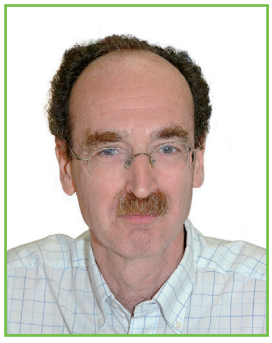
Thérapeutique

Androcur : quels risques ?

RÉSUMÉ : L'acétate de cyprotérone (Androcur) est un progestatif à forte activité antiandrogène. Ses indications AMM sont les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.
Chez l'homme, c'est un traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate. Il est également indiqué pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.
Ses effets secondaires classiques sont bien connus, notamment le risque thromboembolique. Récemment, l'attention a été attirée sur le risque de méningiome sous cette molécule. Des recommandations ont été adressées aux prescripteurs par l'ANSM pour limiter les risques dans les indications de l'AMM. La prescription hors AMM est par contre à proscrire.



B. GUILLOT
Département de Dermatologie,
CHU de Montpellier.

L'Androcur (et ses génériques) est un progestatif, l'acétate de cyprotérone, qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis de nombreuses années dans plusieurs indications.

Chez la femme, il est indiqué dans les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. C'est un traitement de première intention. Il est prescrit initialement à la dose de 50 mg/j du 1er au 20e jour du cycle associé à de l'éthinylestradiol. La dose d'entretien habituellement proposée est de 25 à 50 mg/j les 20 premiers jours du cycle, toujours associée à l'éthinylestradiol.

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone est un traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate (200 à 300 mg/j). Il est également indiqué à la dose de 100 mg/j pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. Il est également prescrit hors AMM, notamment en dermatologie dans le traitement de l'acné et des alopécies androgénétiques ou alopécies féminines diffuses.

L'attention des prescripteurs a été attirée il y a déjà quelques années sur le risque de développement de méningiome sous acétate de cyprotérone et une étude de type exposé/non exposé toute récente vient de confirmer ce risque de manière claire. À cette occasion, il est apparu intéressant de faire le point sur les effets secondaires de cette molécule et de discuter du rapport bénéfice/risque dans son indication AMM chez la femme mais aussi lors de son usage hors AMM.

Les risques "classiques" de l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone, de par son activité progestative et antiandrogène, est responsable de nombreux effets secondaires plus ou moins acceptables pour les patientes. Ces troubles peuvent

apparaître précocement et ne sont pas liés à la dose ni à la durée du traitement. Il peut s'agir de troubles gynécologiques comme des modifications des règles (règles irrégulières, *spotting*), d'une sensation de tension mammaire, de modifications de la libido mais aussi de troubles systémiques tels que des céphalées, des variations de poids ou des troubles de l'humeur (syndrome dépressif, agitation).

Lors d'une utilisation prolongée et à forte dose, notamment lors du traitement du cancer de la prostate, l'acétate de cyprotérone peut induire des effets systémiques sérieux. Ainsi, une ostéopénie induite, liée à l'activité antiandrogénique, peut-elle s'observer lors des traitements de longue durée et à forte dose. Il en est de même de la toxicité hépatique. Il peut s'agir d'hépatites toxiques [1], plus rarement de tumeurs hépatiques bénignes, voire exceptionnellement de tumeurs hépatiques malignes [2].

Les risques thromboemboliques

Ils ont été étudiés essentiellement dans le cadre de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone à faible dose (2 mg) en association à l'éthinylestradiol 25 µg. Une étude danoise publiée en 2012 [3] portant sur une cohorte de femmes suivies de 2001 à 2009 a montré que les femmes sous association éthinylestradiol 25 µg et acétate de cyprotérone 2 mg (Diane 35) avaient un risque d'événement thromboembolique veineux (ETV) multiplié par 4 par rapport aux femmes ne prenant aucun contraceptif oral. Le risque d'ETV est de 3,7 dans le groupe témoin alors qu'il est de 9 dans le groupe recevant de l'acétate de cyprotérone. Le risque relatif ajusté est de 4,10 (IC 95 % : 3,37-4,99).

Les données de pharmacovigilance françaises sur la période 1985 à 2015 font état de 347 cas d'ETV liés à la prise de Diane 35. Il s'agissait de 175 cas d'embolie pulmonaire, de 146 cas de thrombose veineuse profonde (pouvant toucher les territoires cérébral, rétinien, cave, mésentérique, iliaque ou poplité), 17 cas de thromboses veineuses superficielles et 9 cas de thromboses artérielles ou mixtes [4].

Les risques de méningiome

Les méningiomes sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales de l'adulte. L'incidence générale est de l'ordre de 8/100 000 personnes-années. Cependant, l'incidence augmente avec l'âge. Ils concernent préférentiellement les femmes avec un sex-ratio de 2/1. Les facteurs de risque les plus connus sont les radiations ionisantes et les facteurs hormonaux dont les hormones sexuelles féminines exogènes, en particulier les progestatifs.

La première description de méningiomes sous acétate de cyprotérone a été publiée en 2007 à propos d'une patiente transsexuelle traitée par éthinylestradiol et acétate de cyprotérone à forte dose [5]. Depuis, plusieurs petites séries de cas sont venues confirmer cette information et ont notamment attiré l'attention sur la régression possible du méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone [6].

Des études épidémiologiques sont venues préciser l'importance de cette association et ses principales caractéristiques :

>>> Une étude de cohorte rétrospective espagnole [7] comparant l'incidence des méningiomes chez les patientes utilisant de fortes doses d'acétate de cyprotérone *versus* celles qui n'en utilisent pas montre une augmentation du risque de 11,4 (IC 95 % : 4,3-30,8) chez les utilisatrices de fortes doses d'acétate de cyprotérone.

>>> Une seconde étude de cohorte rétrospective financée par le laboratoire qui commercialise la molécule a été réalisée en 2012 en Grande-Bretagne [8]. Selon cette étude, il n'y aurait pas de surrisque de méningiome sous acétate de cyprotérone chez les femmes mais seulement chez les hommes traités brièvement par forte dose pour cancer de la prostate. Cette étude présente plusieurs biais, notamment dans la sélection des groupes et des patients exposés ainsi que dans le mode de financement de l'étude.

>>> Une étude récente a été menée par l'Assurance Maladie en France à partir des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) et du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie) [9]. Il s'agissait d'une étude de cohorte de type exposé/non exposé qui s'est déroulée du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2014. Au total, 411 163 patientes ont reçu au moins une dose d'acétate de cyprotérone pendant la période. Après ajustement sur les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude, l'analyse a porté sur 139 222 femmes ayant reçu plus de 3 000 mg d'acétate de cyprotérone en 6 mois comparées à 114 555 qui avaient reçu moins de 3 000 mg en 6 mois. Après ajustement sur l'âge, le risque relatif de méningiome dans la population recevant plus de 3 000 mg d'acétate de cyprotérone est de 6,8 (IC 95 % : 4,1-11,3). Chez les patientes ayant reçu plus de 60 000 mg d'acétate de cyprotérone, le risque relatif est de 22 (IC 95 % : 11,0-43,9). Cette étude portant sur un nombre très important de personnes/années (290 000 P/A) démontre de façon très claire le lien entre prise d'acétate de cyprotérone et méningiome. Le risque est d'autant plus important que la dose totale d'acétate de cyprotérone reçue par les patientes est élevée.

Ces études ont permis de mieux caractériser les méningiomes sous acétate de cyprotérone. Il peut s'agir de l'aggravation d'un méningiome connu ou, plus fréquemment, de l'apparition *de novo*. Il s'agit alors souvent de formes multiples, touchant la base du crâne. La régression après l'arrêt du traitement n'est pas exceptionnelle.

Thérapeutique

Quelles alternatives ?

Si l'utilisation de l'acétate de cyprotérone dans ses indications AMM garde un rapport bénéfice/risque favorable, il n'en est pas de même dans les indications hors AMM, notamment dermatologiques, et en particulier dans l'acné et l'alopécie androgénétique ou alopécie féminine diffuse. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), dans une lettre d'information datant d'octobre 2018, rappelle que "*les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire*" [10].

Le Centre de Preuves en Dermatologie [11] a fait une revue systématique de la littérature sur la place de l'Androcur dans l'alopécie féminine diffuse qui montre que les deux études randomisées réalisées n'ont pas permis de montrer de supériorité de l'Androcur par rapport au placebo en première intention et qu'il n'y a aucune donnée en seconde ligne. Il conclut que les données disponibles ne plaident pas en faveur de l'utilisation d'Androcur en première ou seconde ligne dans l'alopécie féminine diffuse.

Dans ces conditions, il est légitime de rechercher des alternatives thérapeutiques dans ces situations cliniques à fort retentissement psycho-social.

Concernant l'acné, la spironolactone est largement utilisée, notamment aux États-Unis. Il existe peu d'études de fort niveau de preuve de son efficacité. Dans une étude rétrospective récente, l'équipe de Nantes [12] a publié de bons résultats dans l'acné résistante de la femme de plus de 20 ans. Dans cette étude, 70 patientes prenaient une dose quotidienne inférieure à 150 mg de spironolactone. À 6 mois, 71 % des femmes obtenaient une rémission de leur acné.

Une revue Cochrane datant de 2009 [13] rapporte les résultats de 2 études comparant 100 mg/j de spironolactone *versus* placebo prescrit dans l'acné ou l'hirsutisme. Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet dans l'acné.

Une revue systématique plus récente portant sur le traitement de l'acné par spironolactone [14] donne les résultats de 10 essais contrôlés et 21 séries de cas. Les études ont un risque élevé de biais. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'études de bonne qualité mais :
– qu'il existe des preuves d'une supériorité de la spironolactone à dose supérieure ou égale à 200 m/j *versus* placebo dans le contrôle des lésions inflammatoires ;
– qu'il n'existe pas de preuve d'une supériorité de la spironolactone à dose inférieure à 200 mg/j par rapport au placebo.

Dans l'alopécie féminine diffuse, la revue Cochrane [13] conclut que les études retenues sont en faveur d'une diminution de la pilosité sous spironolactone à 100 mg/j.

Dans les hyperpilosités non majeures qui ne rentrent pas dans l'indication de l'AMM, l'alternative la plus couramment utilisée reste l'usage du laser, notamment Nd:YAG ou laser diode. Cette approche thérapeutique recommandée par des *guidelines* européennes [15] est malheureusement freinée par l'absence de prise en charge financière des patients pour cette pathologie qui, même si elle n'est pas majeure ou associée à une endocrinopathie, n'en reste pas moins affichante.

L'utilisation d'éflornithine utilisée seule en applications locales peut apporter un résultat modeste [16]. Dans un essai randomisé, ce produit semble pouvoir consolider le résultat obtenu par photoépilation [17].

En pratique

Les recommandations de l'ANSM doivent être suivies avec attention compte tenu de la gravité des effets secondaires potentiels de l'acétate de cyprotérone à forte dose, notamment le risque de méningiome. Il convient donc de ne plus prescrire l'Androcur dans les indications hors AMM, notamment l'acné ou l'alopécie féminine diffuse, d'autant que la preuve d'efficacité n'est pas apportée. Le rapport bénéfice/risque devient donc clairement défavorable. Ces recommandations ne concernent pas le traitement de l'acné par très faibles doses d'acétate de cyprotérone telles qu'utilisées dans Diane 35.

POINTS **FORTS**

- Androcur ne doit plus être utilisé en dehors de l'AMM en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, notamment au cours de l'acné ou de l'alopécie féminine diffuse.
- Le risque de méningiome sous Androcur est multiplié par 7 chez les patientes traitées plus de 6 mois à la dose de 50 mg/j sur un cycle et par 20 au-delà de 5 ans.
- La prescription d'Androcur dans le cadre de l'AMM doit être précédée de la réalisation d'une IRM à la recherche d'un méningiome.
- Les alternatives à l'Androcur dans les indications hors AMM ont actuellement un niveau de preuve faible : il s'agit notamment de la spironolactone dont la dose optimale n'est pas déterminée actuellement afin d'obtenir le meilleur rapport efficacité/tolérance.

Dans les indications de l'AMM, la prescription d'Androcur reste légitime sous réserve du respect des RCP du produit revues en 2011, notamment la pratique d'une IRM avant toute mise en route d'un traitement par Androcur et la contre-indication formelle de ce traitement chez les patientes présentant un méningiome. Les précautions rappelées par l'ANSM dans sa lettre aux professionnels de santé [10] doivent être respectées, à savoir :
– la prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
– la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée ;
– les utilisations prolongées et à forte dose sont à proscrire (effet dose cumulé avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la dose de 50 mg/j sur un cycle).

La réalisation d'une IRM préthérapeutique est indispensable. Cet examen sera renouvelé à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

En cas de découverte d'un méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement et un avis chirurgical demandé. Devant la régression possible après arrêt de l'Androcur, une attitude conservatrice et une surveillance peuvent parfois être proposées.

Devant le faible niveau de preuve des alternatives, il semble urgent de promouvoir des essais thérapeutiques de bonne qualité pour pouvoir proposer aux malades des traitements au rapport bénéfice/risque favorable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bessone F, Lucena MI, Roma MG *et al.* Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroide-responsive hepatitis: report of 22 cases. *Liver Int*, 2016;36:302-310.
2. Thole Z, Manso G, Salgueiro E *et al.* Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int*, 2004;73:289-295.
3. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW *et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ,* 2011;343:d6423.
4. http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/Documents-visant-a-minimiser-le-risque-thrombolique
5. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*, 2007;357:2411-2412.
6. Cebula H, Pham TQ, Boyer P *et al.* Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir*, 2010;152:1955-1956.
7. 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 study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
8. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA *et al.* Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol*, 2012;36:198-205.
9. Weill A, Cadier B, Mezzarobba M *et al.* Acétate de cyprotérone et méningiome. 35e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie – Nancy, le 13 septembre 2018.
10. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-generique
11. Pham AD, Guillot B, Beylot-Barry M *et al.* Place de l'Androcur dans le traitement de l'alopécie diffuse féminine. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:311-312.
12. Isvy-Joubert A, Nguyen JM, Gaultier A *et al.* Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*, 2017;27:393-398.
13. Brown J, Farquhar C, Lee O *et al.* Spironolactone *versus* placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;15:CD000194.
14. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H *et al.* Oral spironolactone for acne vulgaris in adult female: a hybrid systematic review. *Am J Clin Pathol*, 2017;18:169-191.
15. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ *et al.* Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical ractice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:1233-1257.
16. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol*, 2001;2:197-201.
17. Vissing AC, Taudorf EH, Haak CS *et al.* Adjuvant eflornithine to maintain IPL-induced hair reduction in women with facial hirsutism: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:314-319.

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