

# Acné

**Pierre Wolkenstein**

**Olivier Chosidow**

**Service de Dermatologie**

**Hôpital Henri-Mondor, APHP, UPEC**

**Créteil**

# Pourquoi traiter ?

- **Pour éviter les cicatrices de l'acné sévère**



# Pourquoi traiter ?

- **Pour minimiser son impact sur la qualité de vie**

- Symptômes dépressifs significativement plus élevé

Il a été montré que le taux de symptômes dépressifs est statistiquement significativement plus élevé chez les patients acnéiques garçons et filles que chez les non-acnéiques (20 à 51% versus 14 à 20%)<sup>11</sup>.

- Impact d'autant plus important que l'acné est sévère:

- |                |                      |
|----------------|----------------------|
| ➤ Acné légère  | 39% impact important |
| ➤ Acné modérée | 52% impact important |
| ➤ Acné sévère  | 67% impact important |

(Source « Living with acne » H.Pawin et al.)

<p><b>TRÈS LÉGÈRE (GRADE 1)*</b></p>  <p>Pratiquement pas de lésion. Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules.</p>	<p><b>LÉGÈRE (GRADE 2)*</b></p>  <p>Facilement identifiable moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules</p>	<p><b>MOYENNE (GRADE 3)*</b></p>  <p>Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent.</p>	<p><b>SÉVÈRE (GRADE 4)*</b></p>  <p>Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.</p>	<p><b>TRÈS SÉVÈRE (GRADE 5)*</b></p>  <p>Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.</p>
--	--	--	--	--

\*Dreno B. et al. JEADV 2011; 25 : 433-8

**TRAITEMENT D'ATTAQUE - 1<sup>ère</sup> INTENTION**

<p>Traitement par peroxyde de benzoyle <b>OU</b> rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Traitement par peroxyde de benzoyle + rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Traitement par peroxyde de benzoyle + rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Association cyclines<sup>2</sup> per os <b>et</b> traitement par peroxyde de benzoyle + rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Isotrétinoïne per os<sup>3,4</sup></p>
<p><b>ECHEC À 3 MOIS</b></p>	<p><b>ECHEC À 3 MOIS</b></p>	<p><b>OU</b></p>	<p><b>OU</b></p>	
<p>Traitement par peroxyde de benzoyle + rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Intensification du traitement local de première intention <b>OU</b> Traitement local par antibiothérapie + rétinoides ou acide azélaïque<sup>1</sup></p>	<p>Association cyclines<sup>2</sup> per os <b>et</b> traitement par peroxyde de benzoyle + rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Un traitement par isotrétinoïne orale pourra être débuté avant 3 mois en cas d'échec du traitement de 1<sup>ère</sup> intention en cas de risque cicatriciel important ou en cas de récurrence rapide.</p>	
	<p><b>OU</b></p>	<p><b>ECHEC À 3 MOIS</b></p>	<p><b>ECHEC À 3 MOIS</b></p>	
	<p>Association cyclines<sup>2</sup> per os <b>et</b> traitement par peroxyde de benzoyle + rétinoides locaux<sup>1</sup></p>	<p>Isotrétinoïne per os<sup>3</sup></p>	<p>Isotrétinoïne per os<sup>3</sup></p>	

**TRAITEMENT D'ENTRETIEN Pas de lésion (Grade 0)**

adapalène 0.1% (1x/j ou 1j/2) **OU** adapalène 0.1% + peroxyde de benzoyle 2.5% (1x/j). La trétinoïne 0,025% ou 0,05% peut être utilisée à la place de l'adapalène.

**ESTROPROGESTATIF À VISÉE CONTRACEPTIVE CHEZ UNE FEMME PRÉSENTANT UNE ACNÉ**

en première intention : lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération), en deuxième intention : norgestimata. Si malgré un traitement dermatologique bien conduit l'acné persiste, les autres options contraceptives seront envisagées en concertation avec un gynécologue et la patiente (parmi les options, l'utilisation de Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyloestradiol 35 g).

<sup>1</sup> Rétinoides signifie trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1% - peroxyde de benzoyle signifie peroxyde de benzoyle à 2,5 ou 5 ou 10% - acide azélaïque signifie acide azélaïque 15 ou 20%. <sup>2</sup> Toutes cyclines à l'exception de la minocycline. <sup>3</sup> L'isotrétinoïne per os : débuté à au moins 0,5 mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg. En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées. <sup>4</sup> Pour les formes avec forte composante rétinéoniale, l'isotrétinoïne per os doit être débutée à dose plus faible (0,2 à 0,3 mg/kg/jour) afin de réduire les risques d'exacerbation aiguë et sévère (acnés fulminants).

# LES TRAITEMENTS

## Pour réduire la séborrhée :

- isotrétinoïne per os:  $\Rightarrow$  diminue le volume des glandes sébacées et la rétention sébacée
- Acétate de cyprotérone :  $\Rightarrow$  anti-androgène

# LES TRAITEMENTS

## **Pour réduire l'hyper kératinisation :**

- Rétinoïdes :  $\Rightarrow$  kératolytique
- Peroxyde de benzoyle :  $\Rightarrow$  légèrement comédolytique

# LES TRAITEMENTS

## **Pour limiter l'inflammation :**

- Peroxyde Benzoyle  $\Rightarrow$  antibactérien (pas résistance)
- Antibiotiques  $\Rightarrow$  cyclines , érythromicine
- Sels de zinc  $\Rightarrow$  anti-lipases

# Pour traiter il faut agir sur :

	La séborrhée	L' hyper kératinisation	L'inflammation
Isotrétinoïne per os	<b>+++</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Rétinoïdes	<b>-</b>	<b>+++</b>	<b>-</b>
Peroxyde de benzoyle	<b>-</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>
Antibiotiques	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>
Sels de zinc	<b>?</b>	<b>-</b>	<b>+</b>



# Traitements dermatologiques

## Effets secondaires

Traitements topiques :

- **Rétinoïdes** irritant ++
- **PBO** irritant + photosensibilisant, blanchissant
- **Erythromycine** résistance bactérienne

# Traitements dermatologiques

## Effets secondaires

Traitements per os :

- Zinc mal toléré, estomac
- Tétracyclines photosensibilisant
- Diane 35 prise de poids, mastodynie
- Isotrétinoïne desséchant, **tératogène**, effets secondaires ++

# Pilules et acné

- Association d'un œstrogène et d'un progestatif
  - éthinylestradiol
  - progestatif de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération.

L'unité variable de la pilule est donc le progestatif qui peut donc être adapté au profil hormonal de la femme.

# Pilules et acné

- 2 profils hormonaux de femmes
  - Profil oestrogénique :
    - Règles très abondantes et douloureuses
    - Seins gonflant en fin de cycle
  - Profil progestatif
    - Peau acnéique
    - Tendance à l'hirsutisme.

# Pilules et acné

- En théorie,
  - pour un profil oestrogénique une pilule à climat progestatif
  - pour un profil progestatif une pilule à climat oestrogénique.
- Par définition,
  - les pilules bloquent la sécrétion hormonale ovarienne d'androgènes.
  - L'oestrogène améliore l'acné
  - Le progestatif associé fait la différence sur l'acné

# Pilules et acné

- Les pilules de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération comportent un progestatif, dérivé de la testostérone et donc dit androgénique (lévonorgestrel ou noréthistérone).
- Ce progestatif l'emporte sur l'œstrogène et favorise l'acné et la pilosité.
- En revanche il diminuera le volume le volume des règles, la tension des seins et la rétention hydro-sodée

# Pilules et acné

- Pour les pilules de 3<sup>ème</sup> génération le progestatif (gestodène, désogestrel, norgestimate) est non androgénique
- Le climat oestrogénique des pilules est donc favorable en cas d'acné.
- Dans les pilules de 4<sup>ème</sup> génération le progestatif est anti-androgénique (acétate de chlormadinone, drospirénone).

# Pilules et acné

- Diane 35 : éthinyl œstradiol/acétate de cyprotérone.
- Indication : acné et l'hirsutisme chez la femme.
- Risque thromboembolique : 3-4ème génération
  - 3.7 cas /10 000 femmes sans contraceptif oral sur 1 an
  - X 4 chez les femmes recevant Diane 35.



# Pilules et acné

- Contraception et acné légère à modérée :
  - Triphasique éthinylestradiol (35  $\mu$ g) / norgestimate (180-215-250 mg)
  - Triafémi<sup>®</sup>
  - Tricilest<sup>®</sup>

# L'hormonomodulation

- Androcur : l'acétate de cyprotérone.
  - Il peut être utilisé dans le traitement de l'hirsutisme à 50 mg en association avec un œstrogène mais n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour l'acné et augmente le risque thrombo-embolique.
- Spironolactone : diurétique anti-androgène
  - Parfois prescrit hors autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'acné.

# Les cyclines

- Lymécycline
- Doxycycline

## Effets secondaires

- Phototoxicité
- Résistance

# Phototoxicité

- Br J Dermatol. 1994 Mar;130(3):356-60.

Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. Bjellerup M1, Ljunggren B.

- Doxycycline > Lymécycline

# Résistance

- Utilisation des cyclines sur des périodes courtes
- Adjonction d'un traitement local
  - PB
  - Rétinoïdes

# 1979



## INTRODUCTION OF ISOTRETINOIN FOR ACNE

*New England J Med*  
1979:300:329-333



# Isotretinoïne: indications

- Acné grave (nodulaire, conglobata), risque de cicatrices et résistante aux traitements classiques
- Balance Bénéfice/Risque positive









Ce n'est pas une acné grave

## Traitement par isotrétinoïne

-**Bilan pré thérapeutique**

-**Éducation**

-**Surveillance**

1. Sa tératogénicité oblige sa prescription avec de nombreuses précautions :

\* Patiente informée des risques et consentement signé

\* surveillance  $\beta$ HCG: 3 jours avant la prescription ou le renouvellement du traitement (doivent être donc contrôlées tous les mois pendant toute la durée du traitement et un mois après son arrêt). Nécessité d'un accord de soin + carnet de suivi

\* Contraception orale obligatoire débutée un mois avant le début du traitement

2. Etat psychologique/psychiatrique: pas de risque dépressif à l'échelon populationnel mais plusieurs cas de dépression grave avec suicide si susceptibilité individuelle. Surveillance et information patients/parents+++ . Soutien psychologique

3. Bilan biologique pré thérapeutique : ASAT, ALAT, cholestérol, triglycérides, NFS, plaquettes. Contrôle à 1 mois.

4. Emollients

# Documents de minimisation des risques remis aux prescripteurs et dispensateurs

- Optimisés et harmonisés :
  - guide du médecin pour la prescription,
  - fiche destinée aux pharmaciens d'officine,
  - brochure pour les patientes (comportant un carnet-patiente, un formulaire d'accord de soins et de contraception et des informations sur la contraception),
  - brochure pour les patients.



# Outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient avant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne

- Cet outil est destiné à aider le prescripteur à dialoguer avec son patient(e) sur son état psychologique.
- basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent<sup>1</sup>
- fourni avec le guide du médecin
- Une étude a démontré sa facilité d'intégration à la consultation<sup>2</sup>

1. “Je n’ai pas d’énergie pour l’école, pour le travail”
2. “J’ai du mal à réfléchir”
3. “Je sens que la tristesse, le cafard me débordent en ce moment”
4. “Il n’y a rien qui m’intéresse, plus rien qui m’amuse”
5. “Ce que je fais ne sert à rien”
6. “Au fond, quand c’est comme ça, j’ai envie de mourir”
7. “Je ne supporte pas grand-chose”
8. “Je me sens découragé”
9. “Je dors très mal”
10. “A l’école, au boulot, j’y arrive pas”

## Prise en charge de l'acné / Quoi de neuf depuis les recommandations 2007

L'efficacité d'un traitement local d'entretien est démontrée. Par conséquent, les actions pour améliorer l'**adhésion** (éducation, consultations rapprochées...) sont des éléments très importants de la prise en charge.

En raison d'une **efficacité modeste** et du **risque écologique** (émergence de souches résistantes aux antibiotiques concernant de nombreuses bactéries), la place des **antibiotiques locaux** est nettement réduite.

En l'absence de donnée nouvelle démontrant une efficacité supérieure dans l'acné comparativement aux autres cyclines et conformément aux restrictions de prescription, la minocycline n'est toujours **pas indiquée** dans le traitement de l'acné.

Dans les acnés **très sévères** avec un risque cicatriciel important, l'isotrétinoïne est proposée en traitement de **première intention**.

Dans les acnés **sévères** avec un risque cicatriciel important, l'isotrétinoïne est proposée si nécessaire en **seconde intention** avant **3 mois** de traitement.

Il persiste encore des **grossesses sous isotrétinoïne**. Les **tests de grossesse** avant l'initiation du traitement, lors de son renouvellement et cinq semaines après son arrêt, sont encore insuffisamment effectués (enquête ANSM - Mars 2015). **L'objectif est de ne plus constater de grossesse sous isotrétinoïne.**

Le risque de **dépression** est plus élevé chez les adolescents présentant une acné. S'il n'a pas été démontré de risque psychiatrique lié au traitement par **isotrétinoïne** en population générale, certains patients pourraient néanmoins présenter un risque. Il est donc important de **minimiser ce risque** grâce à l'information des patients, de l'entourage et des professionnels de santé. Le risque peut être évalué lors d'un entretien avec le patient éventuellement avec l'aide de l'échelle ADRS\*.

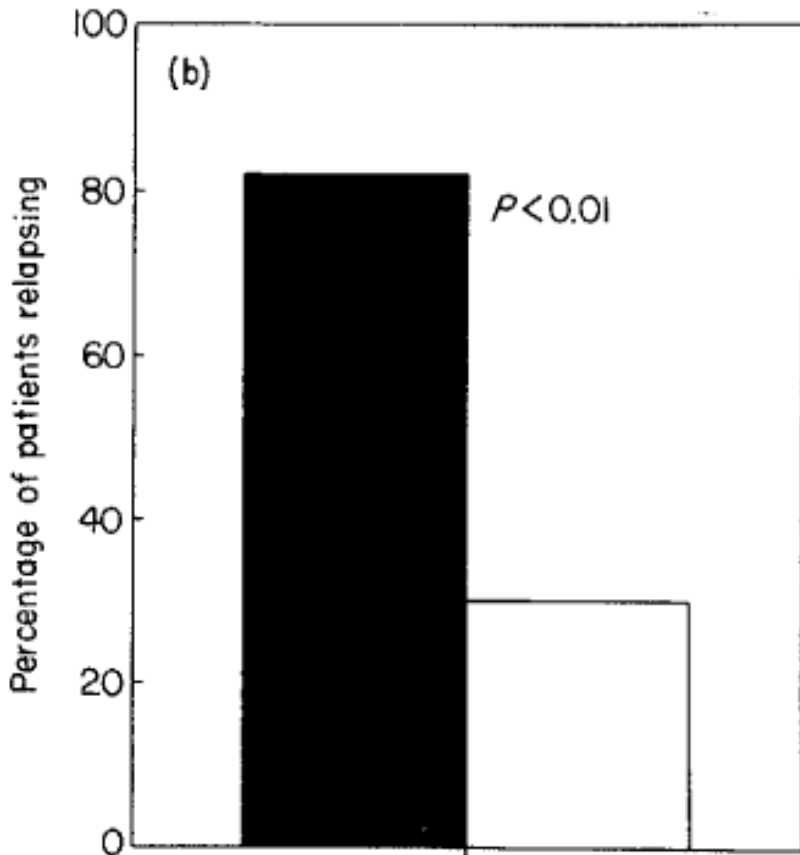
De nouvelles données concernant le **risque thrombo-embolique** lié aux associations œstroprogestatives ont conduit à proposer une **association œstroprogestative** uniquement en cas de besoin contraceptif et de privilégier les associations contenant du levonorgestrel et du norgestimate.

Le peroxyde de benzoyle peut être prescrit pendant toute la durée de la **grossesse** et durant l'allaitement. Les indications et contre-indications des traitements locaux et généraux pendant la grossesse peuvent être consultés sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). <http://www.lecrat.org>



# Risque de récurrences

100 à 150 mg/kg (=120 mg/kg) : dose cumulé



(b)  
Cumulative dose of isotretinoin and  
percentage relapse. ■, < 120 mg/kg; □,  
> 120 mg/kg.

*British Journal of Dermatology* (1993) 129, 292–296.

# Posologie

## Dose optimale

Commencer 0,5 mg/kg/jour

Augmenter jusqu'à atteindre la dose maximum bien tolérée sans excéder 1 mg/kg//jour

Dose cumulée 120 à 150 mg/kg

Rationnel pour utiliser la plus haute dose quotidienne :

- Risque de récurrence
- Réduction du temps d'exposition au risque tératogène
- Réduction du risque de faible observance

Compliance ?



Pas d'effet délétère sur la spermatogénèse et la fertilité

Pas de besoin de contraception chez les femmes ayant un partenaire sous isotrétinoïne.

# Epilepsie

- **Crises comitiales sous isotrétinoïne**
- **Interaction avec les antiépileptiques**
- **Recommandations:**
  - Collaboration avec un neurologue
  - Epilepsie bien contrôlée.
  - 0,2- 0,3mg/kg/j ; augmenter tous les 15 jours ou mois
  - Dosage des antiépileptiques

LASER REFRACTIVE EYE SURGERY

BMJ

## Isotretinoin as contraindication

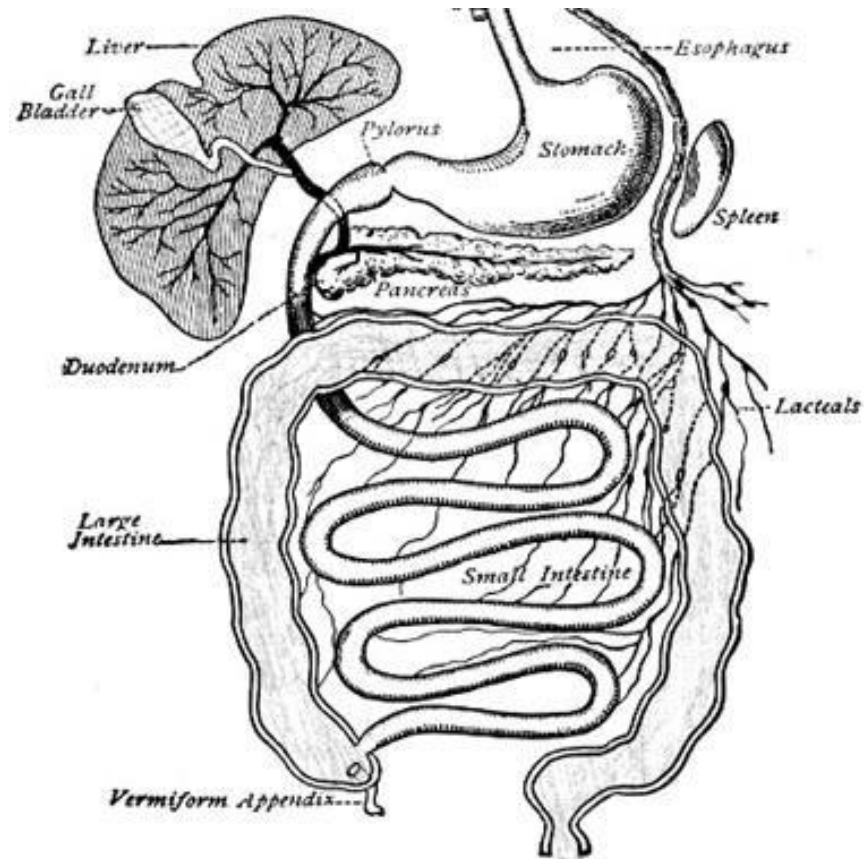
BMJ 2011;342:d3353 doi: 10.1136/bmj.d3353

Moona Malik *dermatology specialist registrar*, Rosalind C Simpson *dermatology specialist registrar*, Sandeep Varma *consultant dermatologist*

Nottingham University Hospitals NHS Trust, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, UK

Patients should avoid isotretinoin six months before or after LASIK treatment. Similarly, LASIK practitioners should check that isotretinoin has not been taken for six months before laser refractive eye surgery.

# Hépatogastro-entérologie



# Isotretinoin Use and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study

Seth D. Crockett, MD<sup>1</sup>, Carol Q. Porter, BS<sup>2</sup>, Christopher F. Martin, MSPH<sup>1</sup>, Robert S. Sandler, MD MPH<sup>1</sup> and Michael D. Kappelman, MD MPH<sup>3</sup>

---

- OBJECTIVES:** Isotretinoin is commonly prescribed for the treatment of severe acne. Although cases of inflammatory bowel disease (IBD) have been reported in isotretinoin users, a causal association remains unproven.
- METHODS:** We performed a case–control study using a large insurance claims database. Incident cases of IBD were identified and matched to three controls on the basis of age, gender, geographical region, health plan, and length of enrollment. Isotretinoin exposure was assessed in a 12-month period before case ascertainment. Conditional logistic regression was used to adjust for matching variables.
- RESULTS:** The study population comprised 8,189 cases (3,664 Crohn's disease (CD), 4,428 ulcerative colitis (UC), and 97 IBD unspecified) and 21,832 controls. A total of 60 subjects (24 cases and 36 controls) were exposed to isotretinoin. UC was strongly associated with previous isotretinoin exposure (odds ratio (OR) 4.36, 95% confidence interval (CI): 1.97, 9.66). However, there was no apparent association between isotretinoin and CD (OR 0.68, 95% CI: 0.28, 1.68). Increasing dose of isotretinoin was associated with elevated risk of UC (OR per 20 mg increase in dose: 1.50, 95% CI: 1.08, 2.09). Compared with non-users, the risk of UC was highest in those exposed to isotretinoin for more than 2 months (OR 5.63, 95% CI: 2.10, 15.03).
- CONCLUSIONS:** UC but not CD is associated with previous isotretinoin exposure. Higher dose of isotretinoin seems to augment this risk. Although the absolute risk of developing UC after taking isotretinoin is likely quite small, clinicians prescribing isotretinoin as well as prospective patients should be aware of this possible association.
-



# Alleged isotretinoin-associated inflammatory bowel disease: Disproportionate reporting by attorneys to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

Derrick J. Stobaugh, BS, BA, Parakkal Deepak, MD, and Eli D. Ehrenpreis, MD  
*Evanston and Highland Park, Illinois*

**Background:** Some studies have purported to link isotretinoin prescribed for acne with the development of inflammatory bowel disease (IBD).

**Objective:** We sought to identify existence of disproportionate attorney-initiated reporting of isotretinoin-associated IBD in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS).

**Methods:** A total of 3,338,835 cases (2003-2011) were downloaded from the FAERS. These were queried for IBD cases reported with isotretinoin for a usage indication of acne while recording reporter category. Trends were analyzed over time for reports by attorneys for all medications compared with reports of IBD with isotretinoin. Signal inflation factor was calculated to determine the distortion of pharmacovigilance signals for IBD with isotretinoin.

**Results:** There were 2214 cases of IBD resulting from isotretinoin. Attorneys reported 1944 (87.8%) cases whereas physicians reported 132 (6.0%) and consumers reported 112 (5.1%) cases ( $P$  value  $< .01$ ). For the entire FAERS, only 87,905 of the total 2,451,314 (3.6%) reports for all drug reactions during the same time period were reported by attorneys ( $P$  value  $< .01$ ). The signal inflation factor for IBD with isotretinoin for attorney-initiated reports was 5.82, signifying a clear distortion.

**Limitations:** The accuracy of reports was not ascertained.

**Conclusions:** Attorney-initiated reports inflate the pharmacovigilance signal of isotretinoin-associated IBD in the FAERS. (J Am Acad Dermatol 2013;69:393-8.)

# Isotretinoin and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A French Nationwide Study

Antoine Racine, MD<sup>1,2</sup>, Anne Cuerg, MSc<sup>3</sup>, Anne Bijon, MSc<sup>2</sup>, Philippe Ricordcau, MD<sup>4</sup>, Alain Weill, MD<sup>5</sup>, Hubert Alloumand, MD, PhD<sup>6</sup>, Olivier Chosidow, MD, PhD<sup>4</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault, MD<sup>2</sup> and Franck Carbonnel, MD, PhD<sup>1,2</sup>

---

**OBJECTIVES:** Isotretinoin, a drug widely prescribed for severe acne, has been suspected to increase the risk of ulcerative colitis (UC), but data are conflicting. To further examine the association between isotretinoin use and risk for UC and Crohn's disease (CD), we conducted a large nationwide case-control study in France.

**METHODS:** We used information from the National Health Insurance system for all French people covered by the general scheme between 1 January 2008 and 31 December 2010, totaling over 50 million individuals (i.e., 76% of the whole French population). All incident claims for UC and CD and all medical drug reimbursements were automatically recorded in the database. For each case, four controls were matched on age, gender, year of enrollment, and follow-up duration. The association between isotretinoin use and UC or CD claim was estimated by conditional logistic regression.

**RESULTS:** We included 7,593 cases of inflammatory bowel disease (IBD; 3,187 UC, 4,397 CD, and 9 indeterminate colitis) and 30,372 controls; among them, 26 cases (0.3%) (15 UC (0.5%) and 11 CD (0.3%)) and 140 controls (0.4%) were exposed to isotretinoin. Isotretinoin exposure was not associated with an increased risk for UC (odds ratio (OR)= 1.36 (95% confidence intervals (CI): 0.76, 2.45)) but was associated with a decreased risk for CD (OR=0.45 (95% CI: 0.24, 0.85)), *P* value for homogeneity between UC and CD=0.001. Results were similar in analyses restricted to individuals below the age of 40 years, to cases with colonoscopy or intestinal surgery, or when adjusting for other acne treatments.

**CONCLUSIONS:** In this population-based case-control study, isotretinoin use was not associated with increased UC risk but was associated with a decreased CD risk. This study provides reassuring data for people using isotretinoin.