

MISES AU POINT INTERACTIVES

Polémique autour de Diane 35 : actualités sur la contraception de la femme acnéique



→ J. MARTINELLI,
E. DRAPIER-FAURE,
M. FAURE

Dermatologie, Pavillon R,
Hôpital Édouard-Herriot, LYON.
Médecine Lyon Est,
Université Claude-Bernard, LYON 1

Certes, la principale – et meilleure – indication d’une contraception hormonale en cas d’acné est le désir et/ou le besoin (prise d’isotrétinoïne par exemple) d’une contraception chez la femme ou l’adolescente acnéique, en l’absence de contre-indication aux estroprogestatifs (OP). Les autres indications sont représentées par certaines situations où la contraception peut être considérée comme une prise en charge nécessaire et/ou utile de l’acné du fait des propriétés antiandrogéniques de l’OP [1, 2].

Il s’agit en général de “pilules”, c’est-à-dire de contraception hormonales orales estroprogestatives. Leur effi-

cacité contraceptive repose sur l’effet antigonadotrope du progestatif (Pg). Or, les progestatifs de synthèse de ces OP, dérivés de synthèse de la testostérone, sont androgéniques. Les effets androgéniques ne sont qu’en partie compensés par l’action de l’œstrogène (en général l’éthinylestradiol) associé. C’est pour diminuer les effets androgéniques de ces pilules (acné, chute de cheveux, pilosité) qu’au fil du temps différents progestatifs dérivés de la testostérone ont été synthétisés et peu à peu commercialisés sous forme d’OP. Ils ont ainsi été classés en progestatifs de 1^{re}, 2^e et 3^e générations pour des raisons historiques (et de marketing). Les progestatifs dits de 4^e génération correspondent, quant à eux, à un ensemble disparate de molécules dérivées de noyaux différents de celui de la testostérone. Cela pour schématiser la classification de ces molécules en Pg de 1^{re}, 2^e, 3^e et 4^e générations. Par ailleurs, les sorties progressives ces dernières décennies

de ces OP “de générations successives” avaient pour but de pouvoir mettre sur le marché des associations OP comportant un risque thrombotique de moins en moins important, en fonction de la nature du Pg entrant dans la constitution de l’OP [3-6].

Quelles acnés peuvent bénéficier d’une “pilule” ?

Il est manifeste que des **acnés relativement modérées** peuvent être améliorées par des associations OP dites antiandrogéniques. Les rares études obéissant aux règles de “l’evidence-based medicine” et qui montrent l’OP capable d’un effet bénéfique dans l’acné correspondent en général à des associations EE et Pg de 3^e ou 4^e génération [7-14]. En revanche, il n’existe aucune étude suggérant qu’une association OP peut être considérée comme un antiacnéique efficace dans les acnés plus sévères.

QCM 1 : une réponse exacte

Mme A., 27 ans, sous association 3G EE + désogestrel (Varnoline) depuis un an, présente une acné inflammatoire modérée du bas du visage. Elle utilise, par ailleurs, le soir du BPO topique. Que lui conseiller en première intention ?

- | | |
|--|--|
| 1. La prise d’isotrétinoïne. | |
| 2. Le remplacement de sa pilule par Leeloo (EE + lévonorgestrel, 2G). | |
| 3. L’adjonction de 25 mg par jour de CPA (acétate de cyprotérone). | |
| 4. Le remplacement de sa pilule par un OP dit 4G (EE + drospirénone, Jasmine par exemple). | |
| 5. Le remplacement de sa pilule par Diane 35 (EE + CPA, 4G). | |

Il est en effet illusoire de penser prendre en charge correctement des **acnés sévères ou graves** par une contraception hormonale soi-disant adaptée. L'expérience pratique montre que chez l'adolescente une contraception OP ne peut être comparée en termes d'efficacité antiacnéique, à un traitement systémique par cures, par exemple de cyclines ou d'isotrétinoïne. Par ailleurs, il n'existe aucune étude comparant à court ou moyen terme les effets sur l'acné d'un traitement antiacnéique "classique", non hormonal et d'un OP. Il est ainsi difficile de considérer une association OP, même "antiandrogénique", comme un véritable médicament antiacnéique.

Dans ces conditions, on peut envisager de proposer un OP adapté à **une adolescente acnéique**, atteinte d'acné banale – de la face ou de la face et du tronc, mais discrète quoique et surtout persistante – soit en monothérapie, soit en association avec un traitement topique adapté (rétinoïde et/ou peroxyde de benzoyle).

De même, en cas d'acné de sévérité comparable, mais dite **tardive car après 20 ans**, en traitement continu, chez des femmes considérées comme "à tendance acnéique" du fait de leur hyperandrogénisme, et bien sûr qu'il y ait ou non des stigmates (biologiques) d'hyperandrogénie.

Il est cependant vain de penser pouvoir prendre en charge des acnés importantes, graves, sévères par une contraception qui serait adaptée. La mise sous antiandrogènes (CPA 50 mg ou spironolactone à des doses de 100 ou 150 mg par jour) est une alternative aux autres traitements systémiques, en particulier à la prise d'isotrétinoïne, surtout en cas d'acnés tardives, de nécessité de traitement d'entretien, ou de traitement continu si l'on veut éviter les rechutes à l'arrêt d'une cure de traitement non hormonal. Par ailleurs, la prise d'isotrétinoïne nécessite chez la femme une

contraception légale et efficace, non seulement pendant toute la durée de la prise d'isotrétinoïne mais également avant le début et après la fin de la cure. La prise de CPA associé à une contraception OP adaptée en cas d'acné féminine importante peut en fait être considérée comme une prise en charge de l'acné plus logique que l'association "obligatoire" isotrétinoïne-contraception, et tout aussi efficace, même s'il n'existe en fait aucune étude comparative de ces deux possibilités [1, 2].

Quel contraceptif et comment ?

L'existence d'une acné doit, en cas de besoin ou de désir de contraception hormonale, écarter les contraceptions progestatives (du fait du caractère androgénique du progestatif) orales ou non (Nexplanon, Mirena) et *a priori* les OP contenant un progestatif dit androgénique (la plupart des P dits de 1^{re}, 2^e ou de 3^e génération) [1, 2].

L'existence d'une acné sous ce type de contraception doit avant tout faire modifier la nature de la contraception hormonale et, si possible, suggérer le recours à une contraception OP adaptée, c'est-à-dire "antiacnéique" (effets montrés *in vivo*) et "antiandrogénique"

(en termes d'activité antiandrogénique du progestatif).

En pratique et dans ces conditions, les associations OP dites antiacnéiques et antiandrogéniques à base de drospirénone (Jasmine, Jasminelle, Yaz, Yaz continu) et l'association triphasique à base de norgestimate (Triafermi, Tricilest) paraissent représenter les OP de choix chez la femme acnéique.

Par ailleurs, l'utilisation des OP en cas d'acné obéit bien sûr aux règles générales de l'utilisation des OP et des contre-indications aux estrogènes (EE et E2).

Une attention particulière doit, à ce sujet, concerner le risque thrombotique sous OP. C'est ce **risque thromboembolique veineux (TEV)** induit par les OP qui a "enflammé le monde médiatico-politique français entre l'automne 2012 et le printemps 2013" [15]. Le surrisque de TEV avec des OP de 3-4^e génération indiqué par des études relativement anciennes (reprises dans la méta-analyse de Lidegaard *et al.* [16] est une notion très critiquable et très critiquée, d'autant plus que l'ancienneté de la contraception n'était pas prise en compte (le risque de TEV concerne essentiellement les 6 premiers mois de celle-ci). Une méta-analyse plus récente [17] ne confirme pas le surrisque de TEV sous OP de

QCM 2 : une réponse exacte

MB. a 18 ans, est acnéique : acné mixte du visage et du tronc, dite modérée, sans traitement mais qui fut traitée les 5 dernières années par différents topiques et par cures de cyclines. L'intensité de son acné ne justifie ni reprise des cyclines ni mise sous isotrétinoïne. On lui conseille comme prise en charge de son acné le recours à un topique adapté (adapalène + BPO) et une contraception hormonale adaptée. Laquelle de ces associations (Ass) ?

1. Ass EE + drospirénone, 4G (Jasmine, Jasminelle, Yaz ou Yaz continu).
2. Ass EE + CPA (a. de cyprotérone) 4G (p. ex. Diane 35).
3. Ass EE 20 + LNG (lévonorgestrel) 100, 2G (Leeloo p. ex.).
4. Ass EE 30 + LNG 130, 2G (Minidril p. ex.).
5. Ass triphasique EE + norgestimate, 3G (Triafermi, Tricilest p. ex.).

MISES AU POINT INTERACTIVES

3-4^e génération. Enfin, une dernière méta-analyse confirme ce surrisque mais pour des niveaux de risque très faibles; elle souligne le rôle de la dose d'EE qui, lorsqu'elle est prise en compte, annihile les différences suivant la génération du progestatif [18]. Pour conclure (à l'heure actuelle), le surrisque de TEV sous pilules de 3-4^e génération *versus* 2^e génération n'est pas prouvé car les risques relatifs trouvés dans ces études de fiabilité discutables et non homogènes sont trop faibles et les écart-types de ce risque se chevauchent [15].

De plus, le groupe des 3-4^e générations n'est pas homogène. Le comité de pharmacovigilance européen, le 11 octobre 2013, insiste sur le risque faible de TEV sous OP. Ce risque fait partie des avantages des OP, du fait de risque bien supérieur en cas de grossesse, au cours du *post-partum* en particulier [19]. D'après Jamin, aucun choix de première intention suivant le type d'OP n'est proposé. Le classement des OP selon la génération du progestatif est d'ailleurs obsolète. Mieux vaut une classification selon les risques de thromboses observés dans les différentes études, risques très variables d'un Pg à l'autre, indépendamment de toute classification selon la génération du Pg, et même risques encore non évalués pour certains OP [15]. Le rapport bénéfice/risque des OP reste cependant positif quel que soit le progestatif, et le texte de ce comité ne suggère aucun changement de contraception chez une femme satisfaite de l'OP utilisé.

Un cas particulier est représenté cependant par la mise sous OP d'une femme acnéique du fait de son acné. Les recommandations des sociétés savantes de gynécologie françaises sont fondées sur le surrisque de TEV selon la génération progestatif, qui est en fait net au cours des 6 premiers mois d'utilisation: recours plutôt à un OP dit de 2^e génération, androgénique. Il se trouve que l'association lévonorgestrel (LNG), Pg de 2^e génération, 100 µg + EE 20 µg a

QCM 3 : Une réponse exacte	
Début 2014 donc, Diane 35 est à nouveau autorisée en France avec modifications des mentions légales et peut donc être conseillée:	
1. En cas d'acné féminine discrète en l'absence de contre-indication aux estrogènes.	
2. En cas de besoin de contraception chez une femme acnéique.	
3. En cas d'acné persistant sous contraception de 4 ^e génération.	
4. En cas d'acné sévère en association avec Androcur (CPA 50 mg).	
5. Dans aucune de ces situations en fait.	

fait l'objet de deux publications suggérant un rôle favorable dans l'acné [9, 10]. C'est donc cette association (Leeloo Ge, Lovavulo) qui est à conseiller au moins pour les 6 premiers mois en cas de mise sous OP d'une adolescente acnéique. Si aucun effet favorable n'est observé après 6 mois, le recours à un OP antiandrogénique est alors proposé.

Le cas particulier de l'association EE + CPA 2 mg

L'orage médiatique de l'hiver 2012-2013 et l'application politique du principe de précaution ont conduit au printemps 2013 au retrait de Diane 35 du marché français. En fait, cette association ne méritait ni cette indignité ni l'excès d'honneur d'être légalement considérée comme un antiacnéique.

Certes, le CPA reste le progestatif antiandrogénique de référence. Les associations Diane 50 puis Diane 35 ont en leurs temps obtenu une AMM comme antiacnéiques. Aucune AMM en contraception n'a jamais été demandée en ce qui les concernait. L'AMM dans le traitement de l'acné a été obtenue sur des critères (études ouvertes, non contrôlées...) qui ne permettraient pas actuellement leur introduction sur le marché dans le traitement de l'acné. En revanche, ces produits qui n'ont pas d'AMM en contraception sont parfaitement antigonadotropes

et contraceptifs. L'utilisation jusqu'en 2013 de Diane 35 comme contraceptif était le fait de femmes acnéiques ayant, du fait de l'acné, pris Diane 35 et du fait des propriétés contraceptives de cet OP étant restées sous cet OP une fois l'acné jugulée, ce qui est parfaitement logique en cas de besoin de contraception et de tolérance du produit. L'absence d'acné chez les utilisatrices de Diane 35, reproché aux prescripteurs, était simplement le reflet de l'efficacité de l'OP chez des femmes "à tendance acnéique". Le retrait imposé en France en mars 2013, alors qu'aucune mesure n'a concerné les autres OP de 3-4^e génération, ne pouvait correspondre qu'à une parfaite hypocrisie du législateur [20], le produit n'étant pas plus "dangereux" en termes de TEV que les autres associations [21].

Cette attitude purement française a été condamnée au plan européen. La France, ne pouvant s'opposer à la libre circulation des marchandises autorisées sur son territoire, a été contrainte d'accepter la reprise de la mise sur le marché de Diane 35 et de ses génériques en 2014. Les recommandations nouvelles (*Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes... chez les femmes en âge de procréer... uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques*) sont un non-sens qui traduit une parfaite méconnaissance de la prise en charge pratique de

l'acné. En effet, ces précisions autorisent d'une part cet OP dans la prise en charge de seconde intention de toutes les acnés (*acné modérée... liée à une sensibilité aux androgènes*), puisqu'elles le sont toutes...; d'autre part, le texte souligne que cet OP est à conseiller en seconde intention en cas d'acné sévère; or, aucun OP n'est en fait capable de traiter avec efficacité ce type d'acné.

En fait, la mise sur le marché depuis environ une bonne quinzaine d'années d'associations OP dites antiandrogéniques – ayant bien sûr une AMM en contraception, efficaces en cas d'acné féminine, pour lesquelles aucune étude comparative n'a montré d'effet inférieur à Diane 35 – a rendu parfaitement obsolète le recours à Diane 35 en cas d'acné et/ou en cas de contraception des femmes dites à tendance acnéique [1, 2].

Plus rien ne vient actuellement justifier la prescription de Diane 35 ou d'un de ses génériques.

Réponses aux QCM	
QCM 1	4
QCM 2	3
QCM 3	5

Bibliographie

1. FAURE M. Traitements hormonaux. In: Acné: données nouvelles et prise en charge. J. Revuz et coll. Éd: Springer-Verlag-France, Paris, 2010, p.193-201.
2. DRAPIER-FAURE E, FAURE M. Quel est la place des traitements hormonaux dans l'acné? *Ann Dermatol Vénéréol*, 2001;128:S19-S24.

3. JAMIN C. Comment classer les contraceptifs hormonaux? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*, 2012;41:103-104.
4. SITRUK-WARE R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*, 2004;47:277-283.
5. DARNEY PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med*, 1995;98:104S-110S.
6. RAUDRANT D, RABE T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*, 2003;63: 563-592.
7. LUCKY AW, HENDERSON TA, OLSON WH *et al*. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1997;37:746-754.
8. REDMOND GP, OLSON WH, LIPPMAN JS *et al*. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1997;89:615-622.
9. THIBOUTOT D, ARCHER DF, LEMAY A *et al*. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril*, 2001;76: 461-468.
10. LEYDEN J, SHALITA A, HORDINSKY M *et al*. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:399-409.
11. PALOMBO-KINNE E, SCHELLSCHMIDT I, SCHUMACHER U *et al*. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*, 2009;79:282-289.
12. PLEWIG G, CUNLIFFE WJ, BINDER N *et al*. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*, 2009;80:25-33.
13. KOLTUN W, LUCKY AW, THIBOUTOT D *et al*. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception*, 2008;77:249-256.
14. MALONEY JM, DIETZE P, WATSON D *et al*. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008;112:773-781.
15. JAMIN CG. "Tout ça pour ça" (C. Lelouch) ou encore : "Beaucoup de bruit pour rien" (W. Shakespeare). *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:679-680.
16. LIDEGAARD Ø, MILSOM I, GEIRSSON RT *et al*. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012;91:769-778.
17. PERAGALLO URRUTIA R, COEYTAUX RR, McBROOM AJ *et al*. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2013;122:380-389.
18. STEGEMAN BH, DE BASTOS M, ROSENDAAL FR *et al*. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Brit Med J*, 2013;347:f5298.
19. CHRISTIN-MAITRE S. Saviez-vous que la contraception était susceptible de sauver la vie de certaines femmes? *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:213-214.
20. REVUZ J. L'hypocrisie de Diane®. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2013;140:249-250.
21. DEBARRE JM. Suspension de Diane35® et de ses génériques : une sur-réaction de l'ANSM non fondée au vu des connaissances médicales avérées ou acquises. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2013;140:474-478.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.