

## RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

### TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR VOIE LOCALE ET GÉNÉRALE

## RECOMMANDATIONS

#### Avertissement

Le 30 janvier 2013, l'ANSM a annoncé qu'elle engageait une procédure de suspension de Diane 35 et de ses génériques. En conséquence, ces produits ne doivent dorénavant plus être prescrits. Par ailleurs, les contraceptifs oraux combinés de 3ème et 4ème générations font l'objet d'une modification des conditions de prescription et de délivrance par l'ANSM et d'une demande de modification de l'AMM auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) au vu du sur-risque thrombo-embolique qu'ils présentent (annoncée par l'EMA le 28 janvier 2013).

Dans ce contexte, ces recommandations de prise en charge de l'acné incluant une hormonothérapie (page 5) sont en cours de révision.

Pour plus d'informations sur la décision de suspension de Diane 35 et de ses génériques ainsi que sur les contraceptifs oraux combinés de 3ème et 4ème génération, merci de consulter le site Internet de l'Ansm  
<http://www.ansm.sante.fr>

## Epidémiologie

L'acné est une dermatose chronique très fréquente, évoluant par poussées. Elle touche en premier lieu les adolescents avec une prévalence en France supérieure à 70%. Les adultes, en particulier les femmes, peuvent être atteints, avec une prévalence d'acné conduisant à une demande de soins d'au moins 20%. Il existe des formes sévères et son retentissement psychosocial est généralement important, responsable d'une altération de la qualité de vie.

## Physiopathologie

L'acné est une maladie du follicule pilosébacé, dont la physiopathologie implique 3 étapes :

- hypersécrétion sébacée (androgéno-dépendante),
- formation de lésions rétentionnelles secondaire à l'obstruction du canal folliculaire,
- formation de lésions inflammatoires dans lesquelles *Propionibacterium acnes* joue un rôle central.

Les folliculites médicamenteuses, exogènes (pseudo-acnés ou acné induites) et infectieuses ne sont pas des acnés et sont exclues de ces recommandations.

Le visage est la zone la plus constamment atteinte, le dos, le cou et la partie antérieure du thorax pouvant également être concernés.

## Sémiologie de l'acné

Les lésions élémentaires de l'acné sont rétentionnelles et/ou inflammatoires.

- *lésions rétentionnelles* correspondant à des follicules pilo-sébacés distendus.
  - comédon ouvert (point noir),
  - comédon fermé ou microkyste (élément surélevé blanc de 1 à 3 mm de diamètre).
- *Lésions inflammatoires* superficielles (papules et pustules) et profondes (nodules)
  - papule : élément rouge en relief, de 1 à 5 mm de diamètre, parfois sensible, évoluant souvent vers la pustule (collection purulente blanc-jaunâtre)
  - nodule : plus profond, d'un diamètre supérieur à 5 mm, pouvant évoluer vers l'abcédation et la rupture.

Les lésions d'acné peuvent laisser des cicatrices atrophiques définitives, des cicatrices hypertrophiques, ou des macules érythémateuses le plus souvent transitoires et/ou pigmentées.

## Stratégie en fonction du type d'acné et de son intensité

### • Hygiène

Dans tous les cas, des soins d'hygiène adaptés sont recommandés (Accord professionnel). Ils comprendront : une toilette quotidienne ou biquotidienne avec des gels ou pains dermatologiques sans savon, l'application quotidienne d'une crème hydratante adaptée à la peau acnéique afin d'améliorer la tolérance des traitements anti-acnéiques.

L'utilisation de maquillage ou de produits de camouflage adaptés à la peau acnéique est possible.

Les produits alcoolisés ou antiseptiques sont déconseillés car inefficaces et parfois irritants et/ou sensibilisants.

La manipulation des lésions est déconseillée car susceptible de provoquer des poussées inflammatoires.

Une photoprotection est recommandée en cas d'exposition solaire en raison du potentiel phototoxique de certains traitements anti-acnéiques et du risque de pigmentation des cicatrices chez les sujets à peau mate ou pigmentée

- **Traitement médicamenteux**

Le traitement médicamenteux est généralement long, alternant traitements d'attaque et d'entretien.

Il est en règle générale symptomatique dans les formes non sévères, visant à diminuer le nombre et l'intensité des lésions cutanées de façon à les rendre acceptables, ce qui justifie l'utilisation d'un traitement d'entretien, même lorsqu'une rémission complète a été obtenue après traitement d'attaque (Accord professionnel).

Dans les formes sévères, l'isotrétinoïne per os permet d'obtenir une guérison dans la moitié des cas environ.

Les traitements locaux permettant une seule application par jour sont à privilégier afin de favoriser l'observance (Accord professionnel).

Le souci d'un rapport bénéfice/risque optimal doit être au cœur de la prescription.

Le traitement d'attaque doit être poursuivi 3 mois avant de pouvoir juger de son efficacité et d'en modifier les modalités. Par la suite, un traitement d'entretien est recommandé (Accord professionnel).

Le traitement local et/ou général dépendra de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité.

Les acnés minimales à modérées seront traitées en fonction de leur présentation clinique (soit à prédominance rétentionnelle, soit à prédominance inflammatoire). La composante rétentionnelle relève principalement d'un traitement local (rétinoïdes topiques, microchirurgie). Les acnés sévères nécessitent le plus souvent de recourir à l'isotrétinoïne per os.

## **A- Acné à prédominance rétentionnelle**

- **Rétinoïdes topiques**

L'adapalène à 0,1% ou la trétinoïne à 0,025% sont recommandés à raison d'une application par jour (Grade A).

L'irritation locale peut être prévenue ou limitée par un espacement des applications en début de traitement et l'utilisation quotidienne d'émollients.

- **Microchirurgie**

L'extraction des lésions rétentionnelles (microkystes) pratiquée par un médecin entraîné à cette technique spécifique est recommandée (Accord professionnel). Elle permet d'accélérer l'effet des traitements locaux et d'éviter une récurrence précoce à l'arrêt de ceux-ci. Elle doit être pratiquée après quelques semaines de traitement par rétinoïdes locaux afin de faciliter l'évacuation des lésions.

## **B- Acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse)**

### **1. Forme localisée**

Les traitements locaux suivants sont recommandés :

- en première intention : peroxyde de benzoyle à 5% une application par jour (Grade A) ;
- en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle :
  - soit l'adapalène à 0,1% une application par jour (Grade A)

- soit un antibiotique local (érythromycine à 4% ou clindamycine à 1%) associé à un rétinoïde local (trétinoïne à 0,025% ou adapalène à 0,1%) (Grade A). L'application de cette association peut se faire soit le soir pour les associations fixes, soit en alternance matin/soir ;
- l'acide azélaïque gel à 15% ou crème à 20%, à raison de 2 applications par jour peut être utilisé, mais son efficacité en pratique clinique semble être limitée (Accord professionnel).

Il n'est pas recommandé d'utiliser un antibiotique local en monothérapie en raison du risque de résistance bactérienne.

## **2. Forme étendue et/ou d'évolution prolongée**

### **● Antibiothérapie générale**

Les cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) peuvent être utilisées en première intention (Grade A), en se limitant à 3 mois de traitement continu.

En raison du risque d'effets indésirables rares mais graves (syndrome d'hypersensibilité, hépatite, auto-immunité), il n'est pas recommandé d'utiliser la minocycline en 1<sup>ère</sup> intention, mais seulement de manière exceptionnelle en cas d'échec des autres cyclines et d'impossibilité d'utilisation de l'isotrétinoïne orale (Accord professionnel). Les manifestations de phototoxicité sont principalement rapportées avec la doxycycline.

L'érythromycine orale (1g/j), doit être réservée à des situations particulières (contre-indication aux cyclines), en association à des traitements locaux.

Il est recommandé d'associer un traitement local à une antibiothérapie générale :

- soit le peroxyde de benzoyle afin d'augmenter l'efficacité sur les lésions inflammatoires et de limiter l'apparition de résistances bactériennes (Grade B) ;
- soit un rétinoïde local afin d'améliorer l'efficacité sur les lésions rétentionnelles, et également sur les lésions inflammatoires pour l'adapalène (Grade B) ;
- soit l'association des deux (Accord professionnel).

L'association d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie générale n'est pas recommandée (Accord professionnel).

### **● Isotrétinoïne orale**

L'isotrétinoïne orale (au moins 0,5 mg/kg/jour en attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 100 et 150 mg/kg) est recommandée en cas d'échec des traitements précédents bien menés, c'est-à-dire pendant 3 mois et avec une bonne observance (Grade A).

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 (cf AMM). L'association isotrétinoïne/cyclines est contre-indiquée (risque d'hypertension intracrânienne bénigne).

L'isotrétinoïne orale à faibles doses ou prescrite selon un schéma intermittent n'a pas fait la preuve de son efficacité et présente le même risque tératogène que son utilisation standard. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser selon ces modalités (Accord professionnel).

## **3. Autre traitement**

### Gluconate de zinc

En cas de contre-indication, d'efficacité insuffisante, ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux, il peut être prescrit dans une acné inflammatoire minime à modérée (Grade B).

## C- Acné nodulaire et autres formes sévères

Le traitement de ces formes cliniques est difficile et relève d'une prise en charge spécialisée.

L'isotrétinoïne orale est recommandée selon les modalités précédemment décrites dans les formes sévères d'acné (Grade A) pour lesquelles elle constitue un traitement curatif dans la majorité des cas. Dans les formes avec forte composante rétentionnelle, l'isotrétinoïne doit être débutée à dose plus faible (0.2 à 0.3 mg/kg/jour) pour réduire le risque d'exacerbation aigüe et sévère (acné *fulminans*) (Accord professionnel).

L'évacuation des lésions rétentionnelles par microchirurgie est particulièrement recommandée avant l'instauration de l'isotrétinoïne orale afin d'éviter les poussées inflammatoires sévères survenant parfois en début de traitement (Accord professionnel) et d'accélérer l'efficacité de l'isotrétinoïne.

## D- Traitement d'entretien

Il repose sur les rétinoïdes locaux (Accord professionnel). Seul l'adapalène à 0,1% a démontré son efficacité dans ce cadre (Grade B), éventuellement en association avec le gluconate de zinc oral (Accord professionnel).

Chez la femme souhaitant une contraception, une hormonothérapie non androgénique est recommandée.

Les mesures d'hygiène adaptées (cf supra) doivent être poursuivies.

## E- Cas particuliers

### 1. Acné et hormonothérapie

Chez la femme acnéique ayant une contraception hormonale, il convient de s'assurer que celle-ci ne contient pas de progestatif androgénique.

Chez la femme acnéique souhaitant ou nécessitant une contraception hormonale, celle-ci doit contenir un progestatif faiblement androgénique ou non androgénique (gestodène, désogestrel, norgestimate, acétate de chlormadinone, drospérinone). Cependant, la seule association contraceptive ayant en France l'AMM « contraception de la femme acnéique » est l'association triphasique éthynyl-estradiol (35 µg) et norgestimate (180-215-250 mg)<sup>1</sup>.

L'association 35 µg d'éthynyl-estradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone<sup>2</sup> a l'AMM « Traitement de l'acné chez la femme ». L'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. Cette association n'a pas en France l'AMM « contraception » car son effet inhibiteur de l'ovulation, largement admis, n'a pas été validé par le calcul de l'indice de Pearl dans le cadre d'une demande d'AMM. Elle ne doit donc pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale.

En cas de signes cliniques d'hyperandrogénie associés à l'acné, un avis endocrinologique doit être demandé en vue de préciser le diagnostic de la maladie endocrinienne sous-jacente et d'en permettre le traitement adapté. Dans ce cadre, un traitement par acétate de cyprotérone, voire par spironolactone (hors AMM) peut être proposé.

### 2. Acné de la femme enceinte

<sup>1</sup> 35 µg d'éthynyl-estradiol et 180-215-250 mg de norgestimate : Triafémi®, Tricilest®.

<sup>2</sup> 35 µg d'éthynyl-estradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone : Diane 35®, Evépar®, Holgyeme®.

Sont contre-indiqués au cours de la grossesse :

- l'isotrétinoïne par voie orale, en raison de son potentiel tératogène,
- les cyclines à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser au cours de la grossesse :

- les rétinoïdes locaux,
- la clindamycine par voie locale,
- le peroxyde de benzoyle,
- l'acide azélaïque,
- les cyclines au cours du 1<sup>er</sup> trimestre,
- le gluconate de zinc au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

L'utilisation de l'érythromycine par voie locale est possible au cours de la grossesse.

### **3. Acné de l'enfant (nouveau-né, nourrisson, enfant pré-pubère)**

Les traitements locaux peuvent être utilisés chez l'enfant de manière identique à l'adulte.

Les cyclines (par voie orale) ne doivent pas être prescrites chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

L'utilisation de l'isotrétinoïne orale n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

#### **F- Traitements non validés**

Ils comprennent les lasers, la photothérapie dynamique et la lumière bleue. Des études comparant leur efficacité à celle des médicaments de référence sont indispensables pour préciser leur place dans la stratégie thérapeutique de l'acné.

## Principaux messages

Dans tous les cas, des soins d'hygiène adaptés sont recommandés :

- toilette quotidienne ou biquotidienne avec des gels ou pains dermatologiques sans savon ;
- application quotidienne d'une crème hydratante adaptée à la peau acnéique.

Le traitement médicamenteux est généralement long, alternant traitement d'attaque (au moins 3 mois) et d'entretien.

Les acnés minimales à modérées seront traitées en fonction de leur présentation clinique (soit à prédominance rétentionnelle, soit à prédominance inflammatoire).

La composante rétentionnelle relève principalement d'un traitement local alors que les acnés sévères nécessitent une approche thérapeutique spécifique.

### Acné à prédominance rétentionnelle

- adapalène à 0,1% ou trétinoïne à 0,025%, une application par jour

### Acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse)

#### Forme localisée

- en première intention : peroxyde de benzoyle à 5% une application par jour ;
- en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle :
  - o soit l'adapalène à 0,1% une application par jour
  - o soit un antibiotique local (érythromycine à 4% ou clindamycine à 1%) associé à un rétinoïde local (trétinoïne à 0,025% ou adapalène à 0,1%) (application le soir ou en alternance matin/soir).

#### Forme étendue et/ou d'évolution prolongée

- en première intention : cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) par voie orale ( $\leq 3$  mois de traitement continu) ;
- en cas de contre-indication aux cyclines : érythromycine.

Il est recommandé d'associer un traitement local à l'antibiothérapie générale :

- peroxyde de benzoyle,
- ou un rétinoïde local,
- ou l'association des deux.

L'association d'une antibiothérapie locale à une antibiothérapie générale n'est pas recommandée.

En cas d'échec des traitements précédents : isotrétinoïne orale (0,5 mg/kg/jour en attaque jusqu'à une dose cumulée comprise entre 100 et 150 mg/kg) (cf AMM).

En cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux, le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire minimale à modérée.

### Acné nodulaire et autres formes sévères

- isotrétinoïne orale (cf AMM) - **MISES EN GARDE CONCERNANT LE TRAITEMENT PAR ISOTRETINOÏNE**

#### Traitement d'entretien

- rétinoïdes locaux, notamment adapalène à 0,1%, éventuellement en association avec le gluconate de zinc oral ;
- chez la femme souhaitant une contraception : hormonothérapie non androgénique.

**ANNEXE 1**

**TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX AYANT UNE AMM POUR L'ACNE EN 2007**

<b>Traitements par voie locale</b>	
<b>Trétinoïne</b> et dérivés, seuls ou associés	Trétinoïne seule Trétinoïne associée (+ érythromycine) Isotrétinoïne Isotrétinoïne associée (+érythromycine) Adapalène
<b>Peroxyde de benzoyle</b>	
<b>Antibactériens locaux</b>	Clindamycine Erythromycine Sulfacétamide Acide azélaïque
<b>Divers</b>	Soufre, sulfate de cuivre et de zinc
<b>Traitements par voie générale</b>	
<b>Antibiotiques</b>	<b>Cyclines</b> Doxycycline Lymécycline Métacycline Minocycline  <b>Macrolides</b> Erythromycine
<b>Traitements hormonaux</b>	Estroprogestatifs (éthinyloestradiol + norgestimate) Estroantiandrogènes (éthinyloestradiol + acétate de cyprotérone)
<b>Rétinoïdes</b>	Isotrétinoïne
<b>Autres</b>	Gluconate de zinc