

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. HÉDON*

Première partie
Gynécologie médicale



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Prise en charge de l'acné par le gynécologue

S. BRUGÈRE
(Bordeaux)

Résumé

L'acné est l'une des pathologies dermatologiques les plus fréquemment rencontrées en pratique courante.

Elle touche une grande partie des adolescentes de manière plus ou moins sévère mais également un nombre non négligeable de patientes adultes.

Le rôle des hormones stéroïdiennes dans la physiopathologie de l'acné explique l'influence de la contraception orale et d'autres traitements hormonaux gynécologiques sur cette pathologie.

Il importe que le gynécologue sache :

- reconnaître et poser les bases du diagnostic d'une endocrinopathie associée, s'il y a lieu ;*
- donner la contraception la plus adaptée et la plus sûre possible en fonction des recommandations édictées par les autorités de santé ;*
- connaître la conduite à tenir pendant la grossesse ;*
- adresser au dermatologue lorsque la pathologie le nécessite.*

35 rue Turenne - 33000 Bordeaux

Correspondance : sandrine.brugere@orange.fr

Mots clés : endocrinopathie associée, contraception adaptée, traitement pendant la grossesse, collaboration avec le dermatologue

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

INTRODUCTION

Le gynécologue est un acteur primordial de la santé de l'adolescente, prenant en charge les troubles occasionnés par l'installation de la puberté puis la première demande contraceptive.

Il continue ensuite à être présent pour la poursuite et les changements de contraception, pour le suivi des grossesses et plus tard pour la prise en charge des manifestations de la préménopause, puis de la ménopause.

À chacune de ces étapes, l'acné, une des principales pathologies dermatologiques courantes, peut être présente.

Cet article a pour but de définir la conduite à tenir du gynécologue face à ce trouble, en fonction de la physiopathologie de l'acné, du rôle des hormones, et par là des traitements hormonaux, à chaque étape de la vie de la femme.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNÉ

L'acné relève de quatre mécanismes :

- une hyperprolifération épidermique folliculaire ;
- une inflammation ;
- une concentration et une activité augmentée de *Propionibacterium acnes*, bactérie à Gram positif anaérobie ;
- un excès de production de sébum.

C'est ce dernier paramètre qui est sous la dépendance hormonale des androgènes.

Les androgènes sont essentiellement fabriqués par la thèque et le stroma ovariens et par la zone réticulée des glandes surrénales. La glande sébacée possède également l'équipement enzymatique pour produire des androgènes localement à partir du sulfate de déhydro-épiandrostérone (SDHA). Des récepteurs aux androgènes sont présents dans la couche basale des glandes sébacées.

Les androgènes circulants auraient un rôle permissif sur l'initiation et la promotion de l'acné mais il peut y avoir également un excès de la production locale d'androgènes ou une augmentation du nombre ou de la réceptivité des récepteurs aux androgènes, ce qui explique que de nombreuses patientes aient des taux d'androgènes circulants (y compris de testostérone libre qui est la forme active de la testostérone) normaux.

II. LE GYNÉCOLOGUE ET L'ACNÉ À L'ADOLESCENCE

L'acné touche 80 % des adolescentes à un degré plus ou moins intense (l'acné modérée à sévère représente 20 % des acnés) [1].

À cet âge, l'acné est favorisée par une hyperandrogénie relative physiologique liée au fait que la sécrétion d'androgènes surrénaliens précède la puberté, puis au caractère souvent anovulatoire des premiers cycles avec augmentation seulement progressive des sécrétions d'œstrogènes puis de progestérone par rapport à la sécrétion d'androgènes ovariens.

Si le retentissement esthétique de l'acné est évident, il apparaît de plus en plus certain que l'acné a un retentissement psychologique majeur, comme en témoignent de nombreuses études, certaines allant même jusqu'à corrélérer acné et taux de suicides [2].

La prise en charge d'une patiente adolescente acnéique pose plusieurs types de questions au gynécologue :

- nous devons déterminer si cette acné est le signe d'une pathologie endocrinienne associée, et dans ce but nous devons décider si un bilan biologique et/ou radiologique est nécessaire et lequel ;
- si cette jeune fille souhaite une contraception, nous devons faire le choix le plus adapté ;

- si cette jeune fille ne souhaite pas de contraception, nous devons juger de l'opportunité d'un éventuel traitement hormonal de cette acné ;
- à tout moment nous devons savoir quand, impérativement, confier cette patiente à un confrère dermatologue.

II.1. Recherche d'une pathologie endocrinienne associée

Lorsque l'acné s'accompagne de signes cliniques d'hyperandrogénie, comme un hirsutisme (défini par le développement de poils durs et pigmentés dans des territoires masculins : lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, aréoles mammaires, ligne blanche ombilico-pubienne, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses), une alopécie androgénique, en particulier du vertex, et à plus forte raison s'il existe des signes de virilisation (raucité de la voix, sudation importante, hypertrophie du clitoris ou des grandes lèvres), un bilan doit impérativement être réalisé. La présence de troubles du cycle menstruel (oligo ou aménorrhée) impose également un bilan.

À l'inverse, une acné isolée touchant une seule zone du corps n'est pas un signe d'hyperandrogénie et la gravité de l'acné n'est pas non plus un marqueur de pathologie endocrinienne.

Si un bilan paraclinique est décidé, il est habituel actuellement en France de réaliser en première intention au moins une échographie pelvienne mesurant le volume de chacun des ovaires et dénombrant les follicules ovariens, ainsi qu'un dosage de la testostérone plasmatique totale et de la 17OH progestérone plasmatique [3]. Ces examens seront si possible réalisés en phase folliculaire précoce.

La principale pathologie retrouvée sera le **syndrome des ovaires polykystiques** (SOPK) : le SOPK est considéré quatre fois sur cinq comme étant la cause de l'hyperandrogénie, il affecterait une femme sur quinze dans le monde [3].

Le diagnostic sera établi selon les critères du consensus de Rotterdam (2003) : présence de deux critères parmi les trois suivants :

- troubles du cycle : cycle long (> 35 j), oligospanioménorrhée, aménorrhée ;
- hyperandrogénie clinique : hirsutisme, acné, alopécie et/ou biologique ;
- aspect d'ovaires micropolykystiques en échographie pelvienne : volume augmenté (> 10 ml) et/ou plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires.

Il s'agit cependant d'un diagnostic d'élimination : les diagnostics différentiels suivants devront avoir été écartés :

- bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive ;
- tumeurs ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétantes ;
- hyperprolactinémie ;
- anovulation hypothalamo-hypophysaire.

L'hormone anti-müllérienne pourrait être une aide au diagnostic de SOPK. Son taux est souvent très élevé dans ce syndrome. Cela pourrait être utile surtout quand le compte folliculaire échographique est irréalisable [3].

Dans un premier temps et en dehors de la prise en charge des conséquences directes de l'hyperandrogénie, le premier problème posé est celui de la fertilité de ces patientes.

Plus tardivement, ces femmes resteront à surveiller du fait de la fréquence de syndromes métaboliques associés au SOPK.

Le premier diagnostic différentiel à éliminer est le **bloc enzymatique en 21-hydroxylase**. À l'adolescence, il s'agira pratiquement toujours de formes à révélation tardive, dites « non classiques » (ou modérées) qui correspondent à des déficits partiels en 21-hydroxylase.

Cette pathologie est en rapport avec une anomalie génétique autosomique dominante, sa prévalence est évaluée à 1,5 à 4 % des hirsutismes [3].

Le diagnostic repose sur le dosage de la 17OH progestérone en phase folliculaire précoce. Lorsque cette valeur est supérieure à 5 ng/ml, le diagnostic est très vraisemblable et devra être confirmé par analyse génétique. Si cette valeur est comprise entre 2 et 5 ng/ml, il était d'usage d'effectuer un test de stimulation par injection de synacthène immédiat, cette molécule étant manquante depuis de nombreux mois, la Société française d'endocrinologie (SFE) a édicté des consignes pour interpréter le dosage basal de 17OH progestérone selon les circonstances cliniques (Tableau I).

L'analyse génétique à la recherche de mutations du gène CYP2 permet de définir la gravité des mutations qui est variable. Les caractéristiques de certaines mutations dites sévères peuvent avoir des implications lors d'une grossesse, nécessitant le génotypage du conjoint et un éventuel protocole de prise en charge spécifique de la grossesse si une mutation est également découverte, afin d'éviter la survenue d'un syndrome de perte de sel pouvant mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né de sexe féminin et un syndrome de virilisation parfois majeur.

Tableau I - Interpréter le dosage basal de 17OH progesterone pour le diagnostic de l'hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive d'après la Société française d'endocrinologie

Diagnostiquer l'hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par bloc en 21 OHase sans Synacthène® : utilisation du dosage basal de la 17 Hydroxyprogesterone
<p>Le test au synacthène ordinaire permet de faire le diagnostic d'hyperplasie congénitale de surrénales (HCS) à révélation tardive, par bloc en 21 OHase et doit être confirmé par analyse génétique à la recherche de mutations du gène CYP21. En absence de synacthène ordinaire disponible, le groupe de travail de la SFE recommande les propositions suivantes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il est d'abord toujours nécessaire d'exclure les autres causes d'hirsutisme, de spanioménorrhée et d'infertilité avant la recherche d'une HCS et pratique d'un éventuel génotypage. 2. Chez la femme, dans un contexte d'infertilité, une élévation de la Progesterone en début de cycle et/ou une élévation de la 17OHP >2 ng/ml, soit 6 nmole/l, est une indication de génotypage. 3. En cas de grossesse avérée et après avoir éliminé une autre cause d'élévation possible de la 17OHP, le génotypage peut éviter des investigations et un stress inutiles pour évaluer un risque de transmission d'anomalies sévères. 4. Le dosage du 21 désoxycortisol n'a pas d'intérêt dans ce contexte 5. Enfin, tout dossier peut être discuté en amont entre le clinicien demandeur et les référents cliniciens ou généticiens pour cette pathologie <p>Véronique Tardy, Christine Bellané-Chantelot, Anne Bachelot et Philippe Touraine Philippe.touraine@psl.aphp.fr Anne.bachelot@psl.aphp.fr veronique.tardy@chu-lyon.fr christine.bellane-chantelot@psl.aphp.fr</p>

Les autres diagnostics sont recherchés dans des contextes évocateurs :

- galactorrhée spontanée ou provoquée faisant rechercher une hyperprolactinémie. L'**hyperprolactinémie** stimule en effet directement la sécrétion des androgènes surrénaux et peut entraîner une hyperandrogénie, modérée le plus souvent ;
- des signes de virilisation ou des conditions brutales d'apparition des signes d'hyperandrogénie conduisent souvent à trouver une concentration en testostérone plasmatique supérieure à 2 ng/ml faisant évoquer une **tumeur virilisante ovarienne ou surrénalienne** ;
- une érythrose faciale, une répartition facio-tronculaire des graisses, la présence de vergetures pourpres de l'abdomen conduisent à se poser la question d'un **syndrome de Cushing** et à doser le cortisol libre urinaire ;
- les troubles du cycle menstruel doivent faire éliminer une anovulation hypothalamo-hypophysaire, lors de laquelle les signes d'hyperandrogénie sont en général inexistantes, sauf parfois en phase de récupération de la fonction hypothalamique, en particulier après une anorexie mentale ;

- il ne faut pas méconnaître **les hyperandrogénies iatrogènes** : traitements androgéniques locaux (lichens), stéroïdes anabolisants, progestatifs de synthèse, anticonvulsivants, analogues de l'ACTH et métopirone.

Le valproate de sodium (Dépakine®) serait capable, par son interférence avec des phénomènes post-génomiques, de reproduire les anomalies fonctionnelles de la thèque retrouvées dans le SOPK.

De plus certains médicaments sont susceptibles d'entraîner une acné : halogènes (iode, brome, fluor, chlore) ; antituberculeux (isoniazide, rifampicine) ; vitamine B12 ; immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine) ; psychotropes (certains antidépresseurs tricycliques, diazépam, phénothiazine, sels de lithium) ; sels d'or et paradoxalement tétracyclines et isotrétinoïne [4].

II.2. Demande de contraception

Une fois cette démarche étiologique réalisée si nécessaire, si la jeune fille souhaite une contraception, il est tentant pour le gynécologue de penser résoudre à la fois la question de la contraception et celle de l'acné par le même produit.

Il importe cependant de toujours se rappeler que la contraception n'a qu'une action suspensive et donc que son effet ne dure que le temps de la prise du médicament.

Certains contraceptifs oraux, et en particulier certains œstroprogestatifs (OP) peuvent exercer une action anti-androgénique et par là avoir une action favorable sur l'acné. Les OP n'induisent pas d'acné en l'absence de pathologie préexistante.

Cette action s'effectue par plusieurs voies :

- certaines sont communes à tous les œstroprogestatifs (OP) :
 - diminution de la production d'androgènes ovariens du fait de l'action anti-gonadotrope ;
 - augmentation de la production hépatique de *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) par l'éthinylestradiol (EE), et de ce fait diminution de la fraction libre active de la testostérone ; ces effets dépendent du type et de la dose de l'œstrogène employé ;
- en revanche, selon la structure du progestatif, l'action sur les androgènes est variable : le progestatif se fixe aux récepteurs des androgènes mais son action peut être agoniste ou antagoniste ; par ailleurs certains progestatifs peuvent se fixer à la SHBG et augmenter la fraction libre de la testostérone et donc son activité.

Les progestatifs sont classés en :

- dérivés de la nortestostérone : première génération : norethistérone ; deuxième génération : lévonorgestrel, norgestimate ; troisième génération : désogestrel, gestodène, diénogest ;
- dérivés de la progestérone : dérivés pregnanes : acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, drospirénone, dérivés norpregnane : nomégestrol acétate.

Parmi les dérivés de la nortestostérone, la recherche a permis une modification des molécules, les rendant plus antigonadotropes et moins androgéniques, ce qui a justifié la classification en génération. Nous y reviendrons.

Les dérivés de la progestérone sont moins androgéniques que les premières et deuxièmes générations, l'acétate de cyprotérone possédant les propriétés anti-androgéniques les plus fortes.

Utilisé dans un OP, l'action anti-androgénique de ces molécules est encore différente, modifiée éventuellement par l'association à l'œstrogène, par la dose de l'œstrogène utilisé et par le type d'œstrogène puisque la plupart de ces molécules sont utilisées avec de l'EE (entre 15 et 35 µg) mais certaines sont associées avec un œstrogène naturel (valérate d'estradiol pour le diénogest et 17-béta estradiol pour l'acétate de nomégestrol) (Tableau II).

Tableau II - Classification des OP avec exemples de quelques noms commerciaux

Dérivés de la nortestostérone	Première génération	noréthistérone	Triella®
	Deuxième génération	lévonorgestrel	Adépal®, Trinordiol®, Daily G®, Minidril®, Ludéal®
		norgestimate	Triafémi
	Troisième génération	désogestrel	Mercilon®, Cycléane®, Varnoline®
		gestodène	Méliane®, Harmonet®, Moneva®, Triminulet®, Minesse®, Melodia®
		diénogest	Qlaira®
Dérivés de la progestérone	pregnanes	Acétate de chlormadinone	Bélara®
		Acétate de cyprotérone	Diane35®, Holgyème®, Minerva®
		drospirénone	Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®
	norpregnane	Acétate de nomégestrol	Zoely®

La réponse théorique à chaque type d'OP est déjà très variable en fonction de ces caractéristiques, mais il faut ajouter, et c'est fondamental, que la réponse individuelle de chaque patiente à l'action d'un OP donné est très incertaine.

Il est impossible d'extrapoler l'efficacité clinique d'une molécule en se basant sur l'évolution sous traitement des taux circulants d'androgènes ou de SHBG car il n'existe pas de corrélation entre ces valeurs et l'importance ou la sévérité d'une acné.

Quant aux études cliniques, elles sont décevantes car le nombre d'études comparatives valables est très limité.

Il existe une étude Cochrane parue en 2012. L'analyse des résultats de neuf essais randomisés sur dix ayant étudié plusieurs OP différents contenant du lénorgestrel, de l'acétate de chlormadinone, de l'acétate de cyprotérone, du désogestrel, de la drospirénone, du norgestimate, de l'acétate de nomégestrol montre que les OP sont plus efficaces qu'un placebo, mais par ailleurs l'analyse des études ayant comparé les différents OP entre eux trouve peu de différences [5].

En juin 2014 a été publiée une étude [6] comparant le norgestimate (NGM) et le désogestrel (DSG) dans le traitement de l'acné : sur 201 patientes randomisées, 93 sujets prenant du NGM et 95 sujets prenant du DSG ont pu être analysés. Au bout de 6 mois, selon le point de vue des investigateurs, la réponse était meilleure dans le groupe NGM mais lorsque l'on faisait réaliser une auto-évaluation par les patientes, la satisfaction était discrètement plus élevée dans le groupe DSG, ce qui témoigne bien de la grande part de subjectivité entrant dans l'analyse des résultats.

Il paraît donc difficile de dicter une attitude qui fasse totalement abstraction de l'intuition personnelle basée sur l'expérience de chaque praticien dans le choix d'une contraception pour une adolescente acnéique, tellement la contribution de la réponse individuelle de chaque patiente est capitale.

Cependant, pour faire un choix contraceptif chez une jeune fille acnéique, il est indispensable de tenir compte de tout ce que nous a appris la « crise de la pilule », survenue récemment en France à l'occasion de la médiatisation d'un procès à l'égard de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et d'un laboratoire pharmaceutique, intenté par une jeune fille victime d'un accident vasculaire cérébral a priori d'origine veineuse, ayant causé de très lourdes séquelles fonctionnelles.

La survenue d'une thrombose veineuse en rapport avec un OP est un accident rare mais potentiellement grave voire dramatique, et ce d'autant plus qu'elle arrive avec une particulière fréquence dans

l'année qui suit l'installation de la contraception, donc chez des filles très jeunes et en parfaite santé [7].

Tout OP entraîne une augmentation du risque veineux thromboembolique du fait de la modification au niveau hépatique des paramètres de la coagulation (ce risque restant cependant toujours inférieur à celui qui est observé pendant la grossesse). De ce fait, toute jeune fille qui a des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse profonde doit être investiguée, et avant l'assurance de l'absence de sur-risque, exclue de la prescription d'OP quel qu'il soit.

Une fois ce principe de base posé, il faut savoir que le risque thromboembolique veineux dépend du progestatif utilisé dans l'OP, plus important avec les progestatifs récents.

Le risque de voir survenir une thrombose veineuse est évalué à 3 pour 10 000 années/femmes en dehors de toute contraception. Il passe à 7 pour 10 000 années/femmes toutes contraceptions confondues et il est de 29 pour 10 000 années/femmes pendant la grossesse. Avec un progestatif de troisième génération, le sur-risque serait compris entre 2,1 et 2,2 avec un dosage d'EE équivalent [8].

En effet, au cours des années, la recherche a permis d'utiliser des doses moins importantes d'EE en renforçant les propriétés antigonadotropes des progestatifs dérivés de la nortestostérone employés.

Comme nous venons de le voir, ces nouveaux progestatifs sont également prévus pour être moins androgéniques, initialement afin d'améliorer la tolérance métabolique des OP.

Cependant, un effet paradoxal et non prévu sur la tolérance de ces molécules a été mis en évidence avec une augmentation du risque de voir survenir une thrombose veineuse. En effet, en rendant le climat des OP moins androgénique, donc plus « œstrogénique », les nouveaux progestatifs ont également modifié l'impact hépatique de ces produits, et par là l'effet sur les protéines intervenant dans la coagulation comme en témoigne par exemple la mesure de la résistance à la protéine C activée [8]. Et de ce fait, moins les OP sont androgéniques, plus ils sont thrombogènes.

Le pouvoir anti-androgénique et le risque thrombotique veineux vont croissant entre les trois générations d'OP contenant des progestatifs dérivés de la nortestostérone.

En ce qui concerne les autres molécules contenant des progestatifs dérivés de la progestérone, il faut placer à part l'acétate de cyprotérone dont l'utilisation dans un OP (Diane 35® et ses génériques) n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception en France. Le risque thromboembolique de cet OP serait équivalent à celui d'un OP contenant un progestatif de 3^e génération. En ce qui

concerne ses indications, il faut s'en remettre aux recommandations de l'ANSM lors de sa remise sur le marché français [9], restreignant l'indication de Diane 35® « au traitement de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique, chez les femmes en âge de procréer ».

Le risque des OP contenant de la drospirénone est assimilé à celui des OP de troisième génération.

Le risque des OP contenant un œstrogène naturel est assimilé à celui des OP de deuxième génération.

Pour compliquer encore le problème, si l'OP contient de l'EE, le risque thromboembolique veineux dépendrait également de la dose d'EE, comme en témoignent des études rétrospectives. Cependant aucune étude prospective n'a montré de différence significative en matière de risque entre 15 et 35 µg d'EE, qui sont les doses habituelles des COP utilisés chez l'adolescente aujourd'hui. Les recommandations de l'ANSM [10] envisagent la prescription en première intention chez la patiente acnéique de l'OP contenant du norgestimate, cette association étant dosée à 35 µG d'EE.

Les formes non orales d'administration des OP (anneau et patch) contiennent de l'EE et de l'étonogestrel pour l'anneau et de l'EE et de la norelgestromine pour le patch. Malgré la voie d'absorption non orale, il existe un passage hépatique identique de l'EE et les caractéristiques des progestatifs employés font que ces produits entraînent une augmentation du risque thromboembolique augmenté par rapport aux OP de deuxième génération [8].

Le tableau III [8] résume le risque thromboembolique relatif des principales associations OP orales en sachant que l'OP dosé à 50 µg d'EE (Stédiril®) n'est plus qu'exceptionnellement utilisé aujourd'hui.

Tableau III - Principales associations œstroprogestatives et leur risque relatif thromboembolique

Association estro-progestative	Exemples de noms commerciaux	Risque relatif thrombo-embolique veineux par rapport à EE 20/Lévonorgestrel
EE 20 / Lévonorgestrel	Leeloo®, Lovuloo®, Optiloo®	1
EE 20 / Gestodène	Carlin 20®, Harmonet®, Méliane®	1,0 (0,5-1,7)
EE 30 / Lévonorgestrel	Ludal Gés®, Minidri®, Optidri®	1,1 (0,7-1,7)
EE 35 / Norgestimate	Triafem®	1,1 (0,7-1,8)
EE 20 / Désogestrel	Éfézial 20®, Mercilon®	1,5 (0,9-2,6)
EE 35 / Acétate de cyprotérone	Diane 35®	1,7 (1,0-3,0)
EE 30 / Gestodène	Carlin 30®, Minulet®	1,7 (1,0-2,7)
EE 30 / Drospirénone	Jasmine®	1,7 (1,1-2,7)
EE 30 / Désogestrel	Cycléane®, Éfézial 30®, Varnoline®	1,9 (1,2-3,1)
EE 50 / Lévonorgestrel	Stédiril®	2,3 (1,3-4,2)

D'après la méta-analyse de Stegemann et al. (2013).

Enfin, le risque de thrombose artérielle, qui est cependant beaucoup moins prégnant chez la jeune fille, dépend également de la dose d'EE.

Dans la mesure où le principal facteur de risque thromboembolique veineux est la présence d'une thrombophilie constitutionnelle et que cette thrombophilie est souvent familiale, il est fondamental que l'interrogatoire sur les antécédents personnels et familiaux de la jeune fille soit rigoureux, afin **d'exclure** de la prescription de toute association OP, au moins dans un premier temps, une patiente qui aurait possiblement un sur-risque thromboembolique veineux, au premier plan duquel on trouve les antécédents d'accidents thromboemboliques chez des parents au premier degré. Si un antécédent de ce type existe, il est indispensable de prendre un avis spécialisé auprès d'un médecin spécialiste de la coagulation. Sans appliquer des mesures aussi draconiennes, il faudra également être prudent en cas d'obésité et pour certains auteurs en cas de tabagisme.

La première prescription d'une contraception chez une jeune fille acnéique doit prendre également en compte des facteurs qui conditionnent l'observance du traitement comme l'éventuel remboursement de la molécule ou la prise en continu du produit.

En se basant sur les recommandations de l'ANSM [10], il paraît donc licite de proposer, en première intention, comme contraception à une jeune fille acnéique sans antécédent personnel ou familial d'accident thromboembolique veineux :

- soit une pilule contenant du lévonorgestrel associée à 20 ou 30 µg d'EE ;
- soit l'association contenant du NGM et 35 µG d'EE.

Si le résultat sur la peau n'est pas satisfaisant, il faudra savoir changer de produit suffisamment rapidement pour ne pas compromettre l'observance, en se basant sur les données de la littérature mais aussi sur sa propre expérience de clinicien et en adaptant la prescription au résultat constaté et au vécu de la patiente, soit en utilisant un OP plus dosé en œstrogènes, soit en changeant de progestatif et en utilisant un OP moins androgénique. La prescription de Diane 35® et de ses génériques peut trouver là son utilité. Cette adaptation peut conduire à plusieurs changements.

Le problème est un peu différent si la jeune fille présente une acné sévère et si une mise sous isotrétinoïne est envisagée.

La contraception doit précéder d'un mois la mise sous isotrétinoïne, elle sera poursuivie un mois après l'arrêt du traitement. La patiente doit s'engager à suivre une contraception avec signature

d'un accord de soins et de contraception. La prescription et la délivrance du médicament sont effectuées après vérification qu'une grossesse n'est pas en cours.

Si la jeune fille n'a pas de facteur de risque thromboembolique, la situation sera identique à celle décrite précédemment. Diane 35® et ses génériques ne doivent pas être prescrits dans cette indication.

Si une jeune fille qui présente un sur-risque thromboembolique veineux doit être mise sous isotrétinoïne et doit donc avoir une contraception fiable, compte tenu de l'effet tératogène de cette molécule, le recours aux OP est impossible.

Il est illogique de donner une molécule progestative pure, potentiellement acnéigène comme le lévonorgestrel ou le désogestrel [11] qui sont pourtant les seules molécules ayant l'AMM en contraception chez la femme à risque thromboembolique veineux.

L'implant à l'étonogestrel est également acnéigène.

Reste la solution du dispositif intra-utérin au cuivre qui n'est pas envisageable chez toutes les jeunes filles.

En France il est habituel de donner, en contraception orale, dans des situations à risque vasculaire où l'utilisation de cette molécule a été particulièrement étudiée [12], de l'acétate de chlormadinone, dérivé norpregnane dépourvu d'action androgénique, seul sans œstrogène, à doses anti-gonadotropes, soit 20 jours par mois à la dose de 10 mg par jour. Cette utilisation se fait hors AMM.

II.3. En l'absence de désir contraceptif

Si cette jeune fille ne souhaite pas spécifiquement de contraception, nous devons juger de l'opportunité d'un traitement hormonal de cette acné, en se souvenant du fait que l'effet de ce traitement ne sera que suspensif.

Nous devons impérativement prendre l'avis d'un dermatologue qui sera en mesure de prendre la responsabilité de l'indication d'un OP à visée non contraceptive, devant l'échec des autres traitements, ou devant une acné qui présenterait des caractéristiques permettant de prédire une meilleure réponse à un traitement de ce type, les critères de cette évaluation restant discutés selon les spécialistes [13]. La prescription se fera ensuite avec les précautions habituelles, sous notre responsabilité.

Se pose ensuite la question des autres traitements hormonaux principalement acétate de cyprotérone et spironolactone.

Ils sont en principe réservés aux cas où l'acné s'accompagne d'autres signes d'hyperandrogénies (hirsutisme, alopecie). Ils sont parfois utilisés en cas d'échec des autres thérapeutiques [14].

L'acétate de cyprotérone (CPA) est un progestatif puissant, dérivé pregnane, qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de la testostérone et de la delta 4 androstènedione par inhibition de la LH. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux. En France il a l'AMM dans l'hirsutisme, il n'est pas disponible aux États-Unis, ce qui explique le faible nombre d'études sur ce produit.

Dans le traitement de l'acné, l'acétate de cyprotérone est utilisé, nous l'avons vu, dans l'association Diane 35® ou ses génériques, à la dose de 2 mg, dans les conditions définies par l'ANSM [9]. Parfois il est utilisé en association à un autre OP ou à un œstrogène seul, à la dose de 25 à 50 mg, soit 10 jours, soit 20 jours par mois. Cette utilisation est hors AMM, il n'y a pas d'étude pour juger de son efficacité et de sa tolérance. Hormis dans l'association Diane 35®, il n'y a donc pas actuellement d'indication de l'acétate de cyprotérone dans le traitement de l'acné isolée.

La spironolactone est largement utilisée comme anti-hypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone. Cette molécule possède aussi des effets anti-androgéniques par inhibition de la production ovarienne et surrénalienne des androgènes, blocage des récepteurs aux androgènes, élévation de la SHBG, élévation de la clairance de la testostérone et inhibition de la 5-alpharéductase [14]. Elle est donc parfois utilisée dans le traitement de l'acné ou de l'hirsutisme.

Cependant une étude Cochrane récente [15] n'a pas permis de mettre en évidence d'effet certain de la spironolactone sur l'acné malgré une utilisation (hors AMM) d'une vingtaine d'années, ce qui s'oppose à l'appréciation subjective de nombreux médecins utilisateurs [16].

Les effets de la spironolactone sont doses dépendants, les doses utilisées vont de 25 à 200 mg. En cas de nécessité contraceptive, l'utilisation conjointe d'un OP ou d'une autre contraception est nécessaire, les OP permettent également de réduire le nombre de troubles du cycle induits par la spironolactone. Chez la femme jeune le risque d'hyperkaliémie est négligeable, la surveillance biologique est indiquée seulement en cas de pathologie préexistante.

Cependant, dans l'état actuel des connaissances, la spironolactone n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné isolée.

II.4. Quelles patientes adresser au dermatologue ?

Nous devons impérativement confier au dermatologue :

- les patientes qui ont une histoire familiale d'acné ;
- les patientes dont l'acné est très précoce ;
- les patientes dont l'acné est étendue, touchant le décolleté ou le dos ;
- les patientes dont l'acné est inflammatoire, modérée à sévère, avec apparition de cicatrices ;
- les patientes qui ont déjà des antécédents de plusieurs lignes de traitements inefficaces ;
- les patientes dont l'acné persiste ou récidive sous contraception orale bien adaptée.

III. LE GYNÉCOLOGUE ET L'ACNÉ CHEZ LA FEMME ADULTE

Si l'acné touche une proportion importante des adolescentes comme nous venons de le voir, les femmes adultes ne sont pas épargnées par cette maladie ; cette pathologie paraît même plus fréquente qu'auparavant [17] si l'on en juge par la demande de consultation chez l'adulte pour ce motif. Certes parmi ces patientes en demande de soin, un certain nombre se serait résigné à cet état de fait il y a quelques années, mais il semble cependant que la pathologie soit en réelle augmentation.

Quatre-vingts pour cent des acnés de l'adulte seraient la prolongation d'une acné de l'adolescence [1].

Cliniquement, il s'agit assez spécifiquement d'une acné inflammatoire du bas du visage, l'atteinte du torse est commune, les poussées inflammatoires prémenstruelles sont fréquentes, l'acné de la femme adulte est souvent désespérément trainante et récidivante avec persistance de cicatrices.

La fréquence des antécédents familiaux d'acné chez ces patientes fait évoquer un déterminisme génétique [18], le rôle du stress, d'une mauvaise qualité du sommeil ont été également mis en cause [19], le rôle du tabac et des traitements cosmétiques inadaptés est également incriminé.

La place d'un bilan paraclinique est controversée. Une étude de 2013 [20] montre que le bilan biologique hormonal est assez souvent

perturbé si une recherche élargie est effectuée (déhydroépiandrostérone, sulfate de déhydroépiandrostérone, androstènedione et testostérone totale). L'intérêt de ce bilan exhaustif pour la pratique clinique reste à démontrer.

La première tâche du gynécologue est de s'assurer qu'il n'existe pas de traitement, et en particulier de contraception, acnéigène.

En cas de demande contraceptive, les contraceptions progestatives pures disposant de l'AMM en contraception : dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, implant à l'étonogestrel, microprogestatifs au lévonorgestrel ou au désogestrel sont déconseillées.

Si un OP est possible, il devra être choisi en fonction des critères définis au chapitre précédent et adapté si une acné persiste sous traitement, un produit contenant un progestatif moins androgénique pourra être proposé en tenant compte des facteurs de risque et des contre-indications. Les facteurs de risque artériels (tabac, hypertension artérielle, dyslipidémie, surpoids) pèsent d'autant plus lourds dans la balance du choix que l'âge de la femme augmente.

Du fait du caractère souvent rebelle des ces acnés, le recours à l'isotrétinoïne est fréquemment nécessaire, la collaboration gynécologue/dermatologue est vivement souhaitable.

Lorsque la femme est en préménopause, l'acné est moins fréquente car il existe une diminution de l'hyperséborrhée avec l'âge. Cependant, plusieurs mécanismes peuvent contribuer à la persistance d'une acné : la synthèse d'oestrogènes a tendance à diminuer mais l'augmentation de la FSH et de la LH peuvent entraîner une augmentation de la fabrication d'androgènes ovariens, de plus la production d'androgènes surrénaliens diminue de façon moins rapide que la production d'hormones ovariennes, ce qui peut créer un climat d'hyperandrogénie relative et la persistance ou la réapparition d'une acné favorisée également parfois par l'arrêt d'un traitement OP. Il conviendra également d'utiliser prudemment les progestatifs de synthèse chez ces patientes, en préménopause, mais également lors du traitement hormonal de la ménopause.

En post-ménopause tardive, l'acné est rare, mais l'apparition d'une acné et à plus forte raison encore l'apparition d'autres signes d'hyperandrogénie voire de virilisation doivent faire pratiquer un dosage des androgènes et rechercher une tumeur ovarienne ou surrénalienne virilisante.

IV. L'ACNÉ CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Lors de la grossesse, l'évolution de l'acné est variable, amélioration, stabilisation ou aggravation sont observées [21].

Il peut exister une amélioration qui paraît logique du fait de l'action des œstrogènes sécrétés en grande quantité chez la femme enceinte, mais parfois une aggravation voire une apparition *de novo* survient.

Hormis l'effet de l'arrêt automatique des traitements OP qui sont suspensifs de l'acné, il semble que les quantités élevées de progestérone sécrétée puissent modifier la production de sébum. Par ailleurs, les modifications immunologiques de l'état gravidiques pourraient aussi contribuer à cette aggravation de l'acné.

Le traitement de l'acné pendant la grossesse devra bien entendu, en premier lieu, ne pas faire courir de risque tératogène à l'enfant à naître.

Peu d'études existent sur le traitement de l'acné pendant la grossesse [22].

Lorsque l'acné est légère ou modérée, le recours aux traitements topiques locaux s'avère en général suffisant, les traitements à base d'érythromycine, de clindamycine, de peroxyde de benzoyle sont les traitements de choix.

Il est également possible d'utiliser per os le gluconate de zinc avec de bons résultats.

Si l'acné est sévère, en plus de ces thérapeutiques il peut être fait appel à l'érythromycine par voie orale. De fortes cures de corticostéroïdes ont été proposées pour des acnés particulièrement inflammatoires mais cela reste controversé [23] ; se discutera également le recours au traitement par laser.

Dans cette situation une bonne collaboration entre gynécologue et dermatologue est plus que jamais nécessaire.

Un autre versant du problème est l'exposition à un traitement de l'acné en début de grossesse lorsque l'état de grossesse n'est pas connu [23].

Bien entendu le médicament qui pose le plus de problème dans ce cas est l'isotrétinoïne [24] par voie orale. En principe, des précautions draconiennes sont prises par les dermatologues pour qu'aucune grossesse ne survienne pendant la prise et pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement. Si malgré cela une grossesse survient, une interruption de grossesse thérapeutique peut être proposée, compte tenu des risques neurologiques, cardiaques et auditifs encourus. En revanche, les patientes ayant été exposées à l'isotrétinoïne par voie

cutanée doivent être rassurées, même si ce produit est déconseillé pendant la grossesse.

En cas de prise d'acétate de cyprotérone [25], s'il s'agit de la prise d'un OP contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone, aucune précaution particulière n'est à prendre.

En cas de prise plus importante, supérieure à 25 mg/jour, si un fœtus masculin a été exposé entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée (soit au moment de la différenciation sexuelle), une surveillance échographique spécialement orientée sur les organes génitaux externes devra être réalisée, bien qu'aucun cas de féminisation de fœtus masculin n'ait été réellement rapportée. Ces précautions sont valables également en cas d'exposition à la spironolactone [26].

En cas d'exposition aux tétracyclines per os [27] au premier trimestre la patiente sera rassurée, même si la prise de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse, il y a en effet un risque de coloration des dents s'il existe une exposition au deuxième trimestre de la grossesse.

Enfin, l'utilisation de certains traitements de photothérapie ou de laser entraînerait une diminution des taux d'acide folique dans le sang (ceci a été observé surtout avec le traitement du psoriasis) et une supplémentation particulière doit alors être mise en place s'il y a désir de grossesse, dans le cadre de la prévention des anomalies du tube neural [20].

CONCLUSION

L'acné est une pathologie dermatologique très fréquente auquel le gynécologue est confronté au travers de ses prescriptions contraceptives, il peut également avoir un rôle de conseil devant toute femme acnéique et il importe alors qu'il ait des notions suffisantes sur la prise en charge dermatologique de l'acné à chaque âge de la vie de la femme.

Il a également un rôle dans le diagnostic étiologique de pathologies endocriniennes associées.

Une bonne prise en charge est donc indispensable, en collaboration avec le dermatologue, afin d'éviter l'apparition de séquelles cutanées à type de cicatrices et afin de prévenir le retentissement psychologique parfois très important de cette affection.

Bibliographie

- [1] Dreno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(2):S49-S51.
- [2] Féton-Danou N. Impact psychologique de l'acné. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137(2):S62-S65.
- [3] Peigné M, Villiers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Med* 2013;42:1487-99.
- [4] Ballanger-Desolneux F, Dreno B. Acné. *J Pédiat Puericult* 2011;24:28-38.
- [5] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425.
- [6] Jaisamrarn U, Chaovitsaree S, Angsuwathana S, Nerapusee O. A comparison of multiphasic oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel in acne treatment: a randomized trial. *Contraception* 2014 (sous presse).
- [7] Chabbert-Buffet, Guigues B, Trillot N, Biron C, Morange P, Pernod G, Scheffler M, Brugère S, Hedon B. Thrombose et contraception œstroprogestative : mise au point du groupe de travail pluridisciplinaire CNGOF-FNCGM-SFMV. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:309-15.
- [8] Gronier-Gouvernel H, Robin G. Risques cardiovasculaires de la contraception orale œstroprogestative : au-delà de la polémique. *Gynécol Obstet Fertil* 2014;42:174-81.
- [9] Diane 35® et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modifications des contre-indications et renforcement des mises en garde. Lettre aux professionnels de santé. ANSM 13.01.2014.
- [10] Contraceptifs hormonaux combinés (pilules, anneau vaginal et patch). Position finale du Comité des médicaments à usage humain CHMP. Point d'information. ANSM 25.11.2013.
- [11] Faure M, Drapier-Faure E. Acné et contraception hormonale. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:746-49.
- [12] Connard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437-41.
- [13] Dreno B. Un algorithme thérapeutique dans l'acné : pourquoi ? *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(2):S66-68.
- [14] Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Les traitements anti-androgènes. *Ann Endocrinol* 2010;71:e20-e26.
- [15] Brown J, Farquar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000194.
- [16] Lam C, Zaenglein A. Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol* 2014;32:502-15.
- [17] Revuz J. Acné de la femme adulte. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(2):S57-59.
- [18] Dumont-Wallon G, Dreno B. Acné de la femme de plus de 25 ans : spécifique par sa clinique et les facteurs favorisants. Étude rétrospective de 79 femmes. *Presse Med* 2008; 37:585-91.
- [19] Albuquerque RGR, Rocha MAD, Bagatin E, Tufik S, Andersen ML. Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res* 2014 Oct;306(8):683-8.
- [20] Gonzaga da Cunha M, Fonseca F, Machado C. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology* 2013; 226:167-71.
- [21] Vexiau P, Chirot M. Acné féminine : maladie dermatologique ou maladie endocrinienne ? *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30(1): 11-21.
- [22] Pugashetti R, Shinkai K. Treatment of acne vulgaris in pregnant patients. *Dermatol Ther* 2013;26:302-11.
- [23] Meredith F, Ormerod A. The management of acne vulgaris in pregnancy. *AM J Clin Dermatol* 2013;14:351-58.
- [24] Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Fiche isotrétinoïne. Mise à jour le 11 décembre 2013.
- [25] CRAT. Fiche acétate de cyprotérone. Mise à jour le 31 janvier 2013.
- [26] CRAT. Fiche spironolactone. Mise à jour le 1^{er} avril 2014.
- [27] CRAT. Fiche lymécycline. Mise à jour le 12 mars 2013.