

CHANGEMENTS DIVERS

Diane° 35 remplace Diane°

La diminution du dosage en éthinyloestradiol est de nature à améliorer la tolérance. Les indications sont aussi révisées à la baisse et se limitent désormais au traitement de l'acné. La place de ce médicament dans cette affection demeure cependant controversée et imprécise.

En 1982, nous avons présenté Diane° (1), association d'éthinyloestradiol (50 µg) et d'un progestatif doté d'un effet antiandrogène, l'acétate de cyprotérone (2 mg), mis sur le marché par les laboratoires Schering avec les indications suivantes : "Traitement des manifestations importantes d'androgénisation chez la femme : séborrhée, acné, hirsutisme" (2).

Le cru 1988 de Diane° (qui s'appelle désormais Diane° 35, voir tableau page 234) est doublement allégé : le contenu en éthinyloestradiol a été diminué, il est maintenant de 35µg, et par ailleurs Diane° 35 a perdu deux des trois indications de Diane°. L'indication officielle de Diane° 35 est libellée ainsi : "Traitement de l'acné chez la femme : l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement".

La première diminution est sans nul doute la réponse des laboratoires Schering aux critiques qui faisaient état pour Diane° d'un climat estrogénique trop marqué, responsable d'effets indésirables fréquents tels des mastodynies. Mais pourquoi avoir attendu six ans ?

La limitation des indications correspond à une réévaluation à la baisse de la place de ce médicament en thérapeutique.

Un dossier clinique encore limité

S'agissant des études cliniques rigoureuses (comparatives et randomisées en double-aveugle), Diane° 35 arrive sur le marché avec un dossier un peu plus étoffé que Diane° (3).

Une étude a comparé Diane° et Diane° 35, et a conclu à l'absence de différence d'efficacité thérapeutique sur l'acné entre les deux traitements (4) ; ce qui, en toute rigueur, ne permet pas de conclure que Diane° 35 est efficace, car l'efficacité thérapeutique de Diane° était insuffisamment évaluée.

Une autre étude a comparé Diane°, Diane° 35 et l'association éthinyloestradiol (30µg) + levonorgestrel (150µg) (Minidril°) et a inclus 133 femmes (5). Au bout de 6 mois de traitement, la diminution du nombre des lésions d'acné a été de 70 % dans les groupes traités par Diane° et Diane° 35 et de 35% dans le groupe traité par contraceptif estroprogestatif.

Si cette étude est en faveur de l'efficacité de Diane° 35 (une efficacité modérée mais supérieure à celle d'un contraceptif estroprogestatif), il ne faut néanmoins pas perdre de vue qu'une seule étude n'est pas suffisante pour conclure. Rien ne

prouve qu'un autre type de contraceptif estroprogestatif ne puisse pas faire aussi bien que Diane° 35.

Au cours de ces études cliniques, il n'a été noté aucune grossesse avec Diane° 35 ; ce nouveau dosage paraît conserver une efficacité contraceptive. Trois études hormonales (portant sur des petits effectifs (6, 12 et 13 patientes) n'ont pas détecté de pic plasmatique de gonadotrophines ni d'élévation de la progestérone plasmatique, ce qui indique la suppression de l'ovulation chez ces femmes (6).

Il faut néanmoins garder en mémoire que, plus qu'avec l'ancienne formule de Diane°, l'oubli d'une prise ou la prise simultanée d'un inducteur enzymatique (*rifampicine, phénobarbital*) comporte un risque de perte de l'efficacité contraceptive de Diane° 35 et qu'en cas de grossesse ignorée l'acétate de cyprotérone est tératogène (risque de féminisation du fœtus mâle).

Une tolérance améliorée mais loin d'être parfaite

Les tolérances respectives de Diane° et de Diane° 35 peuvent être appréciées à partir de la seule étude Diane° versus Diane° 35, car l'étude référencée en (5) ne comporte pas de données précises sur ce plan.

L'amélioration de la tolérance notée avec Diane° 35 porte sur trois symptômes (pour lesquels la différence de fréquence est statistiquement significative) : la fréquence des mastodynies est de 20% avec Diane° 35 (ce qui est encore beaucoup) et de 28 % avec Diane°. On note aussi une amélioration pour les vomissements (0,5 % versus 3%) et les prises de poids supérieures à 2 kgs (13 % versus 21%).

Au total, à la lumière de ces études et par rapport à l'ancienne formulation de Diane°, Diane° 35 semble être (un peu) mieux tolérée avec une efficacité apparemment du même ordre. Mais ce (petit) bénéfice ne doit pas faire perdre de vue les interrogations suscitées par Diane° et auxquelles Diane° 35 ne répond pas.

Un mode de traitement de l'acné discuté

Plusieurs auteurs (7) ont vivement critiqué la dose d'acétate de cyprotérone retenue pour Diane° (2 mg), estimant que cette dose était trop faible (8) pour exercer un réel effet anti-androgène. Il ont souligné que "la diminution de sécrétion sébacée notée avec Diane° n'est pas supérieure à celle observée avec les estroprogestatifs et serait due à la fraction estrogénique de l'association" (9). Ce débat ne paraît pas clos et nous n'avons pas lu dans le dossier de Diane° 35 d'arguments justifiant le choix, pour la nouvelle spécialité, d'une dose identique d'acétate de cyprotérone à l'ancienne formulation. La deuxième discussion porte sur la place de Diane° 35 dans le traitement de l'acné. A quel moment proposer cette spécialité dans la stratégie de prise en charge d'une femme présentant un acné ? Il n'y a pas de réponse univoque à cette question. Notons simplement que la priorité doit être accordée aux traitements locaux, et qu'en Grande-Bretagne, Diane° n'est indiqué

que chez les femmes qui présentent une "acné sévère réfractaire à une antibiothérapie prolongée" (10). Nous n'avons retrouvé qu'un seul essai comparant Diane° et une antibiothérapie prolongée, avec un résultat équivalent pour ces deux traitements (11).

Ces zones d'ombres invitent à conclure que Diane° 35 (comme l'ancien Diane°) doit avoir des "indications très limitées" (1) et que cette spécialité ne doit pas être la contraception de toute adolescente présentant quelques boutons d'acné.

DCI	B	CH
éthinyloestradiol 35 µg + acétate de cyprotérone 2 mg	-	DIANE 35°
éthinyloestradiol 30 µg + levonorgestrel 150 µg	MICROGYNON 30° STEDIRIL 30°	MICROGYNON 30° STEDIRIL 30°

1) En Belgique, il n'existe à ce jour que l'ancienne association à 50µg d'éthinyloestradiol : DIANE°.

1- Prescrire 1982 ; 2 (13) : 4.
 2- Fiche signalétique de 1982 ; dans les fiches signalétiques suivantes l'hirsutisme été qualifié de "léger ou modéré".
 3- Le dossier de Diane° était très léger avec une seule petite étude clinique comparative contre un estroprogestatif (étude non publiée à notre connaissance).
 4- Cette étude multicentrique a inclus 425 patientes. Le pourcentage de guérison des lésions d'acné a été de l'ordre de 85% dans les deux groupes : Aydinlik S "Results of an extended open phase III study with Diane° 35" in Schindler AE "Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization". Walter de Gruyter Berlin 1987 ; New developments in biosciences 3 : 229-242.
 5- Carlborg L "Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne - Results of a multicenter study". Acta obstet Gynecol Scand Suppl 1986 ; 134 : 29-32.
 6- A noter toutefois qu'un auteur a observé chez une femme une élévation importante de l'estradiol plasmatique dénotant une croissance folliculaire : Spona J et coll. "Ovulation inhibitory effect of SH 209 AE (Diane° 35) - A new antiandrogen-estrogen combination" in Schindler AE "Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization". Walter de Gruyter Berlin 1987 ; New developments in biosciences 3 : 51-58.
 7- Marsden JR et coll. "Is cyclic low dose cyproterone acetate and ethinylœstradiol effective in acne ?" Lancet 1983 ; ii : 215.
 - Marsden J et coll. "Cyclic cyproterone/ethinylœstradiol for acne". Lancet 1983 ; ii : 736-737.
 - Bercovici JP et Grulier A "Acetate de cyprotérone (2 mg) controversé" Ann Dermatol Venerol 1984 ; III : 73-74.
 8- Dans Androcuro°, spécialité des laboratoires Schering indiquée dans le traitement des hirsutismes la dose (non associée) d'acétate de cyprotérone est de 50 mg par comprimé.
 9- In Kuttann F et Bricaire C "L'hirsutisme". Flammarion MédecineSciences Paris 1987 : 243.
 10- British National Formulary. 1987.
 11- Greenwood R et coll. "Acne : double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, œstrogen-cyproterone acetate, and combined treatment". Br Med J 1985 ; 291 : 1231-1235.