Revues générales
Contraception

# Acné et pilule

**RÉSUMÉ : L'acné est une pathologie inflammatoire complexe du follicule pilosébacé sous dépendance hormonale. D'autres facteurs physiopathogéniques sont bien connus : la composition particulière du sébum et la présence d'une bactérie *P. acnes*. La prise en charge de l'acné de la jeune femme est souvent difficile. La polémique sur les pilules en 2013 a conduit à des changements ou des arrêts de contraceptions chez de nombreuses femmes qui ont vu réapparaître leur acné. De nouvelles questions se sont posées.**

→ **F. BALLANGER-DESOLNEUX**
Dermatologue, BORDEAUX.

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé très fréquente, touchant près de 80 % des adolescents. Elle peut parfois persister à l'âge adulte, en particulier chez la femme, entraînant un retentissement psychologique important. Les conséquences en termes de cicatrices et d'hyperpigmentations peuvent être sévères, justifiant un traitement précoce et adapté.

La stratégie de prise en charge de l'acné est fonction du type d'acné et de son intensité. De récentes découvertes dans la physiopathogénie de l'acné et la polémique sur les pilules en 2013 ont conduit à modifier nos habitudes de prise charge de l'acné.

## Physiopathogénie de l'acné : données récentes

L'acné est une pathologie complexe, hormonodépendante, faisant intervenir plusieurs facteurs : une hypersécrétion de sébum, une hyperkératinisation folliculaire anormale et une colonisation de la peau par une bactérie anaérobie à Gram positif *Propionibacterium acnes*.

### 1. Régulation de la production de sébum

La glande sébacée joue un rôle primordial dans l'initiation de la pathologie acnéique. L'acné est associée à une hyperséborrhée (peau grasse) et à des altérations des lipides du sébum, source de phénomènes inflammatoires locaux [1]. Les androgènes (testostérone et dihydrotestostérone) agissent sur les glandes sébacées par l'intermédiaire de récepteurs et activent les gènes intervenant dans la production de sébum. Cependant, chez la majorité des patientes acnéiques, il n'y a pas d'anomalie hormonale. Il s'agit en fait d'une hypersensibilité des récepteurs des glandes sébacées aux androgènes circulants.

Actuellement, il est reconnu que c'est la composition du sébum plus que la quantité de sébum qui est déterminante dans le développement de lésions acnéiques. En effet, l'oxygène et les micro-organismes transforment le sébum natif, lysent les triglycérides et peroxydent le squalène. Ces composants ont des propriétés irritantes et cytotoxiques provoquant une inflammation, une hyperkératose folliculaire réactionnelle et la formation de comédons [2].

**2. Formation du comédon**

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la formation du microcomédon :
– dans le kératinocyte, il existe des systèmes enzymatiques permettant de métaboliser à la fois les androgènes et le cholestérol. Des anomalies de ces systèmes pourraient modifier la prolifération et la différenciation des kératinocytes de l'infundibulum ;
– la modification des acides gras libres dans le canal du follicule pilosébacé favorise les anomalies de la différenciation kératinocytaire ;
– une cytokine, l'IL1, sécrétée par les kératinocytes, les sébocytes et *P. acnes*, a une activité comédogène.

**3. *Propionibacterium acnes***

Le rôle de *P. acnes* a longtemps été discuté. Des études récentes confirment que cette bactérie joue un rôle central dans la pathogénie de l'acné (***fig. 1***). En effet, elle est capable de stimuler les sébocytes et donc la production de sébum. Celui-ci est source de nutriments pour *P. acnes* et favorise sa prolifération, d'où un cercle vicieux. *P. acnes* est également capable d'induire la prolifération des kératinocytes et donc la formation du microcomédon, lésion toute débutante de l'acné. Enfin, *P. acnes* induit et maintient la réaction inflammatoire en sécrétant des facteurs enzymatiques et chimiotactiques et en activant l'immunité innée cutanée. *P. acnes* intervient donc à la fois dans la phase rétentionnelle et dans la phase inflammatoire de l'acné.

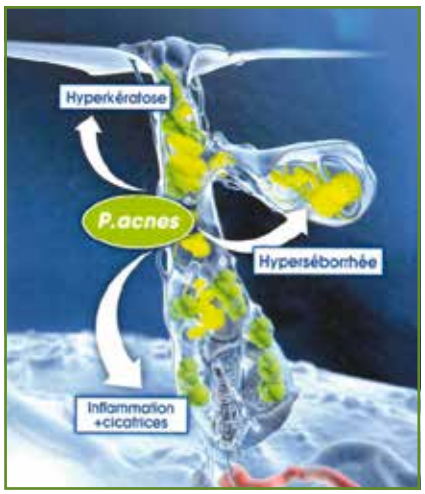


**Fig. 1 :** Physiopathogénie de l'acné [3].

Il n'existe pas de corrélation démontrée entre l'importance des lésions inflammatoires acnéiques et le nombre de bactéries *P. acnes* dans le follicule. Cela conduit à penser que *P. acnes* agit plus par un mécanisme inflammatoire qu'infectieux. Enfin, *P. acnes* a la particularité de s'organiser en biofilm (coque polysaccharidique qui isole la bactérie de son environnement), ce qui favorise sa prolifération et la rend plus résistante aux défenses immunitaires et surtout aux traitements anti-acnéiques [3].

L'acné est donc une pathologie extrêmement complexe. Les androgènes agissent à deux niveaux : ils stimulent la production de sébum et ils se lient aux récepteurs localisés au niveau des kératinocytes, et induisent une hyperkératinisation folliculaire anormale. Mais d'autres facteurs tels que *P. acnes* et la composition du sébum ont un rôle capital dans la pathogénie de l'acné.

Des facteurs externes peuvent aussi intervenir dans le développement de l'acné :
– des facteurs génétiques influencent probablement le début, la durée et l'intensité de l'acné. L'influence maternelle semble être particulièrement importante [4] ;
– le stress, par le biais de neuromédiateurs tels que la substance P ;
– le tabac : il a été démontré une corrélation entre le nombre de cigarettes fumées et l'intensité de l'acné rétentionnelle [5] ;
– l'alimentation : le lien acné-alimentation a été longtemps débattu. Il semble que l'alimentation occidentale, riche en hydrates de carbones hyperglycémiques et en lait, pourrait avoir un rôle dans la survenue et l'aggravation de l'acné, cela par le biais de l'augmentation de la sécrétion d'insuline et d'IGF1 [6].

## Individualisation de l'acné de la femme adulte

Il n'existe pas une seule acné mais "des acnés" en fonction du type et de la sévérité : on décrit l'acné rétentionnelle (faite essentiellement de comédons ouverts et microkystes), inflammatoire (avec majorité de papulo-pustules) ou mixte ; chacune des formes pouvant être minime, modérée ou sévère. L'acné de l'adolescent est bien connue. Récemment, l'acné de la femme adulte a été individualisée. Elle touche environ 35 à 40 % des femmes de plus de 25 ans. Deux sous-types sont décrits : l'acné persistante correspondant à la poursuite ou la rechute d'une acné présente à l'adolescence et l'acné tardive se manifestant à l'âge adulte.

Cliniquement, l'acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit le plus souvent de lésions du bas du visage, à prédominance inflammatoire (***fig. 2***), parfois excoriées (***fig. 3***), pouvant laisser des cicatrices [7, 8]. Il existe souvent des poussées prémenstruelles. Cette acné est considérée comme une pathologie hormonale périphérique liée à une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes situés sur les kératinocytes et les sébocytes. Le bilan hormonal est le plus souvent normal. Cependant, l'acné peut être un indicateur de pathologie endocrinienne et, en présence de signes associés d'hyperandrogénie, un bilan hormonal doit être demandé. La prise en charge est souvent difficile chez ces patientes très demandeuses de traitements efficaces. La peau est souvent réactive, fréquemment irritée par les thérapeutiques, et la réponse thérapeutique est lente. Par ailleurs, l'acné peut apparaître ou s'aggraver sous contraceptif.

**Fig. 2 :** Acné de la femme adulte.

**Fig. 3 :** Acné excoriée.

## Actualités sur les pilules

L'année 2013 a été marquée par une grande agitation autour des pilules de 3e et 4e générations en raison de la mise en évidence d'un surrisque thromboembolique veineux [9] et autour de Diane 35.

Le PRAC, comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, a conclu que le rapport bénéfice/risque des estroprogestatifs restait favorable mais que le risque thromboembolique veineux varie en fonction du progestatif. Les autres facteurs influençant le risque thrombogène sont la dose d'estrogène, le BMI et la durée d'utilisation (risque essentiellement pendant les 6 premiers mois d'utilisation de la pilule et absence de risque supplémentaire après ce délai).

| | |
|---|---|
| Femmes en âge de procréer sans contraception et non enceinte. | Environ 2 pour 10 000 |
| Femmes sous contraceptif avec lévonorgestrel ou noréthistérone ou norgestimate. | Environ 5-7 pour 10 000 |
| Femmes sous contraceptif avec étonogestrel ou norelgestromine. | Environ 6-12 pour 10 000 |
| Femmes sous contraceptif avec drospirénone, gestodène ou désogestrel. | Environ 9-12 pour 10 000 |
| Femmes sous contraceptif avec chlormadinone, diénogest ou nomégestrol. | Risque inconnu |

**Tableau I :** Classification des contraceptifs en fonction du risque thromboembolique veineux.

L'ANSM a donc actualisé récemment les caractéristiques des différents contraceptifs et les notices. Les contraceptifs sont classés en fonction du risque thromboembolique veineux par an, comme noté dans le ***tableau I***.

Cela a conduit à une modification des recommandations de l'ANSM concernant la prescription des pilules, avec indication à prescrire en première intention une pilule de 2e génération. Ainsi, chez les patientes acnéiques, les contraceptions de 3e génération ne doivent plus être proposées en première intention. Les conséquences de tout cela ont été une forte diminution de la prescription des estroprogestatifs de 3e et 4e générations, une augmentation de la prescription des contraceptifs de 2e génération. Certaines jeunes filles ont même préféré arrêter toute contraception hormonale.

En dermatologie, nous avons constaté une augmentation du nombre de patientes consultant pour de l'acné ou inquiètes du risque de récidive d'acné suite à la modification de leur contraception.

De nouvelles questions se sont posées pour les patientes, les gynécologues et les dermatologues :
– Quelle sera l'évolution d'une acné sous pilule 2e génération ?
– Quand changer ? Quelle alternative ?
– Quand proposer des anti-androgènes ?
– Quand adresser au dermatologue ?
– Quelle pilule proposer sous isotrétinoïne ?

Tout en sachant que la persistance ou l'apparition d'une acné conditionne l'observance de la pilule.

## Mode d'action de la pilule

L'action des estroprogestatifs sur l'acné s'exerce par le freinage de la FSH-LH qui induit un blocage ovarien, inhibant la sécrétion de testostérone ovarienne et par augmentation de la production hépatique de SHBG par l'éthinylestradiol, qui diminue la quantité de testostérone libre circulante (***fig. 4***).

L'estrogène a un effet bénéfique sur l'acné. C'est le progestatif qui fait la différence. Certains progestatifs ont une activité anti-androgénique. D'autres progestatifs peuvent se lier aux récepteurs aux androgènes et aggraver l'acné.

Les contraceptifs hormonaux, quels qu'ils soient, peuvent être efficaces sur l'acné avec diminution des lésions entre 40 % et 70 % en fonction des études et des contraceptifs [10].

Cependant, il existe une variabilité interindividuelle importante et, sous une même contraception, une patiente peut constater une amélioration de l'acné alors qu'une autre observera une aggravation.

# Revues générales
## Contraception

### POINTS FORTS

- L'acné est une pathologie complexe faisant intervenir des facteurs hormonaux.
- L'acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit le plus souvent de lésions du bas du visage, à prédominance inflammatoire.
- Chez une patiente présentant une acné minime à modérée souhaitant une contraception, on proposera en première intention une pilule contenant du lévonorgestrel type Leeloo.
- En France, une seule association contraceptive a la double AMM anti-acnéique et contraception, c'est l'association triphasique éthinylestradiol (35 mg) et norgestimate (180-215-250 mg), le Triafemi.
- L'acné peut être induite ou aggravée par certaines contraceptions.

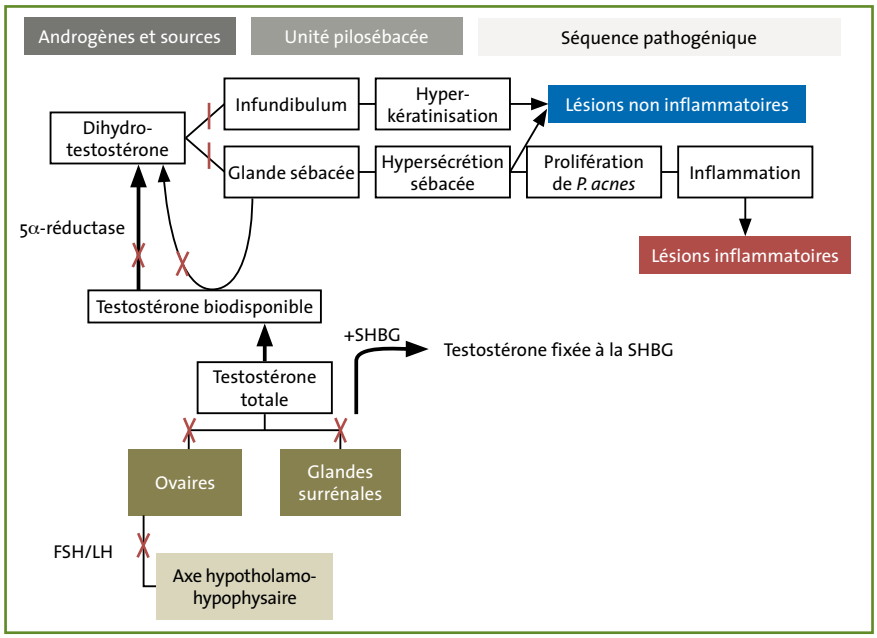


**Fig. 4 :** Mode action de la pilule (adapté d'après Tan JKL *et al. Int J women's Health*, 2009;1213-1221).

## Place de la contraception dans la prise en charge de l'acné

Il n'existe pas de recommandations claires. Actuellement, il n'y a pas de données suffisantes pour comparer l'efficacité de la contraception estroprogestative aux traitements locaux et généraux anti-acnéiques. Globalement, la contraception estroprogestative peut être efficace et suffisante dans les acnés légères, surtout s'il existe des poussées prémenstruelles. Elle peut être utile, en complément des traitements anti-acnéiques classiques si les patientes n'ont répondu que partiellement au traitement conventionnel. En revanche, la contraception est indispensable en association avec l'isotrétinoïne.

**Quelle pilule prescrire à une jeune femme acnéique ?** Selon l'HAS, aucune étude n'a démontré que les pilules de 3e génération apportaient un bénéfice supplémentaire dans l'acné par rapport à celles de 2e génération. Selon le respect des recommandations de l'ANSM, on prescrira donc en première intention une pilule contenant un progestatif type lévonorgestrel, noréthistérone (ou norgestimate). En France, une seule association contraceptive a la double AMM anti-acnéique et contraception ; c'est l'association triphasique éthinylestradiol (35 mg) et norgestimate (180-215-250 mg), le Triafemi.

La revue *Cochrane* 2012 a répertorié toutes les études publiées, et montre peu de différence entre divers estroprogestatifs. Seuls les progestatifs anti-androgéniques tels que l'acétate de cyprotérone et la drospirénone ont une efficacité supérieure sur l'acné. Compte tenu des limites de certaines études, des études complémentaires sont nécessaires [11].

## En pratique

Chez une patiente présentant une acné minime à modérée souhaitant une contraception, on proposera en première intention une pilule contenant du lévonorgestrel, type Leeloo, dont l'équilibre des deux doses d'estrogène et de progestérone semble pouvoir améliorer l'acné. S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 6 mois, il se discutera en l'absence de contre-indication de proposer une pilule contenant du norgestimate type Triafemi, ou de la drospirénone type Jasmine.

Concernant les acnés modérées à sévères de la jeune femme (***fig. 5***), les antibiotiques sont souvent peu efficaces, et l'utilisation d'isotrétinoïne

**Fig. 5 :** Acné sévère chez une jeune femme : indication à isotrétinoïne.

peut s'avérer nécessaire (par son action sébosuppressive et son action de diminution de production de cytokines pro-inflammatoires induites par *P. acnes*) [12, 13]. La contraception proposée en association sera Leeloo ou Triafemi. Des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'isotrétinoïne chez la femme jeune ont été identifiés : faible indice de masse corporelle, régime à faible index glycémique, absence de tabagisme, absence de survenue précoce de l'acné, absence de lésion du cou [14].

Dans les cas d'acnés modérées à sévères avec signes cliniques ou biologiques d'hyperandrogénie, le recours à l'acétate de cyprotérone en association avec une pilule apporte de bons résultats. La spironolactone peut aussi être proposée mais hors AMM [15].

Diane 35 est de nouveau disponible depuis janvier 2014. Ses indications ont été limitées. Elle est réservée en traitement de 2e intention dans les acnés modérées à sévères, dans un contexte d'hyperandrogénie, en cas d'échec des traitements topiques et antibiotiques systémiques, et en l'absence de contre-indication.

Des soins dermocosmétiques peuvent être proposé en association aux traitements : *peeling*, nettoyage de peau…

Au cours de la consultation, il convient de discuter avec la patiente de ses habitudes en matière d'hygiène ou de cosmétiques et de lui donner des conseils simples : toilette quotidienne ou biquotidienne avec un produit non irritant (pain surgras, gel nettoyant sans savon…), application quotidienne d'une crème hydratante adaptée à la peau acnéique afin d'agir sur la composition du sébum et d'améliorer la tolérance des traitements, usage de produits de maquillage non comédogène. Il est important d'informer le patient des facteurs potentiellement aggravant de l'acné : le stress, le tabac et la consommation d'aliments à index glycémique élevé.

La photoprotection est recommandée en raison du potentiel phototoxique de ces traitements anti-acnéiques et du risque de pigmentation des cicatrices chez les sujets à peaux mates.

Dans tous les cas, il faut souligner le caractère chronique de l'acné et la nécessité d'un traitement d'entretien. Il repose sur les rétinoïdes topiques, éventuellement en association au gluconate de zinc oral (par son rôle sur l'immunité innée induite par *P. acnes*).

Enfin, il faut garder à l'esprit que l'acné peut être induite ou aggravée par certaines contraceptions, notamment les contraceptions avec progestatif seul type Nexplanon, ou stérilet Mirena. Il est donc important de rechercher des antécédents d'acné avant de proposer ce type de contraception et d'informer la patiente de ces effets secondaires.

## Conclusion

La contraception fait partie de l'arsenal thérapeutique anti-acnéique. Elle est à proposer dans les acnés minimes à modérées avec poussées prémenstruelles et en respectant les recommandations de l'ANSM. Cependant, la contraception en elle-même peut induire ou aggraver une acné préexistante ; il est donc important d'informer la patiente et d'adapter la prescription à chaque patiente. Dans les cas difficiles, une prise en charge conjointe gynécologue-dermatologue est intéressante.

### Bibliographie


1. Makrantonaki E, Ganceviciene R, ZouboulisC. An update on the role of the sebaceous gand in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinol*, 2011;3:41-49.
2. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of the sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:527-532.
3. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R *et al.* An increased incidence of propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatology*, 2012;167:50-58.
4. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM *et al.* Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*, 2006;212:145-149.
5. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M *et al.* Acne and smoking. *Dermato-Endocrinol*, 2009;1:129-135.
6. Melnik BC, John SM, Pelwig G. Acne: Risk indicator for increased body mass index and insulin résistance. *Acta Derm Venereol*, 2013;93:644-649.
7. Preneau S, Dreno B. Female acne -a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:277-282.
8. Dreno B, Layton A, Zouboulis CC *et al.* Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1063-1070.
9. 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. doi: 10.1136/bmj.d6423.
10. Tan JKL, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/dropsirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Women's Health*, 2009;1:213-221.
11. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM *et al.* Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;7:CD004425. doi: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.
12. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Recommandations de bonne pratique. Afssaps 2007 (www.afssaps).
13. Nast A, Dréno B, Bettoli V *et al.* European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Deramtol Venereol*, 2012;26:1-29.
14. Preneau S, Dessinioti C, Nguyen JM *et al.* Predictives markers of response to insotrétinoïne in female acne. *Eur J Dermatol*, 2013;23:478-486.
15. Saint-Jean M, Ballanger F, Nguyen JM *et al.* Importance of Spironolactone in the treatment of acne in adult women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:1480-1481.


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