FAURE E. Les traitements hormonaux. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130:142-147.
2. BEYLOT C, DOUTRE MS, BEYLOT-BARRY M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology*, 1998;196:148-152.
3. STEWART ME, GREENWOOD R, CUNLIFFE WJ *et al*. Effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment on the proportions of linoleic and sebaleic acids in various skin surface lipid classes. *Arch Dermatol Res*, 1986;278:481-485.
4. ZOUBOULIS CC, RABE T. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010;8:S60-74.
5. BETTOLI V, ZAULI S, VIRGILI A. Is hormonal treatment still an option in acne today ? *Br J Dermatol*, 2015;172:37-46.
6. CUSTER B, LONGSTRETH WT JR, PHILLIPS LE *et al*. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women : a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2006;6:152.
7. CEA-SORIANO L, BLENK T, WALLANDER MA *et al*. Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol*, 2012;36:198-205.
8. GIL M, OLIVA B, TIMONER J *et al*. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population : evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
9. BERNAT AL, OYAMA K, HAMDI S *et al*. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir*, 2015;157:1741-1746.
10. BOTELLA C, COLL G, LEMAIRE JJ *et al*. Intracranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal. *Neurochirurgie*, 2015;61:339-342.
11. GOMPEL A. Contraception et impact vasculaire. *Médecine de la reproduction*, 2005;7:63-68.
12. VAN HYLCKAMA Vlieg A, HELMERHORST FM, VANDENBROUCKE JP *et al*. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009;339:b2921.
13. MONTANI D, BERTOLETTI L, CHAUMAIS MC *et al*. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicating long-term cyproterone acetate therapy. *Eur Respir Rev*, 2014;23:260-263.
14. KIM JH, YOO BW, YANG WJ. Hepatic failure induced by cyproterone acetate: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J*, 2014;8:e458-461.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.