

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR VOIE LOCALE ET GÉNÉRALE

ARGUMENTAIRE

GROUPE DE TRAVAIL

Pr BERNARD Philippe, président du groupe de travail, dermatologue, Reims
Dr LEBRUN-VIGNES Bénédicte, chargée de projet, dermatologue-pharmacologue, Paris
Dr DUMARCET Nathalie, responsable de projet, Afssaps
Madame ALLUE Delphine, Afssaps
Monsieur BEKKAI Samir, Afssaps
Pr BEYLOT Claire, dermatologue, Bordeaux
Pr BONNETBLANC Jean-Marie, dermatologue, Limoges
Pr CAVALLO Jean-Didier, microbiologiste, Saint-Mandé

Dr COLOMB Michel, dermatologue, Reims
Pr DRENO Brigitte, dermatologue, Nantes
Dr GARO Bernard, infectiologue, Brest
Dr GRANIER Françoise, infectiologue, Mantes-la-jolie
Dr HOUSET Jacques, dermatologue, Bruay La Buisserie
Dr LIARD François, généraliste, Saint-Epain
Dr MAHE Emmanuel, dermatologue, Boulogne-Billancourt
Dr REUTER Georges, dermatologue, Strasbourg

GROUPE DE LECTURE

Dr Bernard ACQUART, généraliste, PROUVY
Dr Serge BOULINGUEZ, dermatologue, TOULOUSE
Dr Jean-Gabriel BUISSON, généraliste, AIS SUR VIENNE
Dr Isabelle CASIN, microbiologiste, PARIS
Pr Christian CHIDIAC, infectiologue, LYON
Dr Sophie CHOULIKA, Afssaps
Dr Joël COGNEAU, généraliste, St AVERTIN
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, endocrinologue, PARIS
Pr Olivier CHOSIDOW, dermatologue, PARIS
Pr Jean-Marie DECAZES DE GLUCKSBIERG, infectiologue, PARIS
Pr Michel DUPON, infectiologue, BORDEAUX
Dr Véronique FALSON, dermatologue, AIX EN PROVENCE

Pr Michel FAURE, dermatologue, LYON
Dr Béatrice FLAGEUL, dermatologue, PARIS
Dr José GOMES, généraliste, MORNAC
D Jacques LAGARDE, généraliste, L'ISLE JOURDAIN
Dr Michel LE MAITRE, généraliste, CAEN
Dr Philippe NGUYEN THANH, généraliste, VERNON
Dr Isabelle PELLANNE, Afssaps
Dr Annick PONS-GUIRAUD, dermatologue, PARIS
Pr Jean REVUZ, dermatologue, CRETEIL
Pr Marie-Aleth RICHARD, dermatologue, MARSEILLE
Dr Jean-Louis SIMENEL, gynécologue, ROUEN
Pr Jean-Paul STAHL, infectiologue, GRENOBLE
Madame Noëlle THEBAULT, Afssaps

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeute, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris
Pr VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr AMBROSI Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille
Mme BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes

Pr BANNWARTH Bernard, thérapeute, Bordeaux
Mme DEBRIX Isabelle, pharmacien, Paris
Dr DESSI Frédéric, neurologue, Bobigny
Dr GERSON Michel, endocrinologue, Le Havre
Dr GIRARD Laurence, gériatre, Paris
Pr GOICHOT Bernard, interniste, Strasbourg
Dr LARRUMBE Jean-Pierre, généraliste, Velaux
M. LIEVRE Michel, méthodologiste, Lyon
Dr MANCERON Véronique, interniste, Colombes
Dr MONTAGNE Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr SANTANA Pascale, généraliste, Paris
Dr TEBOUL Patrick, généraliste - urgentiste, Paris
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE.....	5
1. INTRODUCTION.....	7
1.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE	7
1.2. EPIDEMIOLOGIE DE L'ACNE	8
1.3. FACTEURS INFLUENÇANT LES LESIONS/LES PUSSEES D'ACNE	9
2. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	11
2.1. LESIONS ELEMENTAIRES DE L'ACNE.....	11
2.2. FORMES CLINIQUES DE L'ACNE	12
2.3. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	12
2.4. EVALUATION DE LA SEVERITE ET DE L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS	13
3. ACNE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	14
3.1. IMPACT DE LA RESISTANCE BACTERIENNE SUR L'EFFICACITE CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ACNE	14
3.2. SELECTION DE GERMES RESISTANTS ET IMPLICATION POUR LA COLLECTIVITE.....	14
3.2.1. Sélection de résistances par les traitements locaux.....	14
3.2.2. Sélection de résistances par les traitements généraux.....	15
3.2.3. Conclusions	15
4. TRAITEMENTS LOCAUX.....	16
4.1. ANTIBIOTIQUES LOCAUX	16
4.2. PEROXYDE DE BENZOYLE	25
4.3. RETINOÏDES.....	27
4.4. AUTRES MEDICAMENTS TOPIQUES.....	31
5. TRAITEMENTS GENERAUX	33
5.1. ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE	33
5.1.1.1. Recommandations 1999.....	33
5.1.1.2. Données de la littérature depuis 1999.....	33
5.2. ISOTRETINOÏNE	39
5.2.1. Indications	39
5.2.2. Posologie et durée d'administration	39
5.2.3. Contre-indications.....	40
5.2.4. Etudes comparatives vs autres traitements	40
5.2.5. Effets indésirables	41
5.2.5.1. Effets cutanéomuqueux.....	41
5.2.5.2. Troubles psychiatriques.....	42
5.2.5.3. Potentiel tératogène et conséquences pour la prescription chez la femme en âge de procréer	42
5.2.5.4. Effets indésirables biologiques et surveillance biologique du traitement.....	43

5.3. HORMONOTHERAPIE.....	44
5.3.1. Association éthynyl estradiol (35 µg) et acétate de cyprotérone (2 mg) : EE/AC	44
5.3.2. Association éthynyl-estradiol (35 µg) et norgestimate : EE/NGM	44
5.3.3. Autres associations oestroprogestatives.....	45
5.3.4. Acné et hyperandrogénie	45
5.4. GLUCONATE DE ZINC.....	46
6. AUTRES PROCEDURES	46
6.1. COSMETIQUES	46
6.2. CHIRURGIE DE L'ACNE / DERMATOLOGIE INTERVENTIONNELLE.....	47
7. SITUATIONS PARTICULIERES.....	51
7.1. GROSSESSE ET ALLAITEMENT	51
7.2. NOUVEAU-NE, NOURRISSON ET ENFANT PRE-PUBERE	52
ANNEXE 1.....	54
ANNEXE 2.....	55
ANNEXE 3.....	58

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés et apprécier le service médical rendu (SMR).

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (dermatologie, infectiologie et médecine générale), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Avec l'aide d'une chargée de projet, les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction de deux présidents de groupe, l'un pour le sous-groupe adulte et l'autre pour le sous-groupe enfant.

Plusieurs sociétés savantes : Société Française de Dermatologie, Société Française de Dermatologie Pédiatrique, Société de Recherche Dermatologique, Société Française d'Histoire de la Dermatologie, Société Française de Pédiatrie, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Nationale Française de Médecine Interne, Fédération de Formation continue en Dermatologie, Collège des enseignants en Dermatologie, Groupe d'Infectiologie Pédiatrique, Société Française de Microbiologie, Société Française de Pharmacologie, Société Française d'Endocrinologie (SFE), Société Française de Gynécologie (SFG), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM), Société Française de Médecine Générale (SFMG), Société nationale française de médecine interne, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1999.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 201 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'HAS (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p>B Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p>C Faible niveau de preuve scientifique</p>

1. INTRODUCTION

Des recommandations sur la prise en charge médicamenteuse de l'acné par voie orale avaient été élaborées en 1999 par l'Agence du Médicament [1]. Dans le cadre de l'actualisation régulière de ces textes de recommandations de bonne pratique, l'Afssaps a révisé ce document en fonction des nouvelles données scientifiques et des nouvelles Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et a élargi sa réflexion au traitement médicamenteux de l'acné par voie locale.

L'acné désigne des lésions folliculaires qui surviennent à l'adolescence et qui sont liées à la fois à la l'hyperséborrhée et à des anomalies de la kératinisation de l'épithélium du canal du follicule pilo-sébacé induisant la formation du comédon.

1.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE [2]

L'acné est une pathologie chronique du follicule pilosébacé, évoluant de façon fluctuante dans le temps et dont la physiopathologie implique 3 étapes :

- **Hypersécrétion sébacée**
 - Rôle des androgènes : la sécrétion sébacée est androgéno-dépendante, liée principalement à l'activité de la dihydrotestostérone. Les sébocytes possèdent un équipement enzymatique capable de transformer le cholestérol en androgène actif, l'activité enzymatique étant augmentée dans les glandes sébacées des patients acnéiques. La principale enzyme impliquée est la 5 α -réductase dont l'activité prédomine dans les zones atteintes par l'acné. La 5 α -réductase de type I prédomine dans les glandes sébacées du visage et du cuir chevelu, le type II étant présent dans les zones épargnées par l'acné. La prolifération androgéno-dépendante des sébocytes est dose-dépendante et localisation-dépendante : la sensibilité des sébocytes aux androgènes est plus importante dans les glandes sébacées du visage que dans d'autres zones du tégument.
 - Rôle des neuromédiateurs : les sébocytes possèdent des récepteurs à la substance P, dont l'activité stimulante sur la sécrétion de sébum a été montrée in vitro. Il a été montré que la production de substance P dans les terminaisons nerveuses autour des glandes sébacées était plus importante chez des sujets acnéiques par rapport à des sujets sains. Cette activité pourrait expliquer l'hyperséborrhée induite par le stress.
 - Modifications qualitatives du sébum : dans l'hyperséborrhée, la composition lipidique du sébum subit des modifications (diminution de la concentration en acide linoléique, augmentation des squalènes) conduisant à une inversion de la balance entre lipides pro-inflammatoires et lipides anti-inflammatoires [3].
 - Terrain génétique : des études de biologie moléculaire, ont montré que le récepteur nucléaire des androgènes de la glande sébacée, sur lequel se fixe la dihydrotestostérone comportait plusieurs sites fonctionnels aboutissant à l'activation et la transcription de ces gènes. Le gène de ce récepteur est porté par le chromosome X en position q1-q12. L'expression de ce gène serait variable selon le développement et l'âge du sujet et pourrait intervenir dans la transmission génétique de l'acné.
 - Autres régulateurs de la sécrétion de sébum : radicaux libres, récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator, Activated Receptor), récepteurs à la mélanocortine
- **Formation des lésions rétentionnelles : comédogenèse** [2, 4]
 - Le canal excréteur du follicule pilo-sébacé est obstrué en raison d'anomalies de la prolifération, de l'adhésion et de la différenciation des kératinocytes. Ceux-ci deviennent incapables de se séparer les uns des autres, conduisant à une obstruction de la lumière du canal folliculaire. L'hyperproduction de sébum par la glande sébacée ne peut plus être évacuée à la surface du tégument, ce qui est responsable d'une dilatation du follicule pilo-sébacé en aval de l'obstruction et de la formation d'une lésion rétentionnelle (microcomédon

infraclinique, évoluant vers un comédon macroscopique). Ce phénomène serait sous la dépendance de plusieurs facteurs :

- modification de la composition lipidique du sébum
- anomalies du métabolisme intra-kératinocytaire des androgènes
- modification de l'expression des intégrines kératinocytaires (molécules d'adhésion)
- production locale de cytokines (interleukine-1).

• **Formation des lésions inflammatoires**

L'acteur central de cette étape est *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactérie anaérobie à Gram positif appartenant à la flore commensale cutanée. *P. acnes* prolifère dans les lésions rétentionnelles, produit des substances inflammatoires qui diffusent au travers de la paroi du follicule pilo-sébacé et entraînent un afflux de polynucléaires neutrophiles. L'action de ceux-ci conduit à la destruction de la paroi du follicule et à une diffusion de l'inflammation dans les couches sous-jacentes. Les mécanismes immunologiques impliqués dans ces manifestations sont variés :

- immunités cellulaires et humorales spécifiques liées à *P. acnes* : stimulation de la prolifération de lymphocytes T CD4, rôle discuté d'anticorps anti-*P. acnes* circulants, action de type superantigène de fractions membranaires de *P. acnes*.
- immunité non spécifique :
 - polynucléaires neutrophiles attirés par chimiotactisme autour des follicules pilo-sébacés ;
 - cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les kératinocytes sous l'influence de *P. acnes* (IL-1 α , INF- γ , TGF- α , IL-4, IL-6, IL-8) ;
 - récepteurs membranaires Toll (Toll-R2 et Toll-R4) impliqués dans la réponse immunitaire immédiate, présents sur la membrane des kératinocytes et activés par la fixation de *P. acnes* ;
 - défensines, peptides antibiotiques sécrétés par les kératinocytes ;
 - métalloprotéases, enzymes sécrétées par les kératinocytes et les polynucléaires neutrophiles et jouant un rôle dans la destruction de la paroi du follicule.

1.2. EPIDEMIOLOGIE DE L'ACNE

L'acné est une pathologie cutanée d'une grande fréquence, atteignant préférentiellement les adolescents et adultes jeunes des deux sexes.

Une étude transversale réalisée en novembre 1996 chez 913 enfants et adolescents français âgés de 11 à 18 ans a montré une prévalence globale de l'acné de 72 % (intervalle de confiance 69,3-74,7)[5]. Le diagnostic d'acné était porté par l'un des 21 dermatologues participants après examen clinique (acné oui/non). Si le diagnostic était porté à l'aide du critère lésionnel « ECLA », système de notation de l'acné [6], la prévalence était de 76,1%. Cette étude épidémiologique permet de décrire l'acné de l'adolescent français en fonction d'un certain nombre de paramètres démographiques.

- L'acné survenait plus précocement chez les filles, groupe dans lequel deux pics de fréquence étaient observés, l'un entre 14 et 16 ans, l'autre entre 17 et 18 ans.
- Les ménarches étaient plus précoces chez les filles atteintes d'acné.
- La « prévalence subjective » de l'acné, telle que ressentie par les sujets, est inférieure à la prévalence clinique (51,2%).
- Les lésions rétentionnelles (cotées selon l'échelle ECLA) touchaient 72,8% des sujets, avec un pic de fréquence plus précoce chez les filles que chez les garçons. Les lésions étaient significativement plus sévères et plus nombreuses chez les garçons que chez les filles.
- Les lésions inflammatoires superficielles étaient plus nombreuses chez les garçons. Les lésions nodulaires inflammatoires du visage étaient rares (2% des garçons, 1,5% des filles).

- La prévalence des cicatrices augmentait avec l'âge et était plus importante chez les garçons.
- Le visage était préférentiellement atteint (95,5% des sujets acnéiques), le dos et le cou moins fréquemment atteints (43,4% et 20%), ces dernières localisations s'observant plus chez les garçons et chez les sujets plus âgés (pic à 17 ans).
- Des lésions thoraciques antérieures étaient présentes chez 20% des sujets acnéiques, les bras n'étant atteints que dans 7,5% des cas.
- Les localisations multiples étaient observées chez 3% des garçons et chez 1,9% des filles.
- Les facteurs génétiques apparaissaient comme très importants en tant que facteurs prédictifs de la survenue d'acné :
 - 68% des acnéiques avaient un frère ou une sœur atteints d'acné contre 57% des non-acnéiques (p=0,005)
 - chez les acnéiques, 16% avait un père aux antécédents d'acné et 25% une mère ancienne acnéique vs respectivement 8% et 14% chez les non-acnéiques (p<0,001).

L'hérédité semble constituer un facteur pronostique important dans l'acné : une histoire familiale d'acné est associée à une apparition précoce des lésions, à un grand nombre de lésions rétentionnelles et à une moins bonne efficacité thérapeutique [7].

Dans d'autres pays occidentaux, des données épidémiologiques apportent des chiffres proches.

Au Royaume Uni, sur un échantillon de 317 collégiens des deux sexes âgés de 14 à 16 ans, examinés par un investigateur unique, la prévalence de l'acné était de 50% répartis en 22% d'acné très légère, 17% d'acné légère et 11% d'acné modérée à sévère [8]. Comme dans l'étude précédente, les garçons étaient plus souvent atteints que les filles (56% vs 45%, p=0,05) et avaient une acné plus sévère.

En Nouvelle-Zélande, un questionnaire sur l'acné a été envoyé à 12934 enfants de 9 à 13 ans. Sur les 9570 réponses, 67,3% des sujets disaient avoir de l'acné et 14,1% le ressentaient comme un problème [9].

L'acné peut également atteindre les adultes : dans une étude menée au Royaume Uni chez 749 adultes de plus de 25 ans, chez lesquels une acné de la face était recherchée (Leeds acne-grading technique), une acné a été observée chez 54% des femmes et 40% des hommes, mais les lésions n'étaient considérées comme cliniquement significatives (grade >0.75) que chez 12 % des femmes et 3 % des hommes [10]. Il n'y avait pas de tendance à la régression avec l'âge.

En France, lors d'une enquête menée par questionnaire envoyé à 4000 femmes âgées de 25 à 40 ans (3305 réponses analysables), la prévalence globale de l'acné était de 41% dont 24% d'acné « physiologique » et 17% d'acné « pathologique » [11]. Il n'existait pas d'antécédent d'acné dans l'adolescence pour 41% de des femmes, et 49% d'entre elles signalaient des cicatrices ou des macules pigmentées séquellaires de lésions d'acné. Un lien avec la période prémenstruelle et/ou le stress était trouvé chez respectivement 78% et 50% des femmes. Le lien entre période prémenstruelle et poussée d'acné est bien connu et a été quantifié dans une petite cohorte de femmes acnéiques non traitées (48 évaluations) : 63% avaient une augmentation significative (25%) du nombre de lésions inflammatoires en période pré-menstruelle [12].

L'acné peut avoir un retentissement psycho-social qu'il importe de ne pas sous-estimer [13], qui peut être majeur : dans une cohorte de 480 patients ayant une pathologie cutanée affichante, parmi 72 patients acnéiques, 5,6% avaient des idées suicidaires [14]. Une revue de la littérature retrouvait 9 études de type cas-contrôle et 2 études transversales dans lesquelles l'impact psycho-social de l'acné était évalué [15]. Globalement, ces études montrent un retentissement significatif de l'acné avec une augmentation du risque de dépression, d'idées suicidaires, de l'anxiété et de l'inhibition sociale.

1.3. FACTEURS INFLUENÇANT LES LÉSIONS/LÉS POUSSÉES D'ACNE

- **Le stress**

Il est fréquent que les patients invoquent le rôle d'un stress dans l'apparition d'une poussée d'acné. Chiu et collaborateurs ont recherché le rôle du stress chez 19 étudiants californiens âgés en moyenne de 22 ans (7 hommes et 12 femmes). La gravité de l'acné était quantifiée par l'échelle de Leeds et le niveau de stress était mesuré par la « Perceived stress scale » comprenant 14 items. Gravité de l'acné et niveau de stress ont été évalués une première fois à distance des examens, puis une deuxième fois au moment des examens. Les résultats montrent que l'acné (très modérée chez ces sujets) et le stress augmentent significativement en période d'examen, avec une bonne corrélation entre les deux. Les résultats n'étaient pas modifiés en prenant en compte des facteurs de confusion potentiels comme le nombre d'heures de sommeil ou les modifications de l'alimentation [16].

- **L'alimentation** [17]

Le rôle de l'alimentation est parfois invoqué par les patients et/ou leur entourage dans les poussées d'acné. Peu d'études cliniques ont été réalisées dans ce domaine, les travaux publiés étant anciens et manquant de rigueur [18]. Leurs résultats vont dans le sens d'une absence de lien entre alimentation et acné, ce qui est actuellement admis par la communauté dermatologique. Une étude épidémiologique récente, fondée sur les données rétrospectives de la cohorte « *Nurses Health Study II* » montre une corrélation entre la quantité de lait consommée et la présence d'une acné sévère pendant l'adolescence chez 47355 femmes américaines. La corrélation positive concernait la consommation globale de lait et en particulier la consommation de lait écrémé. Une corrélation positive était également trouvée pour certains produits laitiers alors qu'elle n'existait pas avec les autres aliments [19].

Il a également été montré que la qualité de l'alimentation pouvait avoir un impact sur différents éléments impliqués dans la physiopathologie de l'acné. D'autres arguments pourraient appuyer cette hypothèse, comme l'absence d'acné dans certaines populations dont l'alimentation diffère radicalement de celle des populations occidentales [20]. Cette hypothèse nécessiterait une évaluation rigoureuse avant toute conclusion.

- **Le tabac**

Les données épidémiologiques concernant tabac et acné sont contradictoires.

- o Dans une étude transversale portant sur 896 sujets allemands âgés de 1 à 87 ans, des lésions d'acné ont été retrouvées chez 26,8% des sujets, avec un pic situé entre 14 et 29 ans. La prévalence de l'acné était significativement plus élevée chez les fumeurs actifs par rapport aux non fumeurs (40,8% vs 25,2%, OR=2,04 IC95%=1,40-2,99). Dans cette étude, il existait une corrélation positive entre la prévalence de l'acné, sa gravité, et le nombre de cigarettes fumées [21].
- o Une étude cas-contrôle menée dans un établissement dermatologique iranien, à partir d'un questionnaire proposé à 350 sujets ayant une acné et 350 sujets non acnéiques, ne montre pas d'association entre tabac et acné [22]. Cette étude appelle quelques commentaires modulant le résultat :
 - était considéré comme fumeur actuel tout sujet fumant au moins une cigarette par semaine. La moitié des sujets fumeurs consommaient moins de 6 cigarettes par semaine
 - le nombre de fumeurs dans ces deux populations était très faible : 4,1% dans le groupe acné, 9% dans le groupe contrôle
 - avant ajustement sur le sexe, l'odds ratio était significatif à 0,43 (IC95% : 0.22-0.87). Cette étude manque donc vraisemblablement de puissance compte tenu du faible nombre de fumeurs et de la faible consommation de tabac.
- o Une étude de cohorte menée chez 27083 hommes âgés en moyenne de 21,8 ans, incorporés dans l'armée israélienne entre 1983 et 2003, montre une prévalence d'acné sévère significativement moins importante parmi les sujets fumeurs par rapport aux sujets non fumeurs (0.71% vs 1.01%, p=0.0078). Il existait de plus une relation inverse très significative entre le nombre de cigarettes fumées et la prévalence d'acné sévère au-delà de 20 cigarettes/jour (OR=0.2, IC95% : 0.006-0.63) [23]

- **Le soleil**

L'expérience clinique montre que le soleil améliore les lésions d'acné notamment du dos. Mais il induit aussi un épaissement de la couche cornée à l'origine souvent d'un rebond sous la forme de lésions rétentionnelles à l'automne, encore que ce point n'ait à ce jour jamais été confirmé par des études épidémiologiques appropriées [18].

- **Les cosmétiques**

L'utilisation de cosmétiques gras, occlusifs, favorise l'apparition et constitue un facteur d'aggravation de l'acné sur les zones d'application de ces produits. Le terme « d'acné cosmétique » est utilisé dans cette situation clinique.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

2.1. LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES DE L'ACNE [24]

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

- *Lésions rétentionnelles* correspondant à des follicules pilo-sébacés distendus. La lésion primitive, secondaire aux mécanismes physiopathologiques évoqués ci-dessus, est le microcomédon, invisible à l'œil nu. Cette lésion évolue vers des lésions macroscopiques :
 - 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)
 - papules : éléments rouge en relief, de 1 à 5 mm de diamètre, parfois sensibles, évoluant souvent vers la pustule (collection purulente blanc-jaunâtre) ;
 - nodules plus profonds, d'un diamètre supérieur à 5 mm, pouvant évoluer vers l'abcédation et la rupture.

Les cicatrices laissées par les lésions d'acné sont classées en 3 types : atrophiques, hypertrophiques, érythémateuses et pigmentées [25].

- Les cicatrices atrophiques sont les plus fréquentes, se présentent sous forme d'une dépression de la surface cutanée par perte de substance reposant sur un socle scléreux. Plusieurs sous-types sont décrits en fonction de leur aspect clinique. Elles ne régressent pas spontanément.
- les cicatrices hypertrophiques simples, en relief mais ne dépassant pas les marges de la lésion initiale, régressent spontanément en 12 à 18 mois. Les chéloïdes sont secondaires à une production excessive de tissu fibreux, dépassent les limites de la lésion initiale ne régressent pas spontanément et ont tendance à se reformer après l'exérèse. Elles surviennent plus facilement dans certaines familles prédisposées, et sont plus fréquentes chez les sujets à peau noire.
- Les macules érythémateuses ou pigmentées correspondent au mode de cicatrisation des lésions inflammatoires superficielles. Les macules érythémateuses disparaissent spontanément sans laisser de trace en quelques semaines. Les macules pigmentées sont fréquentes chez les sujets à peaux mates ou noires, après exposition solaire et sous l'influence de certains traitements (minocycline). Elles régressent de façon variable très lentement.

Les cicatrices d'acné peuvent être très affichantes et avoir un retentissement psycho-social important avec altération de la qualité de vie. Une fois installées, la prise en charge thérapeutique des cicatrices définitives est possible mais difficile, variable en fonction de leur type et de leur intensité, mais la prévention de leur apparition par un traitement efficace et précoce de l'acné à sa phase aiguë doit être privilégiée [25]. Une classification en 6 grades de la sévérité des cicatrices d'acné a été récemment proposée, dans le but d'évaluer l'efficacité de leur prise en charge [26].

2.2. FORMES CLINIQUES DE L'ACNE [24]

- **Acné polymorphe juvénile**, autrement appelée acné vulgaire, débutant par quelques lésions rétentionnelles avant la puberté, se terminant le plus souvent avant 20 ans, atteignant surtout le visage. Elle est habituellement mixte c'est à dire rétentionnelle et inflammatoire en même temps; elle peut être à forte prédominance rétentionnelle ou inflammatoire. Sa sévérité et sa durée sont variables.
- **Acné de l'adulte**
 - o chez la femme, il s'agit le plus souvent d'une acné à prédominance inflammatoire, siégeant sur les régions mandibulaires et le menton, avec des poussées prémenstruelles. C'est sur ce terrain que l'on peut observer l'acné excoriée, secondaire à la manipulation des lésions acnéiques.
 - o chez l'homme, il s'agit classiquement d'une acné inflammatoire papulo-nodulaire prédominant sur le dos.
- **Acné du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant** [27]

L'acné du nouveau-né est fréquente (20%) et probablement sous-estimée. Elle survient dans le premier mois après la naissance, sous forme de comédons fermés des joues, plus rarement de lésions inflammatoires, associés à une hyperséborrhée. Cette acné est probablement due au fonctionnement de l'axe gonadotrope du nouveau-né, qui perdure quelques semaines après la naissance. Elle est dans la majorité des cas modérée et disparaît spontanément en 1 à 3 mois. L'acné du nourrisson est beaucoup plus rare, celle de l'enfant est en règle associée à une pathologie hormonale.

- **Formes sévères** [28]
 - o Acné nodulaire (anciennement nodulo-kystique) : atteinte d'évolution cicatricielle. Elle survient surtout chez l'homme de 18-30 ans, touchant le visage, le cou, le tronc, parfois les fesses et les racines des membres. Les comédons souvent multiporaux coexistent avec des lésions rétentionnelles et inflammatoires classiques et des nodules. Ceux-ci peuvent s'abcéder puis laisser place à des cicatrices inesthétiques définitives.
 - o L'acné *conglobata* est une variante d'acné nodulaire sévère définie par l'existence en plus des nodules, de comédons multipores et de tunnels suppuratifs, avec une évolution chronique, cicatricielle, sans guérison au-delà de 25 ans, et persistance possible après 40 ans. Les localisations préférentielles sont le tronc, racine des membres et le visage.
 - o Acné *fulminans* : forme aiguë fébrile et nécrosante, accompagnée d'arthralgies, touchant principalement les adolescents et les jeunes adultes de sexe masculin.

2.3. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- o Folliculites acnéiformes médicamenteuses: de nombreux médicaments sont susceptibles d'induire des folliculites acnéiformes, le plus souvent monomorphe et de type inflammatoire, par des mécanismes non identifiés: anticomitiaux, antituberculeux (isoniazide), halogénés, glucocorticoïdes, certains psychotropes (lithium, neuroleptiques), vitamine B12, inhibiteurs du récepteur à l' EGF.
- o « Acné excoriée » ou « *neurotic excoriation* »: les lésions de grattage et les excoirations sont prédominantes, les lésions d'acné étant souvent discrètes voire absentes. Ce tableau clinique prédomine largement chez la femme et traduit un terrain psychologique sous-jacent fragile, parfois avec dysmorphophobie, dont la prise en charge doit être effectuée. Il s'y associe souvent des soins de cosmétologie exagérés. Il faut insister sur les risques cicatriciels qu'induisent ces micro-traumatismes répétés.

- o Lésions acnéiformes d'origine exogène : rares, elles sont liées au chlore, aux huiles industrielles, aux goudrons, aux radiations ionisantes. Sont également décrites des acnés mécaniques, liées à des frottements.

2.4. EVALUATION DE LA SEVERITE ET DE L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS

Dans les essais cliniques, la sévérité de l'acné est évaluée à l'aide de nombreuses méthodes. Toutes ces méthodes prennent en compte le nombre et le type de lésions :

- inflammatoires (papules et pustules),
- non inflammatoires (comédons ouverts ou fermés),
- totales.

A partir de ces éléments sont bâtis des scores ou des grades permettant d'une part de sélectionner la population cible que l'on veut inclure dans l'essai, d'autre part d'évaluer l'efficacité du ou des traitements à l'essai. Il s'y ajoute des méthodes photographiques ou utilisant d'autres technologies, ainsi que des méthodes subjectives évaluant la satisfaction de l'investigateur ou du sujet.

De façon synthétique, cela revient à classer la sévérité de l'acné en trois niveaux : sévère, moyenne, mineure, sans qu'il n'existe de consensus sur la définition des limites entre ces trois niveaux.

Une revue des différentes méthodes d'évaluation de la sévérité de l'acné a été publiée, trouvant une trentaine de méthodes différentes [29]. Les auteurs soulignent la nécessité de construire de façon standardisée et consensuelle : d'une part une méthode de gradation sensible destinée aux essais cliniques, d'autre part un outil simple et rapide destiné à la pratique quotidienne.

La FDA a publié en septembre 2005 (actualisé en janvier 2007) un guide destiné aux industriels souhaitant développer un médicament dans l'acné. Ce document aborde le problème de l'évaluation de la sévérité de l'acné à l'inclusion et de l'efficacité du traitement [30]. En résumé, les recommandations sont d'utiliser deux critères principaux :

1. comptage des lésions : l'analyse portera sur la différence du nombre de lésions (inflammatoires et rétentionnelles) entre l'inclusion et la fin de l'essai ;
2. évaluation globale de l'investigateur (Investigator's Global Assessment-IGA) (version 2007).

Tableau 1 : Evaluation globale de l'investigateur (critères FDA)

Investigator's Global Assessment Scale			
SUCCESS	0	Clear	Residual hyperpigmentation and erythema may be present.
	1	Almost Clear	A few scattered comedones and a few small papules.
	2	Mild	Easily recognizable; less than half the face is involved. Some comedones and some papules and pustules.
	3	Moderate	More than half of the face is involved. Many comedones, papules and pustules. One nodule may be present.
	4	Severe	Entire face is involved. Covered with comedones, numerous papules and pustules and few nodules and cysts.

La définition *a priori* du succès proposée est la suivante :

- obtention d'un grade 0 ou 1. Pour les patients dont le score à l'inclusion est 2, le succès sera défini par l'obtention d'un grade 0.
- amélioration de 2 points du score par rapport à celui de départ.

L'analyse portera sur la proportion de succès entre les traitements à l'étude.

D'autres facteurs peuvent intervenir dans l'évaluation de la sévérité de l'acné et donc dans l'orientation thérapeutique, mais ne sont que rarement utilisés dans les essais thérapeutiques :

- l'âge de début des lésions :
 - en particulier prépubertaire, qui est un facteur prédictif de sévérité [31]
 - à début tardif ;
- le potentiel cicatriciel précoce, essentiellement pour les lésions inflammatoires, surtout nodulaires
- antécédents familiaux [7, 32] ;
- la topographie : face antérieure du thorax, dos, épaules ;
- l'extension des lésions ;
- la durée d'évolution ;
- la résistance au traitement : L'insuffisance de résultat ou l'échec se jugent en général après trois mois de traitement (6 mois pour les traitements hormonaux). Une diminution du nombre des lésions de moins de 50% à trois mois ou une ré-aggravation rapide (en moins d'un mois) à l'arrêt du traitement peuvent être considérés comme des échecs [33] ;
- la rechute précoce à l'arrêt du traitement (en 3 à 6 mois) ;
- le retentissement sur la qualité de vie.

3. ACNE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont utilisés pendant des périodes prolongées (plusieurs mois) par voie locale et générale dans le traitement de l'acné. Actuellement en France, les cyclines (doxycycline, lymécycline, minocycline) sont utilisées par voie générale alors que l'érythromycine et la clindamycine sont utilisées sous forme de topiques. Ces antibiotiques exercent dans cette situation de traitement prolongé une pression de sélection non seulement sur *Propionibacterium acnes*, mais également sur des bactéries commensales. *P. acnes* est le principal agent pathogène impliqué dans le développement de l'acné inflammatoire et peut également jouer un rôle dans l'acné non inflammatoire et la comédogénèse.

3.1. IMPACT DE LA RESISTANCE BACTERIENNE SUR L'EFFICACITE CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ACNE

Il est mal évalué, principalement en raison de difficultés méthodologiques. Il peut en effet exister une résistance bactérienne telle que définie *in vitro* par la mesure des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI), mais la transposition aux concentrations obtenues au contact de *P acnes* dans le follicule pileux *in vivo* est délicate, de même que la traduction en terme d'efficacité clinique. Par ailleurs, la mesure des CMI ne prend pas en compte l'effet anti-inflammatoire des antibiotiques, effet qui joue probablement un rôle important dans leur efficacité clinique dans l'acné.

Quelques travaux vont cependant dans le sens d'une relation entre la présence de *P acnes* résistants et l'absence d'efficacité clinique de traitements par érythromycine ou tétracycline par voie locale ou générale [34]. Dans une étude évaluant parallèlement résistance bactérienne et efficacité clinique, une relation entre résistance de *P acnes* aux cyclines à l'inclusion et échec du traitement par oxytétracycline ou minocycline a été mise en évidence [35].

3.2. SELECTION DE GERMES RESISTANTS ET IMPLICATION POUR LA COLLECTIVITE

Plus que les échecs thérapeutiques dans l'acné, le problème de la sélection de germes résistants et son implication sur la Santé Publique doit être envisagé.

3.2.1. Sélection de résistances par les traitements locaux

Les traitements topiques cutanés favorisent l'émergence de résistances à l'érythromycine et à la clindamycine chez *Propionobacterium acnes* [36, 37, 38] ainsi que *Staphylococcus epidermidis*, principal commensal cutané [39, 40], même si cette émergence a pu être décrite par certains auteurs comme transitoire [40]. Les souches résistantes de *P. acnes* colonisent non seulement la peau, mais également les narines, pouvant être à l'origine d'un portage nasal prolongé et difficile à éradiquer [37, 41].

Une étude européenne récente colligeant des souches de *P. acnes* provenant de tous types de sites et collectées entre 1996 et 2002 retrouve ainsi 17% de souches résistantes à l'érythromycine, 15% à la clindamycine et 2,6% à la tétracycline [42].

Une autre étude européenne portant sur des souches de *Propionibacterium* isolées chez 622 patients acnéiques montre des taux de résistance importants dans certains pays pouvant atteindre 91% de résistance combinée à l'érythromycine et à la clindamycine en Espagne [43].

Les résistances aux cyclines sont plus rares avec la prévalence la plus élevée relevée au Royaume Uni avec 26,4% des souches résistantes [43].

Les résistances à l'érythromycine atteignent jusqu'à 95% des staphylocoques à coagulase négative et 52% des *P. acnes* chez des patients traités pour acné dans une étude française [44].

Dans le cadre des traitements topiques l'association de peroxyde de benzoyle à l'antibiotique semble diminuer le risque d'apparition de bactéries résistantes [45; 46]. Dans une étude récente le peroxyde de benzoyle utilisé seul par voie topique dans l'acné banale peu ou modérément inflammatoire semble aussi efficace que son association aux antibiotiques locaux ou que les traitements antibiotiques locaux seuls [35].

Sur le plan physiopathogénique, les rétinoïdes topiques augmentent la pénétration des antibiotiques dans la peau, augmentent le turn-over de la cellule folliculaire permettant à l'antibiotique de diffuser dans la glande sébacée.

Il existe donc probablement une complémentarité d'action entre les antibiotiques locaux d'une part, les rétinoïdes et le peroxyde de benzoyle d'autre part.

3.2.2. Sélection de résistances par les traitements généraux

Les traitements par voie générale modifient l'ensemble des flores commensales de l'organisme : flore oro-pharyngée, broncho-pulmonaire, digestive et cutanéomuqueuse.

Les effets des cyclines sur la flore cutanée ont été très rapidement détectés [47]. L'antibiothérapie séquentielle utilisée pour l'acné promeut également le portage de staphylocoques résistants sur la peau des contacts [48].

L'impact des cyclines sur la résistance de la flore streptococcique oro-pharyngée est bien démontrée, bien que transitoire [49].

La résistance à la tétracycline de *Streptococcus pyogenes* présent dans la flore oro-pharyngée est associée à un traitement antibiotique chez les patients acnéiques [50]. Les effets des cyclines sur les résistances de *E. coli* et d'autres bactéries de la flore digestive commensale sont également connues depuis longtemps [51; 52; 53]. Les résistances aux cyclines sont le plus souvent liées à l'acquisition de gènes *tet* portés par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons ou intégrons) et peuvent donc être associés sur ces éléments génétiques mobiles à d'autres gènes de résistance aux antibiotiques. L'acquisition de résistance aux cyclines après traitement au long cours par ces antibiotiques est donc souvent accompagnée de résistance à d'autres familles d'antibiotiques [54].

Le traitement de l'acné par des doses sub-optimales de doxycycline est actuellement une voie en développement. Le principe est d'obtenir une action anti-inflammatoire à l'aide de faibles doses d'antibiotiques, sans activité antibactérienne significative. Les concentrations locales réalisées étant très basses, les bactéries n'auraient pas besoin d'acquérir de résistance pour survivre et l'impact écologique serait donc limité sur les flores cutanéomuqueuses, oro-pharyngées et intestinales. Quelques travaux récents vont dans ce sens [55, 56].

3.2.3. Conclusions

L'utilisation de topiques antibiotiques est susceptible de promouvoir les résistances des bactéries de la flore commensale cutanée et le portage nasal de bactéries résistantes. L'utilisation d'antibiotiques par voie générale a probablement un impact beaucoup plus large sur les flores commensales, incluant les flores oro-pharyngées et digestives. Les résistances sélectionnées du fait de la pression antibiotique

peuvent être associées du fait de l'implication d'éléments génétiques mobiles susceptibles de transférer simultanément plusieurs gènes de résistance.

Ces données conduisent actuellement à envisager une augmentation du risque d'infections graves à germes multi-résistants, incitant à prescrire préférentiellement des traitements alternatifs aux antibiotiques, à ne prescrire les antibiotiques locaux qu'en association avec d'autres topiques (peroxyde de benzoyle, rétinoïdes), et à utiliser les antibiotiques généraux sur des périodes aussi courtes que possible (maximum 3 mois consécutifs).

4. TRAITEMENTS LOCAUX

N'ont été sélectionnées que les études publiées de niveau 1, ayant inclus au moins 30 sujets dans chaque bras, et évaluant l'efficacité des médicaments disponibles en France. Lorsque l'analyse a été effectuée en intention de traiter (ITT), la précision apparaît dans le tableau.

Glossaire des abréviations utilisées dans les tableaux :

Erythromycine : ERY
Clindamycine : CLIN
Peroxyde de benzoyle : PB
Isotrétinoïne : ISO

4.1. ANTIBIOTIQUES LOCAUX

- *Erythromycine*

Tableau 2 : Etudes versus véhicule : études contrôlées, randomisées

Référence	Produit étudié et méthodologie	Sujets: N initial (final), type	Efficacité	Tolérance
Bernstein 1980 [57]	ERY 2% solution alcoolique 2 fois par jour Double aveugle 8 semaines	N= 348 Acné modérée	Réduction nbre de lésions inflam par rapport à l'inclusion : - 50% ERY - 36% véhicule Réduction nbre total de lésions :35% vs 27% (p<0,05) Pas de différence pour les lésions non inflammatoires	Irritation locale: 7% vs 13% (p<0.01)
Jones 1981 [58]	ERY 2% solution alcoolique Double aveugle 12 semaines	N=175, acné modérée	Réduction nbre de papules : - 56% ERY vs 33% véhicule p<0,01 Evaluation globale de l'investigateur : - 62% ERY vs 27% véhicule (p=0,001)	Irritation locale : idem dans les deux groupes
Prince 1981 [59]	ERY 2% 2 x /jour Double aveugle 8 semaines Randomisation hémi-visage	N= 69, acné modérée à sévère	Lésions infl : Pas de différence significative à 8 semaines.	
Leshner 1985 [60]	ERY 2% pommade 2 fois/jour Double-aveugle 12 semaines	N=225 (208) (H>F) ≈ 20 ans	Réduction nbre lésions infl : ≈ -7 à S12 (p=0,001) Différence significative à partir de S4 Evolution score acné : ≈ -0,7 (p=0,0001) à S12 Différence significative à partir de S4	Irritation locale modérée, non différents entre les deux groupes.
Pochi 1988 [61]	ERY 2% gel 2 fois/jour Double-aveugle 8 semaines	N=199 (187) (H/F) ≈ 20 ans	Réduction (par rapport au véhicule) nbre de - papules ≈ -2 (p<0,01) - pustules ≈ -0,5 (p<0,01) - coméd ouv ≈ -3 (p<0,01) - coméd ferm NS	Peu décrite. Pas de différence entre les 2 groupes

Schachner 1990 [62]	ERY 4% + zinc 1,2% 2 fois/jour Double-aveugle 12 semaines	57(73) femmes 13 à 36 ans	- Evaluation globale, grade 0 à 8:réduction de 2 points p<0,001 - Nbre lésions infl: ≈ -10, p<0,01 - Nbre papules: ≈ - 5, p<0,001 - Nbre pustules: ≈ - 2, p<0,001 - Nbre de comédons: NS à 12 sem	Non décrite. Pas d'arrêt lié à des effets indésirables
---------------------	--	------------------------------	---	--

Tableau 3 : Etudes comparatives entre différentes formes galéniques

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N initial (final), type	Efficacité	Tolérance
Feucht 1980 [63]	- Solution ERY 4% + acétate de zinc 1,2% x 2/j - ERY gel 4% + octoate de zinc 1,2% x 2/j - Tétracycline 250 mg x 2/j - Double placebo Double aveugle 10 semaines	N=141 (149) hommes acné légère à sévère	Réduction de la sévérité de l'acné mesurée par l'échelle de Cook: Lésions totales : - ERY + zn solution 46% vs double placebo 7% (p<0,001) - ERY+zn gel 33% vs double placebo 7% (p< 0,01) Papules : - ERY + zn solution 58% vs double placebo 25% (p<0,05) Pustules : Pas de différence significative. Mais pas de comparaison directe entre les deux formes galéniques topiques	
Habbema 1989 [64]	- lotion d'ERY 4% + zinc x 2/j - lotion d'ERY 2% x 2/j Double aveugle 12 semaines	N=97(122) acné modérée à sévère	- réduction des lésions non inflammatoires : 67% vs 49% (p=0,001) - réduction des papules : 83% vs 54% (p=0,001) - réduction des pustules : 94% vs 70% (p=0,001)	Tolérance locale un peu moins bonne avec ERY 4%/zn

Tableau 4 : Etudes versus ou en association peroxyde de benzoyle (PB)

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N initial (final), type	Efficacité	Tolérance
Chu 1983 [65]	- ERY 3% + PB 5% gel x2/j - ERY 3% + zinc 1,2% solution x2/j Simple aveugle 10 semaines	N=72 acné modérée	% de réduction des lésions par rapport au départ : - Lésions non inflammatoires : association > ERY/zinc (p≤0,05) - Lésions inflammatoires : association > ERY/zinc (p≤0,05)	Irritation locale : association > ERY/zinc
Chalker 1983 [66]	- ERY 3% + PB 5% gel - PB 5% gel - ERY 3% gel - véhicule gel Double aveugle 10 semaines	N=165	- pustules : PB + ERY> véhicule à S6, S8 et S10 PB et ERY non différents du véhicule à S8 - papules : PB+ERY > ERY à S6 et S8 (pas S4 et S10). PB et ERY non différents. ERY>véhicule à S4, S6, S8 et S10. PB >véhicule à S6 et S10. - lésions inflammatoires totales : PB+ERY> PB et ERY à S4, S6, S8 et S10. PB et ERY non différents.	aucun effet indésirable noté au cours de l'étude
Packman 1996 [67]	- ERY 3%+PB 5% gel - Clindamycine 1% lotion 2 appl/jour	N=205 (199) (F) 23-50 ans Acné 10-80 lésions infl	- Réduction nbre lésions infl EPB>C à S2, S7, et S10 - Réduction nbre de comédons EPB>C - Evaluation globale de l'investigateur EPB>C à S4, S7 et S10	Irritation locale 6% ERY+PB, 1% CLIN Arrêt 3% ERY+PB, 1% CLIN

	Simple aveugle 10 semaines			
Leyden 2001 [68]	- ERY 3%+PB 5% gel - CLIN 1%+PB 5% gel - PB 5% gel 2 appl/jour Simple aveugle 10 semaines Analyse en ITT	N=492 Acné visage 10-80 lésions infl 10-100 comédons	- Réduction lésions infl CLIN+PB>PB, CLIN+PB=ERY+PB - Réduction nbre de comédons : pas de ≠ entre groupes - Evaluation globale de l'investigateur CLIN+PB>PB à S4, S6 et S10	Irritation locale : - CLIN+PB 22% - PB 28% - ERY+PB 28% Arrêt pour EI : - CLIN+PB 0,6% - PB 3%
Marazzi 2002 [69]	- ERY 3% + PB 5% x 2/j - Gel ISO 0,1% + ERY 4% x 1/j Simple aveugle 12 semaines	N=188 Acné légère à modérée	Efficacité : Pas de différence entre les deux bras Meilleure compliance pour le bras avec 1 application par jour	Pas de différence de tolérance locale entre les deux bras
Thiboutot 2002 [70]	- ERY 3% et PB 5% (préparation au frais) - ERY 3% et PB 5% sans conservation frais - véhicule préparation 1 - Véhicule préparation 2 2 applications /j Double aveugle 8 semaines	N=327 acné modérée à mod. sévère	- pas de différence d'efficacité entre la préparation et le produit destiné à la commercialisation. - - L'association ERY+PB était plus efficace que le véhicule avec une réduction moyenne des lésions totales, inflammatoires et non inflammatoires d'environ 30%.	
Jones 2002 [71]	- ERY 3% + PB 5% x 2/j - véhicule x 2/j Double aveugle 8 semaines Analyse en ITT	N=223 acné modérée à modérément sévère	- efficacité sur le nombre de lésions totales (réduction moyenne de 31,9 vs 23,1, p=0.004) et sur le nombre de lésions inflammatoires (16.5 vs 9,6, p<0.001) - pas d'efficacité sur le nombre de comédons - bénéfice significatif observé dès la deuxième semaine de traitement	sécheresse cutanée chez 12,5% des sujets vs 5,4%
Gupta 2003 [72]	- ERY 3% + PB 5% x 2/j - ERY 4% + trétinoïne 0.025% x 2/j Double aveugle 12 semaines	N=112, acné modérée	- pas de différence entre les deux bras sur la réduction du nombre de pustules, papules et comédons à 2, 4, 8 et 12 semaines. - sur des scores subjectifs, le traitement par ERY+PB est jugé meilleur que le traitement ERY+trétinoïne par les patients comme par les évaluateurs, probablement du fait d'une meilleure tolérance locale.	ERY+PB meilleure tolérance locale
Ozolins 2004 [35]	- ERY 3% + PB 5% x 2/jour - ERY 2% x 1/jour + PB 5% x 1/jour - PB 5% x 2/jour - oxy-tétracycline 500 mg x 2/jour - minocycline 100 mg/j Simple aveugle 18 semaines Analyse en ITT	N=649 12 à 39 ans acné légère à modérée	Bras ERY + PB et PB seul : efficacité non différente par rapport aux deux bras antibiothérapie générale. Etude bactériologique parallèle (cf)	

Tableau 5 : Etudes versus ou en association avec rétinoïdes

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N initial (final), type	Efficacité	Tolérance
Glass 1999 [73]	- Gel ERY 2% (E) - Gel ISO 0,05%+ERY 2% (I+E) - Gel ISO 0,05% (I) - Gel véhicule 2 appl/j Double-aveugle 12 semaines Analyse en ITT	N=160 acné légère à modérée	Réduction nbre total de lésions : - ISO+ERY>véhicule à S8 et S12 Réduction nbre de lésions infl : - ISO+ERY>véhicule à S4, S8 et S12 - ISO+ERY > ISO à S4 - ISO+ERY >ERY à S12 Réduction nbre de lésions non infl ; - ISO+ERY>véhicule à S12 Réduction nbre de lésions pour tous les bras (P inclus/baseline)	Irritation modérée: - 2 gr ISO+ERY - 1 gr ISO Irritation légère : très fréquente moins dans gr ERY et véhicule
Marazzi 2002 [69]	- Gel ISO 0,1% + ERY 4% 1/j - ERY 3% + PB 5% x 2/j Simple aveugle 12 semaines	N=188 Acné légère à modérée	Efficacité : Pas de différence entre les deux bras Meilleure compliance pour le bras avec 1 application par jour	Pas de différence de tolérance locale entre les deux bras

Tableau 6 : Etudes versus antibiothérapie générale

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N initial (final), type	Efficacité	Tolérance
Feucht 1980 [63]	- ERY solution 4% + acétate de zinc 1,2% x 2/j - ERY gel 4% + octoate de zinc 1,2% x 2/j - Tétracycline 250 mg x 2/j Double aveugle (Double placebo) 10 semaines	N=149 (141) hommes acné légère à sévère	Efficacité non différente des deux formes galéniques différentes (solution et gel) par rapport à la tétracycline	
Ozolins 2004 [35]	- ERY 3% + PB 5% x 2/jour - ERY 2% x 1/jour + PB 5% x 1/jour - PB 5% x 2/jour - oxy-tétracycline 500 mg x 2/jour - minocycline 100 mg/j Simple aveugle 18 semaines Analyse en ITT	N=649 12 à 39 ans acné légère à modérée	Bras ERY + PB et PB seul : efficacité non différente par rapport aux deux bras antibiothérapie générale. Etude bactériologique parallèle (cf)	

Tableau 7 : Etudes versus clindamycine

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N initial (final), type	Efficacité	Tolérance
Leyden 1987 [74]	- ERY 2% gel - CLIN 1% solution 2 appl/jour Simple aveugle 12 semaines	N=109 (102) Acné légère à modérée du visage	- Réduction du nbre de lésions infl dans les deux groupes Réduction nbre lésions non infl dans les deux groupes Pas de différence entre les 2 groupes	Irritation locale modérée, pas d'arrêt de traitement.

Schachner 1990 [75]	- ERY 4%-zinc 1.2% (ERY) - CLIN 1% 2 appl/jour Simple aveugle 12 semaines	N=103 (92) Acné grade≥3 (Cook)	- Réduction grade acné : ERY>CLIN à S6, pas à S12 - Réduction papules ERY>CLIN à S6 et S9 - Réduction pustules ERY>S6 et S12 - Réduction lésions infl ERY>CLIN à S6, S9 et S12 - Réduction comédons ouv ERY>CLIN S3, S6 et S9 - Réduction comédons ferm ERY>CLIN S3 et S6	2 cas de réaction locale irritative
Packman 1996 [67]	- ERY 3%+PB 5% gel - CLIN 1% lotion 2 appl/jour Simple aveugle 10 semaines	N=205 (199) (F) 23-50 ans Acné 10-80 lésions infl	- Réduction nbre lésions infl ERY+PB>CLIN à S2, S7, et S10 - Réduction nbre de comédons ERY+PB>CLIN - Evaluation globale de l'investigateur ERY+PB>CLIN à S4, S7 et S10	Irritation locale 6% ERY+PB, 1% CLIN Arrêt 3% ERY+PB, 1% CLIN
Leyden 2001 [68]	- ERY 3%+PB 5% gel - CLIN 1%+PB 5% gel - PB 5% gel 2 appl/jour Simple aveugle 10 semaines Analyse en ITT	N=492 Acné visage 10-80 lésions infl 10-100 comédons	- Réduction lésions infl CLIN+PB>PB, CLIN+PB=ERY+PB - Réduction nbre de comédons : pas de ≠ entre groupes - Evaluation globale de l'investigateur CLIN+PB>PB à S4, S6 et S10	Irritation locale: - CLIN+PB 22% - PB 28% - ERY+PB 28% Arrêt pour EI : - CLIN+PB 0,6% - PB 3%

- **Clindamycine**

Tableau 8 : Etudes versus véhicule

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N final (initial), type	Efficacité	Tolérance
Ellis 1988 [76]	- CLIN gel 1% - CLIN solution 1% - véhicule gel 2 appl/jour Simple aveugle 12 semaines Analyse PP	N=135 (128) acné modérément sévère	- Réduction significative du nbre de papules pour les deux groupes CLIN à S3, S6, S9 et S12 - Réduction significative du nbre de pustules à S3 (sol), S9 et S12 (deux groupes CLIN)	Meilleure tolérance du gel par rapport à la solution 1 diarrhée sujet CLIN gel et 1 sujet véhicule

Comparaison entre différentes formes galéniques

- Goltz 1985 [77]
Lotion non alcoolique : même efficacité mais meilleure tolérance locale que solution alcoolique.
- Parker 1987 [78]
Gel : même efficacité mais meilleure tolérance locale que solution alcoolique.
- Rizer 2001 [79]
Gel aqueux 1 application/jour : aussi efficace et mieux toléré que gel 2 applications/jour.

Tableau 9 : Etudes versus ou en association avec peroxyde de benzoyle

Référence	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N final (initial), type	Efficacité	Tolérance
Cunliffe 2002 [80]	- CLIN 1% + PB 5% gel - CLIN 1% gel 2 appl/j Double aveugle 16 semaines	N= 70 (79) 13 à 30 ans acné légère à modérée	CLIN+PB > CLIN seule à partir de la 4 ^{ème} semaine sur toutes les formes de lésions. A S16, différence de réduction moyenne sur les lésions totales : environ 25%. corrélation entre efficacité clinique, diminution du nombre de <i>P acnes</i> et réduction du nombre de souches résistantes à la CLIN	Tolérance locale moins bonne pour l'association CLIN+PB avec peau sèche dans 25% des cas vs 5%.
Fagundes 2003 [81]	- CLIN 1% + PB 5% gel - CLIN 1% gel x 1/j - PB 5% - Véhicule 1 appl/j Double aveugle 11 semaines Analyse en ITT :	N= 289 (358) 13 à 30 ans acné modérée à mod sévère	- Lésions inflammatoires : CLIN+PB > véhicule, CLIN+PB>CLIN, CLIN+PB>PB à S5, S8, S11 (p<0,05) - Lésions non inflammatoires : CLIN+PB>véhicule (p<0,05)	bonne tolérance pour les 4 groupes, sans différence

Articles colligeant plusieurs études :

- Warner 2002 [82]: il s'agit d'une revue clindamycine+peroxyde de benzoyle regroupant 3 publications dont Lookingbill 1997 [83] qui cumule 2 essais incluant au total 393 sujets sur 11 semaines.

Résultats :

- l'efficacité en termes de réduction du nombre de lésions inflammatoires de l'association CLIN 1%+PB 5% est supérieure à celle de chacun des topiques séparés et à celle du véhicule :
- il existe une réduction du nombre de lésions inflammatoires par rapport à l'inclusion :
 - Association clindamycine 1%+ peroxyde de benzoyle 5% : de -22 à -54%
 - Peroxyde de benzoyle : de -22 à -50%
 - Clindamycine : de -9 à -39%
 - Véhicule : de -36 à +11%

Mais l'analyse statistique n'est pas toujours donnée ; il n'y a pas d'analyse en intention de traiter.

- 4 articles ont rassemblé 7 essais (Ellis 2001 (3 études) [84], Swinyer 1988 [85], Schmidt 1988 [86] + Leyden 2001 (cf supra) [68]).

Résultats :

- l'efficacité de la clindamycine 1% (essentiellement évaluée sur le réduction du nombre de lésions inflammatoires) n'est pas significativement différente de celle du peroxyde de benzoyle 5%. Il existe une meilleure tolérance locale ;
- l'association clindamycine 1%+ peroxyde de benzoyle 5% est plus efficace que chacun des deux produits séparés. La tolérance locale est non différente.

Etudes versus ou en association avec rétinoïdes locaux

- Cambazard 1998 [87]

Il s'agit d'un article qui collige les résultats de 6 études (dont Richter 1998 [88]) comparant l'association trétinoïne 0,025% + clindamycine 1,2% (TC) en 1 application/jour à trétinoïne seule (T) ou à clindamycine seule (C), chez des sujets ayant une acné modérée à sévère (≥ grade 3 échelle de Cook), traités pendant 12 semaines.

Résultats :

Les analyses statistiques sont présentées en intention de traiter.

Tableau 10 : Effet de l'association trétinoïne 0,025% + clindamycine 1,2% versus trétinoïne seule ou clindamycine seule

Comparateur et méthodologie	Sujets : N final (initial)	Efficacité
Trétinoïne 0,025% x 1/j Randomisée, double aveugle	N = 38 (40)	- Lésions infl : Trétinoïne+CLIN>Trétinoïne - Lésions non infl : NS
Trétinoïne 0,025% x 1/j Randomisée, double aveugle	N = 152 (161)	- Lésions infl : Trétinoïne+CLIN>Trétinoïne - Lésions non infl : NS
Trétinoïne 0,025% x 1/j Randomisée, double aveugle	N = 149 (157)	- Lésions infl : NS - Lésions non infl : NS
CLIN gel à 1,2% x 1/j Randomisée, simple aveugle	N = 155 (162)	- Lésions infl : NS - Lésions non infl : Trétinoïne+CLIN >CLIN
CLIN lotion à 1% x 2/j Randomisée, simple aveugle	N = 39 (40)	- Lésions infl : NS - Lésions non infl : NS
CLIN lotion à 1% x 2/j Randomisée, simple aveugle	N= 206 (209)	- Lésions infl : NS - Lésions non infl : Trétinoïne+CLIN >CLIN

- Tolérance (non détaillée dans l'article de Cambazard) :

Globalement, l'association trétinoïne 0,025% + clindamycine 1,2% est aussi irritante que la trétinoïne seule, et plus irritante que la clindamycine seule

- Conclusion : l'association est plus efficace que la trétinoïne seule sur les lésions inflammatoires et est plus efficace que la clindamycine seule sur les lésions non inflammatoires.

*Zouboulis 2000 [89] : il s'agit très vraisemblable d'un doublon d'une des études détaillées dans l'article de Cambazard ci-dessus (même effectif de départ N=209. Les résultats sont présentés différemment mais les résultats statistiques sur la réduction du Cook sont identiques).

- Leyden 2006 [90] : l'article cumule deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, totalisant N=2219 sujets du plus de 12 ans, ayant une acné mixte :

- de score de sévérité supérieur à 2 selon l'échelle IGSA (Investigator's Static Global Assessment Scale)
- avec 17 à 40 lésions inflammatoires (papules et pustules) y compris sur le nez
- et 20 à 150 lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) à l'exclusion des lésions nasales

Traitements à l'étude (randomisation 2 :2 :2 :1)

- association clindamycine 1% + trétinoïne 0,025% gel x 1 appl/j, N=634 (552)
- clindamycine 1% gel x 1 appl/j, N=635 (558)
- trétinoïne 0,025% gel x 1 appl/j, N=635 (533)
- véhicule gel x 1 appl/j, N=315 (259)

Tableau 11 : Effet de la clindamycine associée ou non à la trétinoïne (analyse en ITT)

	CLIN + trétinoïne	CLIN	Trétinoïne	Véhicule	Analyse statistique
Réduction nbre de lésions inflammatoires	53,4%	47,5%	43,3%	30,3%	CLIN+Trétinoïne>CLIN CLIN+Trétinoïne > CLIN CLIN+Trétinoïne > Véhicule
Réduction nbre de lésions rétentionnelles	45,2%	31,6%	37,9%	18,3%	CLIN+Trétinoïne >CLIN CLIN+Trétinoïne > Trétinoïne CLIN+Trétinoïne > Véhicule
Réduction nbre de lésions totales	37%	27%	25%	14%	CLIN+Trétinoïne >CLIN CLIN+Trétinoïne > Trétinoïne CLIN+Trétinoïne > Véhicule
Durée médiane pour obtenir une réduction de 50%	8 semaines	12 semaines	12 semaines	-	CLIN+Trétinoïne >CLIN CLIN+Trétinoïne > Trétinoïne CLIN+Trétinoïne > Véhicule
Score IGSA ≤1	37%	27%	25%	14%	CLIN+Trétinoïne >CLIN CLIN+Trétinoïne > Trétinoïne CLIN+Trétinoïne > Véhicule

Tolérance locale (irritation)	19%	5%	17%	5%	Pas d'analyse
Arrêt pour effet indésirable	2%	0%	3%	0%	Pas d'analyse

- Wolf 2003 [91] :

Il s'agit d'une étude randomisée, en simple aveugle, N=249 (216 ayant terminé) sujets de plus de 12 ans ayant une acné légère à modérée : grade 2 à 8 selon l'échelle de Leeds (10-50 lésions faciales inflammatoires avec moins de 3 nodules, 20-150 lésions faciales non inflammatoires), la durée du traitement était de 12 semaines.

- clindamycine 1% lotion x 2/j + adapalène 0,1% gel x 1/j le soir
- clindamycine 1% lotion x 2/j + véhicule gel x 1/j le soir

Résultats : analyse en intention de traiter

- Lésions totales : l'effet de l'association clindamycine + adapalène est supérieur à celui de l'association CLIN + véhicule (p<0,001) ; il est plus rapide pour CLIN+adapalène (à partir de S4)
- Lésions inflammatoires : clindamycine + adapalène > CLIN + véhicule (p=0,004)
- Lésions non inflammatoires : l'association clindamycine + adapalène est supérieure à la clindamycine + véhicule (p<0,001) ; il est plus rapide à partir de la 4^{ème} semaine.
- Tolérance : l'association clindamycine + adapalène est légèrement plus irritant que la clindamycine +véhicule

Etudes versus autres topiques

- Shalita 1995 [92]

Il s'agit d'une étude comparant la clindamycine 1% au nicotinamide 4% : l'efficacité est équivalente sur les lésions inflammatoires.

Etudes versus antibiothérapie générale (cyclines)

Dans 6 études anciennes randomisées comparant clindamycine par voie topique et cyclines par voie systémique (5 tétracycline, 1 minocycline), la clindamycine est au moins aussi efficace (plus efficace dans 1 étude) que les cyclines sur les lésions inflammatoires. L'efficacité de ces traitements sur les lésions rétentionnelles, lorsqu'elle est recherchée, est moins intéressante (Stoughton 1980 [93], Gratton 1982 [94], Braathen 1984 [95], Sheehan-Dare [96], Katsambas 1987 [97], Guertin-Larochelle 1982 [98]).

Antibiotiques locaux : synthèse

L'érythromycine et la clindamycine (2 applications/jour) ont une efficacité certaine et équivalente sur les lésions inflammatoires (diminution du nombre de lésions d'environ 20 à 30% par rapport au véhicule) et à un moindre degré sur les lésions rétentionnelles. Les sujets inclus dans les essais ont en règle une acné inflammatoire ou mixte d'intensité légère à modérée (critères variables). Il est possible que l'association avec le zinc dans la préparation topique augmente l'efficacité de l'érythromycine, mais aucune étude n'a comparé (en situation pathologique) les deux formes à concentration égale. L'efficacité a été évaluée au terme d'une durée de traitement comprise le plus souvent entre 8 et 12 semaines.

La tolérance de l'érythromycine et de la clindamycine topiques est bonne dans tous les essais, avec quelques effets indésirables locaux mineurs et transitoires.

L'efficacité des deux antibiotiques sur l'ensemble des lésions d'acné est augmentée en cas d'association avec le peroxyde de benzoyle ou les rétinoïdes locaux, au prix d'une tolérance locale moins bonne.

Certaines études, dans des conditions particulières, ont montré une efficacité comparable de l'érythromycine et de la clindamycine par voie topique à celle des cyclines (tétracycline et minocycline) par voie orale. La clindamycine a été la plus largement étudiée.

En raison du risque d'émergence de résistances bactériennes, il est déconseillé d'utiliser ces

antibiotiques locaux seuls et sur des périodes de plus de 3 mois. Ils devront donc être associés à d'autres topiques (peroxyde de benzoyle ou rétinoïdes).

L'association de traitements antibiotiques par voie locale et par voie générale n'est pas rationnelle sur le plan infectiologique en l'absence d'effet ni synergique ni additif des molécules indiquées. Elle n'est pas recommandée en raison du risque majoré de sélection de bactéries résistantes, notamment *Propionibacterium acnes* et de l'absence d'étude prouvant l'efficacité clinique supérieure d'une telle association.

4.2. PEROXYDE DE BENZOYLE

Tableau 12 : En monothérapie ou en association, versus véhicule ou autre traitement local

	Produits comparés et méthodologie	Sujets : N final (initial)	Efficacité	Tolérance
Bucknall 1977 [99]	- PB 5% - Trétinoïne 0,025% Simple aveugle 12 semaines	N=88 (97), acné modérée	- Lésions rétionnelles : 53% PB vs 88% (p<0.01) - Lésions inflammatoires : papules : 38% vs 59% (p<0.05) pustules: 63% vs 70% Amélioration patient: 32% vs 80% (p<0.001) Amélioration investigateur: 43% vs 86% (p<0.001)	Irritation locale 6,8% vs 4,5% Exacerbation initiale avec trétinoïne
Lyons 1978 [100]	- Trétinoïne 0,1% - PB (acétone) 5% puis 10% après 4 semaines - PB (alcool) 5% puis 10% après 4 semaines Ouvert 8 semaines 1 à 2 applications/j	N=147 (159), acné modérée	- Lésions non inflammatoires : 63% vs 62% vs 57% - Papules : 29% vs 56% vs 56% (PB>trétinoïne p≤ 0.05) - Pustules : 48% vs 80% vs 79% - Lésions totales (réduction>50%): 62% vs 65% vs 50%	
Handojo 1979 [101]	- Trétinoïne 0.05% x 2/j - PB 5% x 2/j - PB 10% x 2/j - Trétinoïne 0.05% + PB 5 % x 1/j - Trétinoïne 0.05% x 1/ PB 10% x 1 Ouvert 10 semaines	N= 239 (250), acné légère sévère	Nombre de patients avec réduction de plus de 50% : - lésions non infl : 34/47 (72%) vs 37/45 (82%) vs 33/47 (70%) vs 45/50 (90%) vs 44/50 (88%). - lésions infl: 27/36 (75%) vs 34/42 (81%) vs 28/41 (68%) vs 34/44 (85%) vs 39/49 (79%).	
Cavicchini 1989 [102]	- Acide azélaïque 20% x 2/j - PB 5% x 2/j 2 études réunies Simple aveugle 24 semaines	N=309, acné infl. légère à modérée	- Lésions inflammatoires : 84% vs 84% - Réponse bonne à excellente : 71% vs 75% Pas de différence d'efficacité entre les deux groupes en fin d'essai, mais PB d'action plus rapide	Irritation locale 9% vs 15%.
Hunt 1992 [103]	- PB 5% - véhicule - gluconolactone 14% Double aveugle, 12 semaines	N= 135 (150) , acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires : 30% PB vs 4% véhicule (p≤ 0,05) - Lésions inflammatoires: 60% PB% vs 10% véhicule (p≤ 0,05) - Lésions Totales: 31% PB v 5% véhicule	PB plus asséchant, mauvaise tolérance locale chez 50% des sujets groupes PB.
Lookingbill 1997 [83]	- PB 5% + CLIN 1% x 1/j - CLIN 1% x 1/j - PB 5% x 1/j - Véhicule	N= 334 (393), acné modérée	- Lésions non infl :36% vs 9% vs 30% vs +11% (p≤ 0,05 pour clinda+PB et PB) - Lésions infl: 61% vs 35% vs 39% vs 5% (p≤ 0,05 pour CLIN+PB) - % amélioration bonne/excellente: 66 vs 36 vs 41 vs 10	Irritation locale : pas de différence par rapport au véhicule. Bras avec PB plus "exfoliant" (p≤0,02).

	Double aveugle 11 semaines 2 études poolées			
Shalita 2003 [104]	- PB 6% « cleanser » x 1/j+ trétinoïne 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,1% microsphères gel x 1/j Simple aveugle 12 semaines Analyse PP	N=56 (87) Acné infl. modérée	- Papules : réduction significative dans les deux groupes, PB+trétinoïne > trétinoïne - Pustules : réduction significative dans les deux groupes PB+trétinoïne = trétinoïne - Lésions infl. totales : réduction significative dans les deux groupes, PB+trétinoïne > trétinoïne - Lésions non infl. : réduction significative dans les deux groupes PB+trétinoïne = trétinoïne Efficacité sur lésions inflammatoires plus rapide dans le groupe PB+trétinoïne	Pas de différence entre les deux groupes sur manifestations d'irritation locale
Ozolins 2004 [35]	- ERY 3% + PB 5% x 2/jour - ERY 2% x 1/jour + PB 5% x 1/jour - PB 5% x 2/jour - oxy-tétracycline 500 mg x 2/jour - minocycline 100 mg/j Simple aveugle 18 semaines Analyse en ITT	N=649 12 à 39 ans acné légère à modérée	Bras ERY + PB et PB seul : efficacité non différente par rapport aux deux bras antibiothérapie générale. Etude bactériologique parallèle (cf)	
Korkut 2005 [105]	- PB 5% lotion x 1/j - Adapalène gel 0,1% x 1/j - PB 5% lotion x 1/j+ Adapalène gel 0,1% x 1/j Ouvert 24 semaines Analyse PP	N=93 (105), acné légère à modérée	Lésions non inflammatoires, lésions inflammatoires et totales: réduction significative par rapport au départ, efficacité non différente entre les trois groupes.	Pas de différence entre les trois groupes pour érythème, sécheresse et brûlure. 2 arrêts groupe PB et 2 arrêts groupe A+PB pour dermatite de contact aiguë

Tolérance [106]

Le principal effet indésirable du peroxyde de benzoyle est l'irritation cutanée, dont la fréquence est estimée entre 5 et 25% des cas, cette variabilité étant vraisemblablement liée aux méthodes d'évaluation de l'irritation, aux formes galéniques utilisées, aux concentrations en substance active et à la fréquence d'application. Elle peut être réduite par l'espacement des applications et par l'utilisation de la plus faible quantité possible. Elle n'oblige que rarement à interrompre le traitement. Il est important de prévenir le patient du risque d'irritation et des modalités permettant de minimiser ce risque.

Une photosensibilisation de type phototoxicité est décrite avec une fréquence de l'ordre 30% pour des concentrations de 5% ou 10% [107,108]. Cela justifie une application vespérale du produit et la protection solaire en période estivale.

Une sensibilisation de contact est possible, se manifestant par un eczéma de contact, souvent très oedémateux. Le risque allergique est plus faible que le risque d'irritation, se situant entre 2,5 et 5% des patients acnéiques [109].

Le peroxyde de benzoyle est responsable d'une décoloration des phanères et des textiles en contact direct avec la peau traitée, effet dont il faut systématiquement prévenir les patients.

Peroxyde de benzoyle : synthèse

Le peroxyde de benzoyle est efficace dans le traitement de l'acné légère à modérée, à raison d'une à deux applications par jour. La concentration de 5% est la mieux évaluée, avec une efficacité sur les lésions inflammatoires (réduction d'environ 30% à 40% par rapport au véhicule) et sur les lésions non inflammatoires (réduction d'environ 25 à 40% par rapport au véhicule).

Son efficacité a été évaluée au terme d'une durée de traitement allant de 8 à 24 semaines.

Son efficacité est augmentée en association avec un rétinoïde ou un antibiotique local. L'association avec un antibiotique local permet de réduire l'émergence de résistance bactérienne.

Les données comparatives entre peroxyde de benzoyle 2,5%, 5% et 10% sont soit inexistantes soit insuffisantes pour évaluer une éventuelle efficacité concentration-dépendante.

Des signes d'irritation surviennent chez 5 à 25% des sujets, mais peuvent être minimisés par des mesures préventives. Les patients doivent également être prévenus du risque de phototoxicité et des propriétés décolorantes de ce médicament.

4.3. RETINOÏDES

Tableau 13 : Etudes comparatives rétinoïdes vs véhicule et/ou entre différents rétinoïdes/concentration

	Produits comparés et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance
Christiansen 1974 [110]	- Trétinoïne 0,02% - Trétinoïne 0,05% - Véhicule Double aveugle 8 semaines Analyse PP	N=168 (231), acné légère à sévère 1-3	- comédons: trétinoïne 0,05% > véhicule (p=0.01) - papules: trétinoïne 0,05% > véhicule (p≤ 0.05) - pustules: NS	Trétinoïne 0,05% plus irritant que véhicule (p=0.001).
Chalker 1987 [111]	- ISO 0,05% x 2/j - Véhicule x 2/j Double aveugle 14 semaines	N=268 Acné légère à modérée	ISO > véhicule sur lésions inflammatoires et non inflammatoires (p≤0.05)	2 patients sortis d'essai pour irritation locale
Shalita 1996 [112]	- Adapalène 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/j Simple aveugle 12 semaines	N=288 (323) Acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires : 46% vs 33% (p≤ 0,02) - Lésions inflammatoires : 48% vs 38% - Lésions totales: 49% vs 37% (p≤ 0,01).	Adapalène: moins irritant (p≤ 0,05)
Alirezai 1996 [113]	- Adapalène 0,03% - Adapalène 0,1% - Trétinoïne 0,025% Simple aveugle 12 semaines	N=89, acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires: 67% vs 73% vs 81% - Lésions inflammatoires : 47% vs 65% vs 71% Adapalène 0,03% moins efficace que 0,1% Efficacité 0,1% non différente de trétinoïne.	Adapalène mieux toléré
Clucas 1997 [114]	- Adapalène 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/j Simple aveugle 12 semaines Analyse PP	N=323 Acné modérée	- Lésions non inflammatoires: 46% vs 33% (p<0.01) - Lésions inflammatoires: 48% vs 38% (p=0.06) - Réponse excellente sur lésions rétentionnelles : 31% v 18%	Adapalène moins irritant

Cunliffe 1997 [115]	- Adapalène 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/j Simple aveugle 12 semaines Analyse PP	N=268 Acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires: 63% vs 64% (NS) - Lésions inflammatoires: 55% vs 60% (NS)	Adapalène moins irritant Effets indésirables : 5% vs 9%.
Grosshans 1998 [116]	- Adapalène 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/j Simple aveugle 12 semaines Analyse en ITT	N=94 (105) Acné légère à modérée	Adapalène plus rapidement efficace sur lésions inflammatoires et totales Efficacité non différente à 12 semaines sur les lésions totales, inflammatoires et non inflammatoires	Adapalène mieux toléré
Ellis 1998 [117]	- Adapalène 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/j Simple aveugle 12 semaines Analyse en ITT	N=259 (297) Acné modérée	Réduction significative des lésions dans les deux groupes. Efficacité non différente entre les deux groupes	Pas de différence pour érythème, sécheresse et desquamation Plus de prurit avec adapalène
Glass 1999 [73]	- Gel ERY 2% (E) - Gel ISO 0,05%+ERY 2% - Gel ISO 0,05% - Gel véhicule 2 appl/j Double-aveugle 12 semaines Analyse en ITT	N=160 acné légère à modérée	Réduction nbre total de lésions : - ISO+ERY>véhicule à S8 et S12 Réduction nbre de lésions infl : - ISO+ERY> véhicule à S4, S8 et S12 - ISO+ERY>ISO à S4 - ISO+ERY>ERY à S12 Réduction nbre de lésions non infl ; - ISO+ERY> véhicule à S12 Réduction nbre de lésions pour tous les bras	Dermatite modérée: - 2 groupe ISO+ERY - 1 groupe ISO Dermatite légère : très fréquente moins dans groupe ERY et véhicule
Lucky 2001 [118]	- Adapalène 0.1% x 1/j - Véhicule x 1/j Double aveugle 12 semaines	N=237 Acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires : 38% vs 20% (p<0,01) - Lésions inflammatoires : 36% vs 19% (p<0,01)	Adapalène moins bien toléré
Thiboutot 2001 [119]	- Adapalène gel 0,1% x 1/j - Trétinoïne gel microsphères 0,1% x 1/j Simple aveugle 12 semaines	N=161 (168) Acné légère à modérée	Efficacité comparable sur lésions inflammatoires, non inflammatoires et totales	Adapalène mieux toléré
Tu 2001 [120]	- Adapalène gel 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/ Double aveugle 8 semaines	N=139 (150) sujets chinois Acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires : réduction de 70% dans les deux groupes - Lésions inflammatoires : 74,8% vs 72,2% trétinoïne (NS ?) - Lésions totales : 72,1% vs 70,8% (NS ?)	Trétinoïne moins bien tolérée (fréquence et/ou intensité) sur érythème, desquamation, brûlure, sécheresse.
Zhu 2001 [121] probable doublon Tu 2001	- Adapalène gel 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/ Double aveugle 8 semaines	N=137 (150) sujets chinois Acné légère à modérée	- lésions totales : 68,5% vs 66,4% (NS)	Adapalène mieux toléré
Nyirady 2001 [122]	- Adapalène gel 0,1% x 1/j - Trétinoïne gel microsphères 0,1% x 1/j Double aveugle 12 semaines Analyse en ITT	N=166 (186) Acné modérée	- Efficacité comparable à S12 sur lésions non inflammatoires, inflammatoires et totales. - Trétinoïne > adapalène sur réduction nombre de comédons à S4 (p<0,05)	Trétinoïne : plus de sécheresse (deS8 et S10) et de desquamation (S3, S6 ,S8, S10)
Ioannides 2002 [123]	- Adapalène gel 0.1% - ISO gel 0.05% Ouvert 12 semaines	N=67 (80) Acné légère à modérée	Pas de différence significative entre les deux groupes, tendance à efficacité supérieure pour adapalène sur lésions inflammatoires et non inflammatoires	Adapalène mieux toléré

Cunliffe 2002 [124]	- Adapalène 0,1% x 1/j - Trétinoïne 0,05% x 1/j Simple aveugle 10 semaines Analyse ITT	N=365 (409) Acné légère à modérée	Efficacité comparable à toutes les évaluations	Adapalène significativement mieux toléré (irritation) entre la semaine 1 et la semaine 6
Wolf 2003 [91] cf	- Adapalène gel 0,1% x 1/j + CLIN 1% lotion x 2/j - véhicule + CLIN 1% lotion x 2/j	cf	cf Combinaison > CLIN seule	cf
Zhang 2004 [125]	- Adapalène gel 0,1% x 1/j + CLIN 1% lotion x 2/j - véhicule + CLIN 1% lotion x 2/j Simple aveugle 12 semaines	N=300	Combinaison > CLIN seule - de S4 à S12 sur lésions totales - de S8 à S12 sur lésions inflammatoires et lésions non inflammatoires Maintien de l'efficacité sur les 12 semaines suivantes avec adapalène seule (N=241) très significatif vs contrôle	Bonne tolérance
Pariser 2005 [126]	- Adapalène 0,3% gel x 1/j - Adapalène 0,1% x 1/j - véhicule x 1/j Simple aveugle 12 semaines	N=182 (214) Acné modérée à modérément sévère	Adapalène 0,3% > Adapalène 0,1% > véhicule sur tous les critères	Tolérance similaire entre les deux verums
Thiboutot 2006 [127]	- Adapalène 0,1% x 1/j - véhicule en entretien Simple aveugle 16 semaines analyse en ITT	N=253 sujets répondeurs après 12 semaines d'association doxy-adapalène ou véhicule	- Maintien de 50% du bénéfice du traitement d'attaque: 75% vs 54%; (p<0,001). - Lésions inflammatoires, non inflammatoires et totales moins nombreuses groupe adapalène	Bonne tolérance adapalène
Thiboutot 2006 [128]	- Adapalène 0,3% gel x 1/j - Adapalène 0,1% x 1/j - véhicule x 1/j Double aveugle 12 semaines	N=653	Adapalène 0,3% > Adapalène 0,1% > véhicule sur tous les critères	Bonne tolérance
Alirezai 2007 [129]	- Adapalène gel 0,1% x 1/j - véhicule Simple aveugle 12 semaines	N=136 sujets répondeurs après 12 semaines d'association lymécycline-adapalène ou véhicule	Maintien du bénéfice obtenu après traitement d'attaque : 84,7% vs 63,5% (p=0,0049)	Bonne tolérance

Données supplémentaires sur rétinoïdes locaux

Trétinoïne

Lucky 1998 [130, 131]: l'adjonction d'un excipient (polyolprepolymer-2) dans le gel de trétinoïne 0.025% améliore sa tolérance locale (une étude chez 215 sujets), mais ne semble pas modifier la tolérance dans le cas de la crème (une étude chez 271 sujets).

Leyden 2006 [90]: cf supra

Dans cette publication colligeant les résultats de 2 essais cliniques (détaillée au paragraphe concernant la clindamycine), la trétinoïne 0,025% s'est comparée au véhicule. La réduction moyenne du nombre de

lésions inflammatoires était de 13% par rapport au véhicule, la réduction moyenne du nombre de lésions non-inflammatoires était de 20%.

Adapalène

Une méta-analyse (réalisée en collaboration avec le laboratoire commercialisant l'adapalène) intégrant 5 essais cliniques (dont un non publié et les références 113, 115, 116, 112) comparant adapalène gel à 0,1% à trétinoïne gel à 0,025% a été publiée en 1998 [132]. Sur un total de 900 sujets atteints d'acné légère à modérée, l'efficacité en termes de diminution du nombre de lésions inflammatoires, non inflammatoires et totales à 12 semaines (terme des essais) n'était pas différente entre les deux topiques :

Tableau 14 : Diminution du nombre de lésion en % moyen (SEM) à 12 semaines

	Adapalène 0,1% (N=450)	Trétinoïne 0,025% (N=450)	Valeur de P
Lésions inflammatoires	- 52,3% (2.3)	- 50,8% (2.3)	0.51
Lésions non inflammatoires	- 58.1% (2.4)	- 52.3% (2.4)	0.38
Total	- 57.4% (1.6)	- 53.4% (1.6)	0.48

Une différence était notée à 1 semaine, en faveur de l'adapalène ($P < 0,05$), mais l'évaluation n'a concerné que 163 sujets.

La tolérance locale, évaluée à partir de scores composites incluant des signes objectifs (érythème, sécheresse, desquamation) et subjectifs (sensations de brûlure et prurit) était significativement meilleure à tous les temps de l'évaluation pour l'adapalène.

Effets indésirables des rétinoïdes locaux [133]

Une irritation locale est fréquente (de l'ordre de 10%) et dépend de nombreux facteurs liés au topique (concentration, rythme d'application, forme galénique, molécule...), au patient (peau claire, terrain atopique...), à la zone traitée. L'irritation survient entre la 1^{ère} et la 3^{ème} semaine de traitement, s'améliore lorsque les applications sont espacées et régresse le plus souvent après le premier mois de traitement et malgré la poursuite de celui-ci. L'utilisation d'un émoullient non comédogène aide vraisemblablement à la tolérance locale.

Une poussée inflammatoire peut parfois survenir dans les deux premières semaines de traitement. Les rétinoïdes locaux ne paraissent pas avoir de potentiel photosensibilisant important.

Le potentiel tératogène des rétinoïdes par voie générale est bien connu. Le passage systémique des rétinoïdes topiques est faible mais non nul. La question de l'augmentation du risque tératogène au cours de traitements topiques est soulevée à l'occasion de publications de cas isolés de malformation fœtale. Une telle augmentation n'a cependant jamais été mise en évidence par des études épidémiologiques.

Il paraît donc raisonnable de ne pas utiliser ces médicaments topiques au cours de la grossesse. Une exposition à des rétinoïdes locaux au premier trimestre ne doit cependant pas conduire à interrompre la grossesse [134].

Rétinoïdes locaux : synthèse

Les rétinoïdes locaux sont efficaces dans le traitement de l'acné, à raison d'une application par jour, sur une durée allant de 8 à plus généralement 12 semaines. Les données publiées montrent que la trétinoïne et l'adapalène sont les traitements les mieux évalués, mais les données comparatives versus véhicule sont peu abondantes.

Il en ressort que :

- la trétinoïne à la concentration de 0,025% et l'adapalène à une concentration de 0,1% permettent une réduction moyenne du nombre de lésions non-inflammatoires d'environ 20% par rapport au véhicule ;

- la trétinoïne à la concentration de 0,025% permet une réduction moyenne du nombre de lésions inflammatoires de l'ordre de 13% par rapport au véhicule, et l'adapalène de l'ordre de 20% ;
- il n'existe pas de donnée publiée comparant l'efficacité et la tolérance de la trétinoïne à 0,05% par rapport à la trétinoïne à 0,025% ;
- l'adapalène 0,1% est mieux tolérée localement que la trétinoïne ;
- l'adapalène a montré une efficacité en traitement d'entretien (prévention des rechutes) sur 12 à 16 semaines chez des patients ayant répondu à un traitement d'attaque ;
- l'isotrétinoïne topique à raison de deux applications par jour semble efficace, mais les données publiées sont insuffisantes pour préciser son efficacité et sa tolérance locale par rapport à la trétinoïne et à l'adapalène.

En cas de grossesse, les rétinoïdes locaux doivent être arrêtés.

4.4. AUTRES MEDICAMENTS TOPIQUES

- **Acide azélaïque**

L'acide azélaïque a une activité kératolytique et bactériostatique modérée. Il est commercialisé en France sous forme de gel à 15% et de crème à 20%.

Essais cliniques randomisés publiés

Tableau 15 : Effet de l'acide azélaïque

	Produits	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance
Bladon 1986 [135]	- Acide azélaïque 20% x 2/j - Tétracycline 250mg x 4/j - placebo/véhicule Double aveugle 24 semaines	N=45 (99) Acné modérée	- Lésions totales: 41% (Acide Az) vs 54% (tétracycline) ($p \leq 0,05$) - Réduction grade supérieure groupe tétracycline à 6 mois ($p < 0.05$)	Sortie d'essai : - 26% groupe acide azélaïque - 0% groupe tétracycline
Hjorth 1989 [136] 2 essais cliniques	- Acide azélaïque 20% x 2/j - Tétracycline orale 1g puis 500mg/j Double aveugle 20 semaines	N=333 Acné modérée	- Lésions inflammatoires : 83% vs 86% Efficacité similaire	« Bonne tolérance »
	- Acide azélaïque 20% x 2/j - Tétracycline orale 1g puis 500mg/j Double aveugle 24 semaines Evaluation faite sur hémi-face	N=261 Acné modérée	- Lésions inflammatoires : 80% vs 79% Efficacité similaire, sauf tétracycline plus efficace sur lésions profondes	« Bonne tolérance »
Katsambas 1989 [137] 2 essais cliniques	- Acide azélaïque 20% x 2/j - Véhicule Double aveugle 12 semaines	N=80 (92) Acné modérée	- Lésions non inflammatoires : 56% vs 0% ($p \leq 0,05$) - Lésions inflammatoires : 72% vs 47% ($p \leq 0,05$)	Sensation de brûlure : 9% vs 2%
	- Acide azélaïque 20% x 2/j	N=205 (289) Acné	- Lésions non inflammatoires : 79% vs 82% (NS)	Sensation de brûlure : 10% vs

	- Trétinoïne 0,05% x 2/j Simple aveugle 24 semaines	rétentionnelle	Efficacité similaire	8%
Cavicchini 1989 (cf) [102]	- Acide azélaïque 20% x 2 - PB 5% x 2 Simple aveugle 24 semaines	N=309, acné infl. légère à modérée	- Lésions inflammatoires : 84% vs 84% - Réponse bonne à excellente : 71% vs 75% Pas de différence d'efficacité entre les deux groupes en fin d'essai, mais PB d'action plus rapide	Sensation de brûlure locale 9% vs 15%.
Spellman 1998 [138]	- Acide azélaïque 20% x 2/j + acide glycolique lotion 15% puis 20% x 1/j - Trétinoïne 0,025% x 1/j + véhicule lotion Double aveugle 12 semaines	N=59 (70) Acné légère à modérée	- Lésions non inflammatoires : 44% vs 48% (NS) - Lésions inflammatoires : 55% vs 29% (NS, manque de puissance) - papules : 57% vs 22% (p=0,03)	Acide azélaïque + acide glycolique moins irritant
Gollnick 2004 [139]	- Acide azélaïque 15% gel x2/j - PB 5% x 2/j Double aveugle 16 semaines	N= 328 (351) Acné légère à modérée	70% de réduction du nombre de lésions inflammatoires (papules et pustules) PB : réduction de 77% Acide azélaïque aussi efficace que PB ?	Acide azélaïque mieux toléré que PB.
	- Acide azélaïque 15% gel x2/j - CLIN gel 1% x 2/j Double aveugle 16 semaines	N=229 Acné légère à modérée	71% de réduction du nombre de lésions inflammatoires (papules et pustules) Acide azélaïque aussi efficace que clindamycine.	Acide azélaïque moins bien toléré que clindamycine

Rapport de la transparence [140]

La commission de transparence a évalué l'efficacité de l'acide azélaïque 15% à partir d'un dossier comprenant l'étude de Gollnick et une étude supplémentaire non publiée comparant l'acide azélaïque 15% au véhicule. Les conclusions de la commission de transparence ont été les suivantes :

« Dans l'indication acné papulo-pustuleuse d'intensité légère à modérée du visage, l'acide azélaïque à 15% a été supérieur à l'excipient et probablement non-inférieur au peroxyde de benzoyle pour la réduction des lésions inflammatoires. »

Acide azélaïque : synthèse

L'acide azélaïque à 20% et à 15% semble efficace dans le traitement de l'acné à raison de deux applications par jour, mais les études versus véhicule sont insuffisantes pour préciser la réduction du nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires.

Son efficacité en une application quotidienne n'a pas été évaluée.

L'efficacité a été évaluée au terme d'une durée de traitement de 16 semaines (gel à 15%) ou de 12 à 24 semaines (gel à 20%).

Les études comparatives entre acide azélaïque (20% et 15%) et peroxyde de benzoyle 5% montrent une efficacité non différente à raison de 2 applications/jour avec une tolérance locale légèrement meilleure avec acide azélaïque.

Les données publiées ne permettent pas de comparer l'efficacité et la tolérance de l'acide azélaïque à celle des rétinoïdes ou des antibiotiques locaux.

En pratique clinique, pour les experts du groupe, l'efficacité de l'acide azélaïque semble plus limitée que ne l'indique la littérature.

Une irritation locale est observée dans environ 10% des cas

- **Sulfacétamide**

Aucune étude contrôlée randomisée n'a été identifiée pour le sulfacétamide dans l'acné.

5. TRAITEMENTS GENERAUX

Les données utilisées pour établir les recommandations de 1999 ont été reprises et complétées par une revue de la littérature prenant en compte les travaux publiés après 1999.

5.1. ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE

5.1.1.1. Recommandations 1999

Indication

L'efficacité de certains antibiotiques oraux a été prouvée dans l'acné inflammatoire [cf recommandations 1999]. Leur action passe par une action antibactérienne, anti-inflammatoire et immunomodulatrice [141, 142].

L'antibiothérapie générale est indiquée dans l'acné inflammatoire moyenne et sévère et dans la composante inflammatoire des acnés mixtes.

En France, les cyclines (doxycycline, minocycline, lymécycline, métacycline) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'acné. Certains macrolides (érythromycine, josamycine, roxithromycine) peuvent être utilisés dans l'acné, en alternative au traitement par les cyclines, lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées (femme enceinte, enfant...). En France, seule l'érythromycine a l'indication « acné » en cas de contre-indication aux cyclines.

Posologie, durée d'administration, effets indésirables et précautions d'emploi

La posologie standard est de 1 g/jour pour l'érythromycine, de 100 mg/j pour la doxycycline et la minocycline et de 300 mg/j pour la lymécycline; certaines études ont montré une efficacité à demi-doses.

Il n'existe pas d'étude de suivi au delà de la période de prescription des antibiotiques. L'efficacité des antibiotiques dans l'acné a été validée avec un traitement et une surveillance de 3 mois. D'autres schémas thérapeutiques n'ont pas été validés mais il est consensuel de faire des traitements longs, supérieurs ou égaux à 3 mois.

La bonne tolérance de traitements de durée supérieure à 3 mois a été démontrée pour l'érythromycine, la tétracycline et la minocycline.

Les cyclines ne doivent pas être associées à l'isotrétinoïne, en raison du risque d'hypertension intracrânienne. Leur utilisation en cours de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans est contre-indiquée du fait du risque de coloration des dents.

Des réactions de phototoxicité ont été observées avec les cyclines, plus fréquentes avec la doxycycline. Dans une étude comparative chez le sujet sain, la doxycycline se montre beaucoup plus photosensibilisante que la lymécycline [143].

Des effets indésirables rares mais graves ont été rapportés avec les cyclines (notamment hépatites et syndromes d'hypersensibilité). Ils sont plus fréquents avec la minocycline qu'avec les autres cyclines.

5.1.1.2. Données de la littérature depuis 1999

5.1.1.2.1. Essais cliniques

Doxycycline : 1 étude faible dose

- Skidmore 2003 [55]: étude randomisée vs placebo, double aveugle, évaluant sur 6 mois l'efficacité de la doxycycline faible dose (20 mg x 2/j) chez 51 adultes ayant une acné modérée du visage.

Résultats : à 6 mois (40 patients évaluable, analyse en per protocole et non en ITT), le groupe doxycycline faible dose présente une réduction significativement plus importante du nombre de comédons (54% vs 11%, $p < 0,01$), de lésions inflammatoires (50% vs 30%, $p < 0,05$) et du nombre total de lésions (52% vs 18%, $p < 0,01$) que le groupe contrôle. L'amélioration mesurée par l'investigateur est significativement plus importante dans le groupe doxycycline ($p = 0,03$). Par ailleurs, il n'existe pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'importance de la colonisation bactérienne et l'émergence de la résistance bactérienne des micro-organismes de la flore cutanée. Deux patients du groupe doxycycline sont sortis d'essai en raison d'événements indésirables (hémorragie digestive sur ulcère gastrique, mycose vaginale).

Thiboutot 2005 [144] : étude randomisée, simple aveugle, sur 12 semaines, comparant doxycycline orale + adapalène gel à 0,1% x 1/j vs doxycycline orale + véhicule, chez des patients ayant une acné sévère.

Résultats:

Doxycycline orale + adapalène : efficacité supérieure sur les lésions totales ($p < 0,001$) et les lésions inflammatoires ($p = 0,02$) et non inflammatoires ($p < 0,001$). La différence apparaît dès la semaine 4. Les deux traitements semblent bien tolérés, il n'y a pas d'événement indésirable grave.

Lymécycline : 1 étude vs placebo

- Dubertret 2003 [145] : étude randomisée, double aveugle, comparant l'efficacité de deux schémas d'administration différents de lymécycline (300 mg x 1/j vs 150 mg x 2/j) par rapport au placebo chez 271 patients ayant une acné modérée à sévère, sur une durée de 12 semaines.

Résultats : à 12 semaines (12,6% sortis d'étude ou perdus de vue, analyse en ITT), l'efficacité de la lymécycline en une prise par jour est non inférieure à celle de la lymécycline en deux prises par jour et significativement supérieure à celle du placebo :

% réduction/départ	Lymécycline 300 mg 1x/j	Lymécycline 150 mg 2x/j	Placebo
Lésions inflammatoires	62%	56,4%	35,6%
Lésions totales	52%	47%	Non précisé

Les événements indésirables étaient non différents en type et en intensité entre les trois groupes.

- Cunliffe 2003 [146]: étude randomisée, simple aveugle lymécycline 300 mg/j + adapalène gel 0.1% (N = 118) vs lymécycline 300 mg/j + gel véhicule (n = 124) chez des patients ayant une acné modérée à modérément sévère

Résultats : la diminution du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires est significativement plus importante dans le groupe combinaison vs lymécycline seule. L'efficacité se manifeste plus rapidement dans le groupe combinaison. La tolérance locale est moins bonne dans le groupe combinaison.

Minocycline : 1 revue Cochrane, 2 études comparatives vs lymécycline, 1 étude vs traitements locaux

- Garner 2003 [147] : revue générale cochrane des essais contrôlés randomisés, comparant l'efficacité de la minocycline à celle du placebo ou d'un autre traitement par voie orale.

Résultats de la sélection des essais: 27 essais randomisés ont été inclus dans cette revue de la littérature. La minocycline a été comparée aux traitements suivants (27 études):

- placebo (2 études),
- oxytétracycline (1),
- tétracycline (6),
- doxycycline (7),
- lymécycline (2),
- acétate de cyprotérone / éthinylestradiol (1),
- isotrétinoïne orale (2),
- clindamycine topique (3),
- érythromycine/zinc topique (1),
- acide fusidique topique (1),

- comparaison plusieurs doses (1).

Les critères principaux sont: le nombre de lésions, le grade ou le score de sévérité, l'évaluation globale de l'investigateur, les effets indésirables et les sorties d'étude.

Les études sont globalement de qualité médiocre, et il n'a pas été possible de « pooler » les résultats en raison de la grande hétérogénéité des critères d'évaluation.

La minocycline est un traitement efficace dans l'acné, mais son efficacité s'est révélée supérieure à celles d'autres cyclines dans seulement deux études ouvertes comportant des défauts méthodologiques importants.

Le mode de recueil des événements indésirables était très différent d'une étude à l'autre, rendant difficile toute comparaison dans ce domaine. Il n'a pas été trouvé d'élément en faveur d'une efficacité de la minocycline dans les acnés résistantes aux autres traitements.

La conclusion des auteurs est que la minocycline est efficace dans le traitement de l'acné modérée, mais qu'aucun élément ne justifie son utilisation en première intention en raison d'une part de son prix élevé, d'autre part de problème de tolérance, enfin de l'absence de donnée suffisante en faveur de sa supériorité par rapport aux autres traitements. Les auteurs soulignent enfin le manque de rigueur méthodologique et de standardisation dans l'évaluation des traitements anti-acnéiques en général.

- Bossuyt 2003 [148] : étude randomisée, simple aveugle, incluant 136 patients ayant une acné modérée à modérément sévère, traités par minocycline orale 100 mg/j ou lymécycline orale 300 mg/j pendant 12 semaines.

Résultats (analyse en ITT) : il n'existe pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la réduction du nombre de lésions inflammatoires, de lésions non-inflammatoires et de lésions totales. De même, l'évaluation de l'efficacité par l'investigateur était comparable entre les deux groupes, ainsi que la tolérance. Les auteurs soulignent l'avantage pharmaco-économique en faveur de la lymécycline, 4 fois moins coûteuse que la minocycline.

- Piérard-Franchimont 2002 [149] : étude randomisée, double aveugle, incluant 86 patients ayant une acné modérée à sévère, comparant l'efficacité de 3 schémas thérapeutiques :
- lymécycline orale 300 mg /j pendant 12 semaines
- minocycline 50 mg/j pendant 12 semaines
- minocycline 100 mg/j pendant 4 semaines puis 50 mg/j pendant 8 semaines.

Résultats : la réduction du nombre de lésions totales et du nombre de lésions inflammatoires est significativement plus importante dans le groupe minocycline 100/50 que dans les deux autres groupes ($p < 0,05$). Les lésions sont moins sévères dans le groupe minocycline 100/50 que dans les deux autres groupes ($p < 0,05$). Cette supériorité clinique s'accompagne d'une plus grande réduction du nombre de bactéries vivantes mesurée par cytométrie de flux sur prélèvement cutané. Il n'y a pas de différence entre les trois groupes en matière d'événements indésirables.

- Ozolins 2004 [35] : étude randomisée de très bonne qualité méthodologique, simple aveugle (double placebo topique et oral), incluant 649 sujets âgés de 12 à 39 ans ayant une acné du visage légère à modérée, comparant l'efficacité à 18 semaines de 5 schémas thérapeutiques différents :

Schéma 1 : oxytétracycline 500 mg 2x/jour

Schéma 2 : minocycline 100 mg/j

Schéma 3 : topique associant érythromycine 3% + peroxyde de benzoyle 5% 2x/jour

Schéma 4 : érythromycine topique 2% x 1/jour + peroxyde de benzoyle 5% 1x/jour

Schéma 5 : peroxyde de benzoyle 5% 2x/jour

Amélioration globale et nombre de lésions inflammatoires (analyse en ITT)

Réponse à la fin du traitement de 18 sem	Schéma 1 Oxytétracycline	Schéma 2 Minocycline	Schéma 3 Topique érythro + peroxyde de benzoyle 2x/j	Schéma 4 Topique érythro + peroxyde de benzoyle 1x/j	Schéma 5 Peroxyde de benzoyle 5% 2x/j
Amélioration au moins « modérée » :					
- selon le patient	72 (55%)	70 (54%)	78 (60%)	84 (66%) ¹	82 (63%)
- selon l'évaluateur	66 (50%)	66 (51%)	74 (57%)	75 (59%)	78 (60%)
Diminution du nombre de lés inflammatoires par rapport au début du traitement :					
- moyenne (DS)	19,2 (27,8)	22,3 (29,9)	22,3 (28,1)	24,5 (32,4)	26,9 (29,7)
- ANOVA (DS) ²	18,4 (21,3)	22,0 (21,2)	22,5 (21,2)	25,8 (21,2) ³	26,9 (21,2)

¹ significativement supérieur au schéma 2 : OR=1,04 ; IC95% [1,04-2,90]

² Ajustement pour la sévérité, l'indice de masse corporelle, l'âge, le sexe et l'évaluateur

³ significativement supérieur au schéma 1 : différence=7,4 ; IC95% [2,2-12,6]

Amélioration globale à la 18^{ème} semaine : différences entre les traitements et odds ratio

Comparaison	Différences entre les traitements % (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)
Schéma 2 versus schéma 1	-1,2 [-13,3 ; 10,9]	0,95 [0,58 ; 1,55]
Schéma 4 versus schéma 1	11,1 [-0,7 ; 22,9]	1,64 [0,98 ; 2,74]
Schéma 4 versus schéma 2	12,3 [0,4 ; 24,2]	1,74 [1,04 ; 2,90]
Schéma 5 versus schéma 4	-3,5 [-15,2 ; 8,2]	0,84 [0,50 ; 1,42]
Schéma 3 versus schéma 1	5,0 [-7,0 ; 17,0]	1,19 [0,72 ; 1,96]
Schéma 3 versus schéma 2	6,2 [-5,8 ; 18,2]	1,26 [0,76 ; 2,08]
Schéma 3 versus schéma 4	-6,1 [-17,9 ; 5,7]	0,72 [0,43 ; 1,21]

Les traitements locaux (association érythromycine + peroxyde de benzoyle et peroxyde de benzoyle seul) s'avèrent aussi efficaces que la minocycline et l'oxytétracycline orales. Les effets indésirables généraux étaient plus fréquents dans les deux groupes « cycline », les effets indésirables locaux étaient plus fréquents dans les trois groupes « traitements locaux ».

Une étude bactériologique était menée en parallèle à l'étude clinique, montrant que l'efficacité des cyclines était diminuée chez les sujets porteurs de *P. acnes* résistants aux cyclines à l'inclusion. Par contre le portage de germes résistants à l'érythromycine à l'inclusion n'était pas associé à un risque d'échec thérapeutique.

5.1.1.2.2. Effets indésirables

- Grasset 2003 [150]: Une revue de la littérature concernant les observations d'effets indésirables des cyclines dans l'acné publiés entre 1997 à 2001 a identifié 76 articles rapportant 250 cas. La minocycline y est la molécule impliquée dans 95% des articles. Les différents types de réactions rapportées sont les suivants :

72 cas de réactions systémiques à composante auto-immune:

- syndromes lupiques associés ou non à des atteintes hépatiques
- 5 cas de vascularite.

Ces réactions sont toutes liées à la minocycline et surviennent de façon retardée, plusieurs semaines à plusieurs mois après l'instauration du traitement :

- 15 cas de syndrome d'hypersensibilité (DRESS), tous reliés à la minocycline
- 3 cas de pseudomaladie sérique apparaissant dans les premières semaines à 3 mois suivant l'instauration du traitement par minocycline
- 24 cas d'hypertension intracrânienne (2 sous tétracycline, 22 sous minocycline)

- 123 cas de pigmentations anormales de la peau, des ongles, de l'oeil, de la cavité buccale ou de certains organes, tous apparus sous minocycline
- 8 cas de manifestations diverses : photosensibilité (1 cas sous doxycycline), ulcération oesophagienne (1 cas sous doxycycline), néphrite interstitielle aiguë (1 cas sous tétracycline), pancréatites (2 cas sous minocycline, étiologie auto-immune discutée), vergetures inexplicables (3 cas sous minocycline).

Les auteurs discutent la sur-représentation de publications d'effets indésirables sous minocycline par rapport aux autres cyclines. Elle peut être liée à un biais de notoriété, les effets indésirables spécifiques de la minocycline (en particulier les phénomènes d'auto-immunité) étant récemment identifiés. Mais cette prédominance ne s'explique pas par les chiffres de vente : en France, si 90% des cyclines utilisées dans l'acné sont représentées par la minocycline et la doxycycline, la doxycycline est la plus largement utilisée dans cette indication.

- Smith 2005 [151] : Une autre revue de la littérature a comparé les effets indésirables rapportés dans la littérature sous doxycycline et minocycline (toute indication confondue) entre 1966 et 2003. Les principaux résultats de cette recherche bibliographique sont colligés dans le tableau suivant :

Tableau 17 : Effets indésirables de la doxycycline et de la minocycline

Doxycycline (N = 3833) 130 effets indésirables dont :		Minocycline (N = 788) 333 effets indésirables chez 324 patients dont :	
Ulcère œsophage	n=72	Syndromes lupiques	n=93
Photosensibilité	n=47	Pigmentation cutanée	n=50
Photo-onycholyse	n=5	Atteintes vestibulaires	n=37
HTIC	n=2	Atteintes hépatiques	n=31
		HTIC	n=23
		Atteintes pulmonaires	n=22
		Hypersensibilité	n=15
		Pseudomaladie sérique	n=14
		Arthrites	n=11
		Ulcère œsophage	n=5
		Atteintes rénales	n=4

HTIC : hypertension intracrânienne

Les effets indésirables rapportés sous minocycline sont à la fois différents, plus importants en nombre et en gravité que ceux rapportés sous doxycycline. La différence semble trop importante pour n'être liée qu'à un biais de notoriété. Les auteurs mettent en parallèle les chiffres de notification spontanée d'effets indésirables et de nouvelles prescriptions aux USA entre janvier 1998 et août 2003 :

	Evénements indésirables FDA MedWatch	Nouvelles prescriptions
Doxycycline	628	47 630 000
Minocycline	1099	15 234 000

Pendant cette période :

- la doxycycline a été 3 fois plus prescrite que la minocycline
- près de 2 fois plus de suspicions d'effets indésirables ont été notifiés à la FDA avec la minocycline (vs doxycycline).

Une recherche bibliographique effectuée sur les articles publiés à partir de 2003 a permis d'identifier 67 publications concernant des effets indésirables apparus sous cyclines. La répartition en fonction de la molécule et des types d'effets indésirables est la suivante :

	Doxycycline 23 publications N=75	Minocycline 44 publications N=80
Pigmentations	7	44
Photosensibilité	30	0
Oesophage	28	1
HTIC	7	Une dizaine
Auto-immunité	1	7
Hypersensibilité	0	17 dont 10 syndromes d'hypersensibilité
Autres	2	1

Il n'a pas été trouvé de publication rapportant des effets indésirables survenant sous lymécycline ou métacycline.

5.1.1.2.3. Revue systématique

- Ochsendorf F 2006 [152]: une revue systématique sur les antibiotiques par voie générale dans l'acné a été menée, synthétisant les données publiées depuis 1975.

Cyclines :

- il n'existe pas d'argument bibliographique retrouvant une différence d'efficacité entre doxycycline, minocycline et lymécycline. Aucun essai thérapeutique n'a été publié avec la métacycline.
- La clindamycine 1% et l'association érythromycine 3%/ peroxyde de benzoyle 5% appliqués deux fois par jour sont aussi efficaces que la minocycline.
- L'adjonction d'adapalène topique à la doxycycline ou à la lymécycline permet d'augmenter l'efficacité du traitement.
- La minocycline est plus efficace que le gluconate de zinc.

Macrolides :

Il existe des essais thérapeutiques montrant une efficacité de l'érythromycine, de l'azithromycine et de la roxithromycine par voie orale dans l'acné. Cette efficacité semble comparable à celle des cyclines, mais l'apparition de souches résistantes de *P acnes* limite leur utilisation. Plus grave est l'apparition de streptocoques A et de pneumocoques résistants aux macrolides.

Antibiotiques par voie générale : synthèse

Les cyclines sont efficaces dans l'acné, sur les lésions inflammatoires et à un moindre degré sur les lésions non-inflammatoires. Il n'y a pas d'argument en faveur de la supériorité de l'une ou de l'autre cycline en termes d'efficacité. L'apparition de résistances bactériologiques concernant *P acnes* et d'autres germes de la flore cutanée, impliquant d'une part une diminution de l'efficacité de ces antibiotiques sur l'acné, d'autre part une augmentation du risque d'infection grave à germes multi-résistants, incite à utiliser les cyclines sur des périodes courtes (3 mois) et en association avec le PB. Au-delà de cette période de traitement, l'efficacité obtenue avec la cycline orale pourra être maintenue par un traitement local (peroxyde de benzoyle, acide azélaïque, rétinoïde).

Il est possible que de faibles doses de cyclines soient efficaces sur les lésions d'acné, tout en limitant la sélection de germes résistants. Des données supplémentaires sont cependant nécessaires pour le confirmer.

Les macrolides ont également montré leur efficacité, mais le problème des résistances bactériennes acquises au cours de traitements prolongés conduit à ne pas recommander leur utilisation en première intention dans cette indication.

Les effets indésirables diffèrent d'une cycline à l'autre, en particulier entre la doxycycline et la minocycline. Cette dernière semble être à l'origine d'effets indésirables plus graves (hypersensibilité,

auto-immunité) que la doxycycline. La minocycline ne doit donc pas être prescrite en première intention dans l'acné.

L'association de traitements antibiotiques par voie générale et par voie locale, n'est pas rationnelle au plan infectiologique en l'absence d'effet ni synergique ni additif des molécules indiquées. Elle n'est pas recommandée en raison du risque majoré de sélection de bactéries résistantes, notamment *Propionibacterium acnes* et de l'absence d'étude prouvant l'efficacité clinique supérieure d'une telle association.

5.2. ISOTRETINOÏNE

Les données issues des recommandations de l'Afssaps de 1999 sont rappelées et complétées par les données ultérieures

L'isotrétinoïne orale a montré son efficacité dans le traitement de l'acné, en particulier dans les formes sévères. Il s'agit du seul traitement anti-acnéique ayant montré une efficacité rémanente, avec un bénéfice persistant après l'arrêt pour un certain nombre de patients.

5.2.1. Indications

Compte tenu de ses effets indésirables, l'isotrétinoïne n'est actuellement indiquée que dans les acnés sévères¹ ayant résisté à un traitement classique (antibiotiques systémiques et traitements topiques) bien mené pendant au moins 3 mois.

Cependant, malgré l'absence d'étude validant cette attitude, de nombreux dermatologues sont favorables à la prescription d'isotrétinoïne en première intention devant des acnés papulo-pustuleuses à évolution cicatricielle [153].

5.2.2. Posologie et durée d'administration [1]

- La posologie optimale d'administration est comprise entre 0.5 mg/kg/j et 1 mg/kg/j. Dans cette fourchette, il est souhaitable d'utiliser la dose quotidienne la plus forte compatible avec la tolérance de façon à ce que le traitement soit le plus court possible. Dans certains cas, la posologie initiale peut être plus faible.

- La durée de la cure est fonction de la dose cumulée optimale (dose totale d'isotrétinoïne orale prise par les patients pendant une cure). La dose cumulée optimale n'est pas formellement établie mais la seule étude prospective de bon niveau montre que le taux de rechute dépend de la dose cumulée optimale, qui ne doit pas être inférieure à 100 mg/kg ni supérieure à 150 mg/kg [154]. A la posologie de 1 mg/kg/j, la durée de la cure de traitement est de l'ordre de 4 mois; à une posologie plus réduite, le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la dose cumulée d'isotrétinoïne soit atteinte.

L'absence de rémission complète à l'issue de cette dose cumulée est au maximum de l'ordre de 15%.

Les facteurs d'échecs primaires et de rechutes sont : l'existence de macro-comédons multiples et un dysfonctionnement hormonal.

- Malgré l'obtention d'une rémission complète à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j et une dose cumulée d'isotrétinoïne supérieure à 120 mg/kg, une rechute est possible dans 20 à 50% des cas. A partir d'une étude de cohorte portant sur 52 sujets traités par isotrétinoïne orale, des facteurs de risque de rechute après arrêt du traitement ont été identifiés : séborrhée sévère, score de lésions inflammatoires élevé en fin de traitement, jeune âge, antécédents familiaux d'acné, acné pré-pubertaire et atteinte du tronc [155]. Les deux tiers des rechutes peuvent être traités par d'autres moyens que l'isotrétinoïne et en particulier

¹ Libellé de l'AMM : Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

par un traitement local voire par une antibiothérapie par voie générale. Dans les autres cas, une deuxième cure d'isotrétinoïne, administrée selon le même schéma posologique peut être prescrite. Exceptionnellement, plus de deux cures peuvent être nécessaires. La dose cumulée totale peut dans ces conditions atteindre et dépasser 400 mg/kg sans qu'apparaissent des effets indésirables chroniques ou persistants jugés sérieux.

- L'utilisation d'une dose cumulée inférieure à 100 mg/kg expose probablement à des rechutes plus fréquentes, d'autant plus que le sujet est jeune. Cependant à une posologie inférieure à 0,5 mg/kg/j, même si la dose cumulative de 120 mg/kg est atteinte, aucune donnée n'est connue sur le pourcentage de guérison et de rechutes à l'arrêt du traitement.

- Certains auteurs proposent une prescription intermittente d'isotrétinoïne à raison, par exemple, d'une semaine tous les mois. Cette modalité permettrait d'obtenir de très bons résultats et d'améliorer la tolérance par rapport au schéma classique. Il est parfois présenté comme un bon traitement des acnés légères à modérées. Il n'existe cependant pas d'argument solide reposant sur des essais thérapeutiques comparatifs permettant de recommander un tel schéma. L'administration intermittente n'empêche par ailleurs pas le risque tératogène, mais est susceptible de perturber l'observance des mesures associées visant à empêcher la survenue d'une grossesse.

- La prescription de faibles doses d'isotrétinoïne est préconisée par certains dermatologues, sans que cette pratique ne soit validée par des essais thérapeutiques de bonne qualité méthodologique. Une étude prospective non contrôlée menée chez 638 patients ayant un acné modérée a évalué l'évolution de l'acné sous une dose fixe de 20 mg/j d'isotrétinoïne (0,3 à 0,4 mg/kg/j) pendant 6 mois [156]. Les patients étaient répartis en deux groupes suivant leur âge (12-20 et 21-35 ans). Un succès était défini par une rémission « complète ou quasi-complète » de l'acné.

Résultats : un succès est observé chez 94,8% des patients de 12 à 20 ans, et chez 92,6% des patients de 21 à 35 ans. 21 patients sont sortis d'étude pour mauvaise compliance et un patient pour hypertriglycéridémie à 4 fois la normale. Une élévation des triglycérides jusqu'à 20% de la limite supérieure de la normale est observée chez 4,2% des patients et des perturbations du bilan hépatique jusqu'à 2 fois la normale sont notées chez 4,8% des patients.

Une rechute est observée au cours du suivi sur 4 ans chez 3,9% des patients de 12 à 20 ans et chez 5,9% des patients de 21 à 35 ans.

Cette étude non comparative ne permet pas d'affirmer l'efficacité d'un tel schéma thérapeutique. En outre, les effets indésirables cutanéomuqueux étaient fréquents avec une chéilite qualifiée de légère chez 91% des patients et une légère xérose chez 43% des patients. Des épistaxis étaient rapportées par 2,5% des sujets.

- isotrétinoïne micronisée [157] : dans une étude randomisée, double aveugle, réalisée chez 600 patients ayant un acné nodulaire résistante, ont été comparés deux schémas thérapeutiques pendant 20 semaines :

- 0,4 mg/kg d'isotrétinoïne micronisée x 1/j (N =300) à jeun

- 1.0 mg/kg /j d'isotrétinoïne standard en deux prises au cours d'un repas (N = 300).

Résultats : L'amélioration clinique est similaire dans les deux groupes avec une réduction équivalente du nombre de nodules sur le visage et sur le tronc.

La forme micronisée permet d'améliorer la biodisponibilité orale de l'isotrétinoïne, expliquant le maintien de l'efficacité à posologie inférieure.

La tolérance cutanéomuqueuse de cette forme galénique d'isotrétinoïne [158] paraît légèrement meilleure que celle de la forme standard, avec un score de sévérité inférieur à certains temps d'évaluation.

5.2.3. Contre-indication

Il est rappelé que l'isotrétinoïne est contre-indiquée en association avec les tétracyclines compte-tenu de la survenue de cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri) rapportés lors de l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines.

5.2.4. Etudes comparatives vs autres traitements

Gollnick 2001 [159]: étude randomisée ouverte minocycline orale 50 mg x 2/j + acide azélaïque 20% topique x 2/j versus isotrétinoïne orale (dose initiale = 0,8 mg/kg/j, décroissance progressive tous les

mois jusqu'à 0,5 mg/kg/j entre le mois 4 et le mois 6, dose cumulative de 106 à 112 mg/kg sur 6 mois).
 Nombre de patients inclus : 85 sujets masculins ayant une acné sévère de type acné conglobata ou nodulaire

Résultats:

Comparaison de l'association minocycline+acide azélaïque vs isotrétinoïne en termes de réduction médiane du nombre de lésions :

- comédons : 66% vs 80% (p<0,05)
- papules et pustules : 88% vs 97% (p<0,05)
- lésions inflammatoires profondes : 100% vs 100%.

La tolérance locale est meilleure dans le groupe minocycline+acide azélaïque (sensation de brûlure et prurit d'intensité légère à modérée 36,5% vs 65,7%), de même que la tolérance systémique.

Pendant les 3 mois suivants, les sujets du groupe minocycline+acide azélaïque ont reçu une monothérapie d'entretien par acide azélaïque seule, les sujets du groupe isotrétinoïne aucun traitement. Environ la moitié des deux groupes ont eu un bénéfice maintenu à 3 mois. Dans l'autre moitié, la récurrence est moins marquée dans le groupe isotrétinoïne.

5.2.5. Effets indésirables

5.2.5.1. Effets cutané-muqueux

Ces effets indésirables sont très fréquents, leur fréquence et leur intensité étant dose-dépendants. Ils nécessitent d'utiliser des moyens symptomatiques et/ou d'envisager de diminuer la posologie.

Dans une publication colligeant les données de tolérance de deux essais cliniques (N=369), l'évolution des effets cutané-muqueux au cours du traitement par isotrétinoïne 1 mg/kg/jour était la suivante [160] :

Tableau 18 : Pourcentage de sujets présentant des effets cutané-muqueux

	Erythème facial	Sécheresse oculaire	Sécheresse nasale ou épistaxis	Sécheresse cutanée	Chéillite
Etat basal	14,3	8,0	4,3	25,3	25,7
Semaine 2	31,3	32,8	40,3	87,3	96,3
Semaine 4	35,7	37,4	49,0	91,6	98,3
Semaine 8	31,4	43,5	46,1	86,7	97,4
Semaine 12	28,7	40,3	39,5	79,8	96,5
Semaine 16	25,3	37,8	37,3	71,4	95,4
Semaine 20	20,0	32,5	31,4	60,4	89,8
Durée des signes en % de la durée totale du traitement	34,1%	35,3%	19,8%	77%	95,8 %

On peut ainsi noter l'apparition dès la deuxième semaine des signes cutané-muqueux d'imprégnation rétinolique, avec un maximum se situant entre les semaines 8 et 12, suivi d'une diminution relative du pourcentage de sujets atteints en fin de traitement. La chéillite et la sécheresse cutanée persistent plus des ¾ de la durée du traitement.

A la phase d'initiation du traitement, on peut observer des aggravations importantes de l'acné, conduisant à réduire les doses, voire à arrêter le traitement. Ces aggravations semblent plus fréquentes chez le sujet masculin de moins de 20 ans et en cas d'acné à forte composante rétentionnelle. Dans ces cas et pour éviter une poussée inflammatoire, le traitement peut être débuté à des doses inférieures à 0,5 mg/kg/j et ce, pendant une courte période [161].

5.2.5.2. Troubles psychiatriques

Depuis les années 1980, le rôle de l'isotrétinoïne dans l'apparition ou l'aggravation de syndromes dépressifs est discuté. Plus récemment, le sujet, largement médiatisé aux Etats-Unis, a été abondamment évoqué dans la littérature. Une revue de la littérature concernant les travaux publiés comprenant des données sur la dépression et la conduite suicidaire chez des malades traités par isotrétinoïne orale a identifié initialement 214 articles [162]. Après sélection tenant compte de critères méthodologiques, seules 9 études ont été retenues (cf tableau ci-dessous, extrait de la référence 155) :

Auteur	Année	Pays	N	Méthodologie	Comparateur	Suivi	Sponsor
Bruno NP [163]	1984	U.S.	92	Randomisé	Aucun	16 semaines (pdt la période de ttt)	?
Rubinow DR [164]	1987	U.S.	66	Randomisé	Aucun	16 semaines (pdt la période de ttt)	?
Kellett SC [165]	1999	U.K.	34	cohorte prospective	Aucun	16 semaines (pdt la période de ttt)	?
Hull PR [166]	2000	Canada	189	Prospective descriptive	Aucun	4 semaines (pdt la période de ttt)	?
Jick SS [167]	2000	Canada U.K.	Can.: 20895 U.K.: 1016	Cohorte rétrospective	Antibiotiques oraux	Au moins 6 mois avant et 12 mois après la dernière prescription	Hoffman-LaRoche, Ltd
Ng CH [168]	2002	Australie	215	Cohorte prospective	Minocycline	Fin du traitement ou 6 mois	Australasian College of Dermatologists
Hersom K [169]	2003	U.S.	10181	Cohorte rétrospective	Minocycline	10 mois	Hoffman-LaRoche, Ltd
Serrano A [170]	2003	Espagne	877	Rétrospective descriptive	Aucun	?	?
Ferahbas A [171]	2004	Tuquie	23	Cohorte prospective	Aucun	16 semaines (pdt la période de ttt)	?

La fréquence de la dépression chez les patients traités par isotrétinoïne varie dans ces études de 1 à 11 %, avec des fréquences similaires dans les groupes contrôle (antibiothérapie générale). Les études ayant comparé l'incidence de la dépression avant et après traitement n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de dépression. Certaines études ont même mis en évidence une tendance à la diminution et à une moindre sévérité des symptômes dépressifs après traitement par isotrétinoïne. Cette tendance était particulièrement observée chez les patients ayant des symptômes dépressifs avant traitement. Une seule de ces études, rétrospective, présentait des données concernant le lien éventuel entre isotrétinoïne et conduite suicidaire sans retrouver de corrélation.

Cette revue de la littérature met cependant en évidence de nombreuses limites méthodologiques et une grande hétérogénéité dans les méthodes de recueil et d'évaluation de la dépression. Malgré ces limites, les données disponibles ne vont pas dans le sens d'un lien de causalité entre isotrétinoïne et dépression et sont insuffisantes pour évaluer le lien avec la conduite suicidaire.

5.2.5.3. Potentiel tératogène et conséquences pour la prescription chez la femme en âge de procréer

L'isotrétinoïne est hautement tératogène. La survenue d'une grossesse en cours de traitement ou dans le mois qui suit son arrêt comporte un risque élevé d'embryopathies (risque de 20-30%) telles que: malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies cérébelleuses), des oreilles (microtie, anotie, hypoplasie ou absence de conduit auditif externe), du thymus et du système cardiovasculaire (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux..).

En dépit de la contre-indication chez la femme enceinte et des mises en garde chez la femme en âge de procréer, des expositions à l'isotrétinoïne pendant la grossesse ont été rapportées et ont conduit à des interruptions de grossesse. Ces grossesses exposées ont conduit à une intensification des contraintes de prescription jusqu'en 2001, mais il apparaît dans deux enquêtes successives de pharmacovigilance (mars 1997-décembre 1998 et janvier 1999-décembre 2002) que l'incidence des grossesses déclarées sous isotrétinoïne reste stable (0,26/1000 femmes traitées dans la dernière enquête) [172, 173]. Cette même enquête indique que, lorsque le statut contraceptif était connu, près de la moitié de ces grossesses étaient évitables, car secondaires à une prescription ne remplissant pas l'ensemble des précautions d'emploi et recommandations (grossesses dues à un arrêt précoce de la contraception ou une absence de contraception).

L'isotrétinoïne est actuellement contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies (cf AMM et Annexes 2 et 3). Il est rappelé en particulier que les patientes doivent utiliser au minimum une méthode de contraception efficace (pilule sans oubli, stérilet, implant, patch), et de préférence deux méthodes complémentaires de contraception dont une mécanique (des préservatifs par exemple). En effet aucune méthode de contraception n'est efficace à 100%.

5.2.5.4. Effets indésirables biologiques et surveillance biologique du traitement

Des anomalies biologiques, dose-dépendantes, peuvent survenir sous isotrétinoïne : hypertriglycéridémie, généralement modérée ; hypercholestérolémie, en particulier lors de l'utilisation de fortes posologies et chez les patients à risque (dyslipidémie familiale, diabète, obésité, alcoolisme) ; élévation transitoire et réversible des transaminases. Exceptionnellement, il a été observé une modification de la glycémie chez des patients diabétiques.

Chez 369 sujets traités par 1 mg/kg/jour d'isotrétinoïne pendant 20 semaines, les taux plasmatiques de triglycérides évoluent de la façon suivante [160]:

Tableau 19 : Taux plasmatiques de triglycérides

	N sujets	Triglycéridémie mg/dl (moyenne +/-SD)
Etat basal	300	96,3 (43,2)
Semaine 2	282	149,5 (96,2)
Semaine 4	284	155,7 (96,5)
Semaine 8	75	214 (170,1)
Semaine 12	71	206 (129,7)
Semaine 16	57	168,9 (92,24)
Semaine 20	273	164,5 (91)

Le cholestérol total s'élève de façon plus modérée de 14% par rapport à la valeur de base.

En conséquence, outre la surveillance obligatoire des tests de grossesse sériques qualitatifs (voir supra), une surveillance biologique est recommandée (cf Annexe 3). Un bilan biologique sanguin préalable à la mise sous isotrétinoïne doit être systématique. Il sera répété après un mois de traitement à la posologie maximale. Il comprend un dosage des transaminases (ASAT, ALAT), du cholestérol total et des triglycérides.

Une surveillance régulière de ces paramètres doit être réalisé tous les 3 mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents, par exemple chez les sujets à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme, hépatite virale B ou C, trouble du métabolisme lipidique...).

Isotrétinoïne : synthèse

L'isotrétinoïne est un traitement très efficace et parfois curatif de l'acné, en particulier dans ses formes les plus sévères.

Son efficacité est vraisemblablement supérieure à celle des autres traitements par voie locale ou générale.

En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, sa prescription doit être réservée aux acnés sévères ou aux acnés résistantes aux autres traitements bien menés. Il est fondamental que les recommandations associées à la prescription d'isotrétinoïne soient respectées afin de diminuer la part évitable de ses effets indésirables.

Il est rappelé que l'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du "Programme de Prévention de la Grossesse" décrites dans l'AMM sont remplies, en particulier il est recommandé d'utiliser au minimum une méthode de contraception efficace (pilule sans oubli, stérilet, implant, patch), et de préférence deux méthodes complémentaires de contraception dont une mécanique (des préservatifs par exemple).

L'isotrétinoïne est contre-indiquée en association avec les tétracyclines compte-tenu du risque de survenue de cas d'hypertension intracrânienne bénigne.

L'isotrétinoïne à faibles doses n'ayant pas fait la preuve de son efficacité et étant associé au même risque tératogène que les doses standard, il n'est pas recommandé de l'utiliser selon cette modalité.

5.3. HORMONOTHERAPIE

5.3.1. Association éthinyl estradiol (35 µg) et acétate de cyprotérone (2 mg) : EE/AC

L'association éthinyl estradiol 35 µg et acétate de cyprotérone 2 mg peut être utilisée dans l'acné de la femme. Il s'agit de la seule association estroprogestative ayant une activité anti-androgène qui ait une AMM dans l'indication acné. Il n'existe pas d'essai contrôlé évaluant l'efficacité de l'association EE/AC contre placebo, mais cette association a été comparée à d'autres associations estroprogestatives [174] :

- dans une étude randomisée, en double aveugle, l'association EE/AC s'est révélée aussi efficace sur l'acné que celle de l'association EE/drospirénone sur 9 mois ;
- dans 3 études randomisées, en ouvert, l'efficacité de l'association EE/AC était comparable à celle de l'association EE/désogestrel.

L'association EE/AC peut être prescrite dans le cas d'une acné de sévérité mineure et moyenne. Son efficacité est modérée et lente à apparaître (6 mois). L'effet de cette association sur l'inhibition de l'ovulation est admis. Cependant, son effet n'est pas validé par la mesure de l'indice de Pearl et cette association n'a pas l'AMM en France comme contraceptif. Donc, elle n'est pas indiquée comme contraceptif au cours d'un traitement par isotrétinoïne.

L'association éthinyl-estradiol 35 µg et acétate de cyprotérone 2 mg est commercialisée en France sous 3 noms de spécialités : Diane 35®, Evépar®, Holgyeme®.

5.3.2. Association éthinyl-estradiol (35 µg) et norgestimate : EE/NGM

Tous les progestatifs, dérivés de la 19 nortestostérone, y compris les progestatifs contenus dans les associations estroprogestatives, ont des propriétés androgéniques susceptibles d'entraîner la survenue ou l'aggravation d'une acné. Ces manifestations sont résolutive à l'arrêt du traitement. En cas d'acné traitée par isotrétinoïne, on considère que l'activité androgénique du progestatif n'a pas d'importance.

Les progestatifs de troisième génération (désogestrel, norgestimate, gestodène...), existant dans la composition de certains contraceptifs estroprogestatifs, ont un pouvoir androgénique plus faible. Des

essais cliniques ont été menés pour évaluer l'efficacité de contraceptions estroprogestatives contenant ces progestatifs [175, 176].

En France, seule l'association triphasique éthynyl-estradiol (35 µg)/norgestimate (180-215-250 mg) a l'AMM « Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ». Elle est commercialisée sous deux noms de spécialités : Triafémi®, Tricilest®. Leur prescription est soumise aux précautions d'emploi, mises en garde et contre-indications de toute contraception estroprogestative de ce type.

Deux essais cliniques randomisés, double aveugle, contre placebo et répondant à la même méthodologie ont été identifiés : femmes de 15 à 49 ans, ayant une acné modérée. Durée de 6 mois après un wash-out de 3 mois. Evaluation sur le nombre de lésions, évaluation globale de l'investigateur, auto-évaluation.

Lucky 1997 [177] N=257 randomisées, 160 sujets évaluables

- Critères principaux :

Diminution moyenne du nombre de lésions entre le début et à 6 mois :

- lésions inflammatoires : 11,8 (62,0%) versus 7,6 (38,6%) (p = 0,0001)

- lésions totales : 29,1 (53,1%) versus 14,1 (26,8%) (p = 0,0001)

Evaluation de l'investigateur: 93,7% versus 65,4% (p < 0,001).

- Critères secondaires :

Nombre total de comédons, de comédons ouverts, de comédons fermés, de papules, de pustules et auto-évaluation : amélioration significative à 6 mois par rapport au départ.

Redmond 1997 [178] N=250, 164 sujets évaluables

Diminution moyenne du nombre de lésions entre le début et à 6 mois :

- lésions inflammatoires : 51,4% versus 34,6%; p = 0,01

- lésions totales : 46,4% versus 33,9%; p = 0,001

- évaluation de l'investigateur: 83,3% versus 62,5%; p = 0,001

5.3.3. Autres associations oestroprogestatives

Certaines associations contraceptives contenant un progestatif antiandrogène comme la drospérinone ou la chlormadinone peuvent avoir un effet bénéfique sur une acné minime de la femme en âge de procréer. Les éléments de preuve sont cependant faibles [176] et les indications AMM actuelles des spécialités disponibles en France ne précisent pas le terrain « acné ».

5.3.4. Acné et hyperandrogénie [179]

Chez la femme, les signes cliniques suivants doivent faire suspecter une hyperandrogénie :

- spanioménorrhée persistant deux ans après l'apparition des premières règles
- hirsutisme ou une alopécie androgénique
- acné persistant ou survenant chez une femme de plus de 25 ans, ou rechutant rapidement après isotrétinoïne
- acné de topographie « masculine » avec atteinte importante du dos, des régions maxillaires inférieures et du cou.

Dans ces situations, un bilan hormonal de dépistage doit être effectué comprenant :

- la testostérone totale,
- la 17-OH progestérone,
- la Δ 4-androstènedione (pour dépister une atteinte surrénalienne).

Si les dosages montrent une augmentation du taux des androgènes circulants, un avis endocrinologique doit être demandé pour des explorations supplémentaires et un traitement adapté à la situation. Dans ce cadre, un traitement par acétate de cyprotérone ou spironolactone (hors-AMM) peut être recommandé.

Hormonothérapie : synthèse

L'hormonothérapie estroprogestative est efficace dans l'acné légère à modérée de la femme en âge de procréer. Il n'existe pas de données suffisantes comparant son efficacité à celle des autres traitements locaux ou généraux de l'acné.

En France l'association éthynyl-estradiol/norgestimate est la seule association contraceptive estroprogestative ayant l'indication « Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ».

Il faut rappeler que l'association éthynyl-estradiol/acétate de ciproterone n'a pas l'indication « contraception » en France et ne doit donc pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale.

En cas de signes cliniques d'hyperandrogénie, un avis endocrinologique doit être demandé.

5.4. GLUCONATE DE ZINC

Il n'existe que très peu d'études ayant évalué l'efficacité du zinc par voie orale dans l'acné (cf recommandations 1999).

- Dreno 2001 [180]: L'efficacité du gluconate de zinc (30 mg de zinc élément) a été comparée à celle de la minocycline (100 mg/j) dans un essai randomisé, en double aveugle, mené chez 332 sujets ayant une acné inflammatoire sur 3 mois. L'évaluation portait sur le nombre de lésions inflammatoires, le succès étant défini comme une réduction d'au moins 2/3 des lésions à 3 mois.

Résultats: un succès est noté chez 31,2% des sujets dans le groupe zinc et chez 63,4% des sujets dans le groupe minocycline. La minocycline montre une efficacité supérieure de 9% à 1 mois et de 17% à 3 mois. Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables principaux dans les deux groupes sont d'ordre gastro-intestinaux et étaient modérés (5 sorties d'essai dans le groupe gluconate de zinc et 4 dans le groupe minocycline).

- Meynadier 2000 [181]: l'absence d'intérêt d'une dose de charge de gluconate de zinc pendant les 3 premières semaines de traitement par rapport à un schéma classique (200 mg de gluconate de zinc/j) a été démontré dans un essai randomisé en double aveugle mené chez 67 sujets ayant une acné inflammatoire. La réduction du nombre de lésions inflammatoires était non différente entre les deux groupes à 3, 5, 7 et 13 semaines.

Gluconate de zinc : synthèse

Le gluconate de zinc a une efficacité modérée sur la composante inflammatoire de l'acné. Les données disponibles sont cependant limitées. On peut l'utiliser dans les acnés inflammatoires mineures et moyennes, en cas d'intolérance, de contre-indication ou de refus aux traitements précédents. N'ayant pas de potentiel photosensibilisant, il peut être prescrit en période estivale.

6. AUTRES PROCEDURES

6.1. COSMETIQUES [182] [183]

Il n'existe pas ou peu d'essai de niveau 1 ou 2 évaluant la place des cosmétiques dans l'acné. La commercialisation d'un produit cosmétique n'est pas soumise aux mêmes contraintes que celle du médicament. Cependant, lorsqu'un cosmétique se positionne dans le cadre d'une pathologie avec une

publicité dans ce sens, il doit faire la preuve d'une efficacité dans l'indication revendiquée. Un visa PP (Publicité Produit) peut alors être demandé par le fabricant auprès de l'Afssaps avec la présentation d'un dossier cosmétique et d'un dossier d'efficacité [184]. Il est donc important de savoir reconnaître ces produits pour lesquels le visa PP apporte un minimum de garantie.

- Produits de toilette :

Les produits de toilettes doux (savon surgras, pains sans savons, lotions nettoyantes ou laits de toilette) doivent être préférés aux produits antiseptiques, détergents ou dégraissants, alcoolisés et parfumés, agressifs pour la peau et risquant d'aggraver l'irritation provoquée par les médicaments anti-acnéiques. Il existe cependant très peu de données publiées concernant l'effet positif ou délétère des produits d'hygiène sur l'acné [18].

Une étude récente randomisée, en simple aveugle, montre que le nettoyage bi-quotidien du visage avec un nettoyant doux permet de diminuer le nombre de lésions non-inflammatoires, ce qui n'est pas le cas avec un seul nettoyage par jour [185]. L'augmentation du nombre de toilettes au-delà de 2 par jour ne permet pas de gagner en efficacité, mais n'est pas délétère non plus.

Une autre étude montre que le nettoyage quotidien du visage avec un nettoyant doux pour « peau normale à grasse » n'altère pas la barrière cutanée et n'augmente pas la sécrétion de sébum [186].

- Emollients :

L'utilisation d'émollients (crèmes hydratantes) après la toilette est recommandée pour lutter contre les effets irritants des traitements anti-acnéiques, particulièrement en cas de prescription d'isotrétinoïne par voie orale (utiliser systématiquement une crème ou stick labial). L'émollient doit être non comédogène et suffisamment gras pour être efficace. Il existe dans cette gamme de très nombreux produits parmi lesquels le patient pourra faire son choix en fonction de sa préférence et du coût.

- Maquillage :

Le maquillage est possible sur une peau acnéique, en prenant soin de choisir des produits adaptés, non comédogènes et de les nettoyer soigneusement le soir. De nombreux produits de « camouflage » existent également.

- Protection solaire :

Celle-ci est indispensable afin d'éviter les poussées inflammatoires « rebond » au retour de vacances et pour limiter les cicatrices pigmentées. Les écrans solaires d'indice de protection élevée sont à préférer, certains produits spécifiques pour peau acnéique faisant leur apparition depuis quelques années.

Il a été montré que des soins cosmétiques adaptés, guidés par les conseils du dermatologue, permettaient d'améliorer la qualité de vie de patientes acnéiques traitées, comparativement à des patientes ne recevant pas de conseil cosmétique (N=50) [187].

6.2. CHIRURGIE DE L'ACNE / DERMATOLOGIE INTERVENTIONNELLE

- **Microchirurgie de l'acné ou « nettoyage de peau »** [188]

Il s'agit d'une technique dont le but est d'évacuer les lésions rétentionnelles afin d'accélérer l'amélioration de l'acné, d'éviter l'auto-manipulation et les récurrences après arrêt des traitements.

Elle consiste à :

- élargir l'orifice du sac folliculaire du comédon ouvert ou inciser légèrement le microkyste à l'aide d'un vaccinostyle ou d'une microlance
- expulser le comédon par pression douce, ou à l'aide d'un tire-comédon
- détruire le sac folliculaire avec une aiguille trempée dans l'acide trichloracétique à 30%.

Chez un patient traité par rétinoïdes locaux, le nettoyage de peau doit être effectué après environ deux mois de traitement. Celui-ci aura ramollis les comédons et rendra l'expulsion plus facile.

En prévision d'un traitement par isotrétinoïne orale, le nettoyage de peau est au contraire à réaliser avant le début du traitement systémique, afin d'éviter la poussée inflammatoire qui peut survenir lors de l'initiation.

Cette technique n'a pas fait l'objet d'une évaluation méthodologique rigoureuse, mais elle fait l'objet d'un consensus professionnel.

- **Peeling** [189]

Le peeling consiste à appliquer sur la peau une substance chimique provoquant une destruction limitée et contrôlée de l'épiderme et des couches superficielles du derme, dans le but d'obtenir une régénération saine des couches détruites et la stimulation des couches sous-jacentes.

Différents types de peelings existent, faisant appel à plusieurs produits (acide glycolique 30 à 70%, résorcine (pâte d'Unna), solution de Jessner, acide trichloracétique à 10 à 25%) permettant une profondeur d'atteinte variable (superficielle, moyenne, profonde). Dans l'acné rétentionnelle, certains praticiens utilisent des peelings superficiels, notamment à l'acide glycolique, en association avec la microchirurgie.

L'efficacité de ces technique n'est actuellement pas évaluée.

- **Laser**

7 essais randomisés de petite taille ont été identifiés, évaluant l'efficacité de différents types de laser dans l'acné à prédominance inflammatoire.

Tableau 20 : Effet du laser

Référence	N sujets	Type de laser	Modalités de traitement	Résultats
Seaton 2003 [190]	N=41, acné inflammatoire légère à modérée du visage	Colorant pulsé	Randomisation laser vs placebo (double aveugle) 1 séance unique	A 12 semaines : Réduction - nbre total de lésions : 53% vs 9% (p=0,023) - lésions inflammatoires 49% vs 10% (p=0,024) - sévérité acné échelle de Leeds : p=0,007
Orringer 2004 [191]	N=38 (40), acné du visage	Colorant pulsé	Randomisation en deux groupes et randomisation hémi-faces Laser vs rien - 1 séance unique - 2 séances à 2 semaines d'intervalle Simple aveugle	Pas de différence entre les côtés traités et non traités, pour aucune des lésions d'acné à 12 semaines.
Baugh 2005 [192]	N=26, acné modérée du visage	KTP 532-nm	Randomisation hémi-faces Laser vs rien 4 séances	A 1 semaine et 4 semaines : - sévérité acné (échelle de Michaelsson) : p=0,011 et p=0,25 - évaluation subjective investigateur : amélioration d'au moins 50% pour tous les sujets
Wang 2006 [193]	N=20, acné faciale inflammatoire	1450-nm	Laser vs Laser + microdermabrasion 3 séances Ouvert	Réduction de 53,5% vs 55,6% (NS) Pas de différence entre les deux bras Maintien du résultat à 12 semaines.
Jih 2006 [194]	N=20, acné inflammatoire du visage, nbre de lésions ≥ 20	1450-nm	Randomisation hémi-faces 14 J vs 16 J/cm ² 3 séances à 3-4	Réduction du nombre de lésions inflammatoires par rapport à l'inclusion : 75,1% vs 70,6%

			semaines d'intervalle Ouvert (?)	Maintien du résultat à 12 mois.
Orringer 2007 [195]	N=37 (46), acné du visage	1320-nm Nd :YAG	Randomisation hémi- faces Laser vs rien 3 séances à 3 semaines d'intervalle Simple aveugle	Pas de différence significative entre les deux côtés, pour aucun des types de lésions à 14 semaines. Discrète diminution du nbre de comédons à 7 semaines (-3,3 vs + 1,22, p=0,04)

En raison de la variabilité de la méthodologie utilisée (type de laser, nombre de séances, critères...) et des résultats contradictoires obtenus, il est impossible de conclure quant à l'efficacité de tel ou tel type de laser dans l'acné. Des études complémentaires répondant à une méthodologie rigoureuse sont nécessaires.

- **Photothérapie dynamique**

L'efficacité de cette procédure a été évaluée dans 6 essais randomisés, sur de petits effectifs.

Le principe de la photothérapie dynamique est le suivant : application topique d'une substance photosensibilisante (acide aminolévulinique ou acide méthyl aminolévulinique) pendant 3 heures sous occlusion, puis exposition à une lumière rouge selon des modalités différentes en fonction des études.

Tableau 21 : Effet de la photothérapie dynamique

Référence	N sujets	Modalités de traitement	Résultats
Hongcharu 2000 [196]	N=22, acné légère à modérée du dos	Randomisation 4 sites par sujet : - acide aminolévulinique topique+lumière rouge 550-700 nm, 150 J/cm ² - acide aminolévulinique topique seul - lumière rouge 550-700 nm, 150 J/cm ² - contrôle 11 sujets reçoivent une seule séance 11 sujets reçoivent 4 séances à une semaine d'intervalle	Réduction significative du score de gravité de l'acné et du nbre de lésions inflammatoires par rapport au départ dans le bras ALA-photothérapie. Pas de comparaison vs contrôle Maintien pendant 20 semaines Tolérance médiocre avec brûlures superficielles. Folliculite transitoire
Pollock B 2004 [197]	N=10, acné légère à modérée du dos	Randomisation 4 sites par sujet : - acide aminolévulinique topique+lumière rouge 635 nm, 25 mW/cm ² 15 J/cm ² - acide aminolévulinique topique seul - lumière rouge 635 nm, 25 mW/cm ² 15 J/cm ² - contrôle 3 séances espacées d'une semaine	Réduction significative du nbre de lésions inflammatoires bras ALA-photothérapie par rapport au départ. Pas de comparaison vs contrôle (-8 vs -3,8) Tolérance locale correcte, érythème transitoire puis pigmentation
Santos 2005 [198]	N=13, acné du visage	Randomisation (?) hémi-faces - acide aminolévulinique topique 20% pendant 3 heures puis lumière pulsée 560 nm, 26 J/cm ² - lumière pulsée seule	Pas d'effet voire aggravation à S2, mais amélioration à S4, persistant à S8.

		2 séances à 2 semaines d'intervalle	
Wiegell 2006 [199]	N=36, acné modérée à sévère du visage	- un groupe traité par photothérapie dynamique (lumière rouge 37 J/cm ²) avec acide méthyl aminolévulinique - un groupe contrôle non traité 2 séances à 2 semaines d'intervalle Simple aveugle	A 12 semaines, réduction du nbre de lésions inflammatoires de 68% vs 0% dans le groupe contrôle (p=0,0023) Pas de différence sur les lésions non inflammatoires Tolérance locale médiocre 7 sujets ne reçoivent qu'une seule séance pour cause d'intolérance
Wiegell 2006 [200]	N=15, acné du visage avec au moins 12 lésions inflammatoires	Randomisation hémi-faces - un côté photothérapie dynamique (lumière rouge 34 mW/cm ² , 37 J/cm ²) avec acide méthyl aminolévulinique - un côté photothérapie dynamique (lumière rouge 34 mW/cm ² , 37 J/cm ²) avec acide aminolévulinique Une séance unique Double aveugle	A 12 semaines, pas de différence entre les deux côtés. Tolérance médiocre et un peu moins bonne avec acide aminolévulinique
Hörfelt 2006 [201]	N=30, acné modérée à sévère du visage	Randomisation hémi-faces - un côté photothérapie dynamique (lumière rouge 635 nm, 37 J/cm ²) avec acide méthyl aminolévulinique - un côté photothérapie avec crème placebo 2 séances à 2 semaines d'intervalle Double aveugle	A 12 semaines Réduction du nbre de lésions inflammatoires 54% vs 20% (p=0,0006) Tolérance moins bonne côté verum
Yeung 2007 [202]	N=23 (30), sujets asiatiques ayant une acné modérée du visage	Randomisation en deux groupes et en hémi-faces : - un groupe photothérapie 53-750nm, 7 à 9 J/cm ² sur un côté et un côté contrôle - un groupe photothérapie dynamique 53-750nm, 7 à 9 J/cm ² avec acide méthyl aminolévulinique sur un côté et un côté photothérapie seule. 4 séances à 3 semaines d'intervalle Simple aveugle	Pas de différence sur les lésions inflammatoires entre les modalités de traitement, mais manque de puissance. Réduction retardée du nbre de lésions non inflammatoires groupes photothérapie par rapport au contrôle. Mauvaise tolérance conduisant à un arrêt chez 25% des sujets groupe photothérapie dynamique

Sur la base de ces essais de faible puissance et hétérogènes dans leur méthodologie, la photothérapie dynamique semble être efficace à court et à moyen terme sur les lésions inflammatoires au prix d'une mauvaise tolérance locale (brûlures superficielles). Il s'agit par ailleurs d'un traitement contraignant nécessitant un déplacement sur le site, l'application de la substance sensibilisante pendant en général 3 heures sous occlusion, puis une exposition à la lumière. La tolérance à long terme n'est pas évaluée (risque carcinogène ?). Ces procédures ne peuvent donc actuellement pas être recommandées et doivent être mieux évaluées.

- **Lumière bleue**

La lumière bleue est utilisée dans l'acné depuis plusieurs années. Son utilisation n'a fait l'objet que de peu d'essais comparatifs randomisés publiés :

- Papageorgius 2000 [203]: Une étude randomisée menée chez 107 sujets ayant une acné légère à modérée a comparé en simple aveugle l'efficacité de divers types de lumière et du peroxyde de benzoyle à 5% :

- lumière bleue 415 nm, une exposition quotidienne de 15 minutes (N=27)
- lumière bleue et rouge (415 et 660 nm) une exposition quotidienne de 15 minutes (N=30)
- lumière blanche (contrôle négatif) une exposition quotidienne de 15 minutes (N=25)
- peroxyde de benzoyle (contrôle positif) nombre d'applications quotidiennes non précisé (N=25)

Résultats : le groupe traité par la combinaison lumière bleue et rouge présente une réduction du nombre de lésions inflammatoires (76% à 12 semaines) significativement plus importante par rapport aux autres groupes. La différence n'est pas significative en ce qui concerne la réduction du nombre de lésions rétentionnelles. Il ne semble pas exister de différence entre les groupes lumière bleue et peroxyde de benzoyle (pas d'analyse statistique).

- Tzung 2004 [204] : étude menée chez 31 sujets taiwanais, une héli-face traitée de façon randomisée 2 fois par semaine par lumière bleue pendant 4 semaines, l'autre héli-face étant non traitée. L'acné était significativement améliorée du côté traité par rapport au côté contrôle. Les lésions nodulo-kystiques s'aggravaient malgré le traitement.

Les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour recommander la photothérapie par lumière bleue dans l'acné.

7. SITUATIONS PARTICULIERES

7.1. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

La grossesse peut avoir une influence positive ou négative sur l'acné et représente une période particulière du point de vue de son traitement.

- ***Isotrétinoïne***

L'isotrétinoïne orale est formellement contre-indiquée pendant la grossesse du fait de son potentiel tératogène.

Par voie cutanée, les études de tératogenèse réalisées chez le rat et le lapin, avec des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, les données cliniques concernant l'utilisation de l'isotrétinoïne par voie cutanée chez la femme enceinte sont limitées et incitent à ne pas utiliser les préparations à base d'isotrétinoïne lors du premier trimestre de la grossesse. Toutefois, le passage percutané se révèle faible, et le risque malformatif n'est pas démontré. En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté.

- ***Cyclines orales***

Pour la plupart des cyclines, les données cliniques disponibles concernant le potentiel malformatif en début de grossesse sont en nombre limité mais rassurantes. Il est donc préférable par mesure de précaution d'éviter d'utiliser les cyclines au cours du premier trimestre de la grossesse.

Il existe un effet de classe en ce qui concerne un risque fœtotoxique portant sur les dents de lait (coloration de la dentine et de l'émail). Ce risque existe quand les cyclines sont administrées à partir du second trimestre de la grossesse. Ainsi l'administration des cyclines est déconseillée voire contre indiquée à partir du deuxième trimestre de la grossesse.

- ***Autres antibiotiques administrés par voie générale***

En cas de poussée inflammatoire importante résistant aux traitements locaux, une antibiothérapie générale par macrolides (érythromycine, roxithromycine) peut exceptionnellement être proposée.

- ***Antibiotiques locaux***

Tous les antibiotiques locaux ne présentent pas la même sécurité d'utilisation au cours de la grossesse. En effet le niveau de risque dépend des données cliniques et animales disponibles pour les formes locales et/ou pour les formes générales en l'absence de donnée pour les formes locales. Il faut également tenir compte des propriétés cinétiques de la forme pharmaceutique finale. Il est donc conseillé de se reporter aux mentions légales (AMM) de la forme d'antibiotique locale préconisée.

- Erythromycine

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'érythromycine peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin. En effet, malgré des données animales insuffisantes, l'utilisation large de l'érythromycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique.

- Clindamycine

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clindamycine au cours de la grossesse. En effet, bien que les données cliniques soient rassurantes, elles sont en nombre limité et les données animales sont insuffisantes.

- **Peroxyde de benzoyle**

En l'absence de données expérimentales et cliniques mais compte tenu de la voie d'administration, il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au peroxyde de benzoyle est insuffisant pour exclure tout risque.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le peroxyde de benzoyle pendant la grossesse.

- **Gluconate de zinc**

Les données humaines publiées sur l'administration de zinc au 1er trimestre de la grossesse (risque malformatif) sont très peu nombreuses. Toutefois, le gluconate de zinc mis sur le marché en 1988, est assez largement prescrit, et rien d'inquiétant n'est rapporté dans la littérature. En ce qui concerne le risque fœtotoxique et néonatal, les données publiées, pour des posologies inférieures à 45 mg/j de zinc élément, chez des femmes sans déficit ou sans facteur de risque de déficit, sont limitées mais rassurantes.

Les données expérimentales contiennent des imprécisions et ne permettent donc pas de conclure à l'absence de toxicité sur les fonctions de reproduction. Il est donc préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le gluconate de zinc au cours du 1er trimestre de la grossesse. Son utilisation est par contre envisageable au cours des 2ème et 3ème trimestres, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « poly vitaminés et oligo-éléments » notamment).

L'utilisation de gluconate de zinc chez une femme qui allaite est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « poly vitaminés et oligo-éléments » notamment). A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable chez les enfants dont les mères ont reçu des posologies inférieures ou égales à 30 mg de zinc élément pendant l'allaitement.

- **Acide azélaïque**

Les données expérimentales n'ayant pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique, mais en l'absence de donnée clinique [205], par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser l'acide azélaïque au cours de la grossesse.

7.2. NOUVEAU-NE, NOURRISSON ET ENFANT PRE-PUBERE [27] [206]

Le traitement de l'acné du nouveau-né, du nourrisson et du jeune enfant n'a pas fait l'objet d'essai thérapeutique spécifique (cette population est d'ailleurs systématiquement exclue des essais

thérapeutiques). La littérature rapporte des cas isolés ou de petites séries. La prise en charge de l'acné sur ce terrain repose donc essentiellement sur un consensus professionnel.

Beaucoup de médicaments anti-acnéiques utilisés chez l'adolescent et l'adulte peuvent également être utilisés chez les plus jeunes moyennant quelques précautions supplémentaires :

- les antibiotiques locaux (érythromycine, clindamycine), en préférant les préparations les moins alcoolisées ;
- le peroxyde de benzoyle à 2,5% ;
- les rétinoïdes locaux sont à éviter en raison de leur potentiel irritant, mais peuvent être utilisés en cas d'acné rétentionnelle en commençant par les topiques les moins concentrés (0,025%) à raison de deux applications par semaine. En fonction du résultat et de la tolérance locale, la fréquence et/ou la concentration peuvent ensuite être progressivement et prudemment augmentées ;
- les cyclines sont contre-indiquées chez l'enfant avant la chute de toutes les dents de lait en raison du risque de coloration permanente des dents définitives ;
- l'érythromycine ou le triméthoprimé par voie générale ont été utilisés de façon prolongée par certains auteurs devant des acnés inflammatoires très infiltrées. L'érythromycine doit cependant être évitée en période néo-natale car elle pourrait favoriser la survenue de sténose du pylore ;
- il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du gluconate de zinc dans cette indication ;
- l'isotrétinoïne orale est rarement utilisée en cas d'échec des autres traitements. Dans les cas ou séries de cas publiés, l'isotrétinoïne est administrée à une dose d'environ 0,5 mg/kg/jour. Dans les limites du nombre de cas publiés, le traitement était bien toléré sur le plan clinique et biologique.

Dans tous les cas, les mesures d'hygiène et de cosmétologie tels que présentées précédemment doivent être appliquées chez l'enfant, leur principe et leur intérêt devant être bien expliqués aux parents.

ANNEXE 1

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX AYANT UNE AMM POUR L'ACNE EN 2007

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

ANNEXE 2

MISES EN GARDE CONCERNANT LE TRAITEMENT PAR ISOTRÉTINOÏNE

Ce médicament est TERATOGENE.
Une contraception efficace est obligatoire chez les femmes en âge de procréer.
Ce médicament est soumis à une surveillance particulière.

Avant la prescription d'ISOTRÉTINOÏNE

Il est impératif d'informer tous les patients, hommes et femmes, du risque tératogène.

L'information doit particulièrement insister sur le fait que les patients ne doivent, en aucune manière, conseiller ou donner ce médicament à une personne de leur entourage qui souffre d'une acné même semblable à la leur.

Il est impératif, chez les femmes en âge de procréer, de mettre en place ou de poursuivre une contraception efficace, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente.

Cette contraception efficace est obligatoire même chez les patientes qui déclarent ne pas avoir d'activité sexuelle.

Il est impératif d'informer les patientes du caractère obligatoire de la contraception. Celle-ci doit commencer un mois avant le début du traitement, être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne en raison de la cinétique d'élimination du produit (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Les patientes doivent utiliser au minimum une méthode de contraception efficace (pilule sans oubli, stérilet, implant, patch), et de préférence deux méthodes complémentaires de contraception dont une mécanique (des préservatifs par exemple). En effet aucune méthode de contraception n'est efficace à 100%.

Il est impératif, chez les femmes en âge de procréer, de prescrire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques), qui sera réalisé le 2ème ou le 3ème jour du cycle menstruel (règles) juste avant le début du traitement.

Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases est nécessaire avant le début du traitement.

La notice doit être remise à tous les patients.

L'accord de soins et de contraception et la brochure sur la contraception doivent être remis aux femmes en âge de procréer.

Prescription d'ISOTRÉTINOÏNE

La prescription d'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire que si la patiente :

- présente une acné sévère (nodulaire et conglobata ou susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (cf. Indications),
- comprend le risque tératogène et la nécessité d'un suivi rigoureux,
- accepte une contraception efficace et obligatoire sans interruption 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après la fin de celui-ci,
- est avertie de l'échec possible de la contraception et de la nécessité de consulter rapidement en cas d'aménorrhée,
- accepte de faire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) juste avant le début du traitement (le 2ème ou le 3ème jour du cycle menstruel), tous les mois à date fixe pendant le traitement (le jour de la consultation ou dans les 3 jours qui précèdent) et 5 semaines après la fin du traitement,
- accepte de commencer le traitement par isotrétinoïne en début de cycle menstruel et au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne.

Par conséquent, le traitement par isotrétinoïne des femmes en âge de procréer ne peut commencer qu'après :

- un mois de contraception efficace bien suivie ;

- la réalisation d'un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) au 2ème ou 3ème jour du cycle menstruel (règles). Le traitement sera prescrit seulement après contrôle de la négativité du test de grossesse ;
- information de la patiente de la nécessité de débiter son traitement en début de cycle menstruel, au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne;
- évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène et de la nécessité du suivi ;
- recueil de l'accord de soins et de contraception signé.

Ces mêmes mesures (1 à 4) doivent être prises en cas de traitement réitéré (nouvelle cure).

L'ordonnance initiale comportera les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif d'hCG plasmatiques (ce test doit être réalisé le 2ème ou le 3ème jour du cycle) ;
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension ;
- la signature de l'accord de soins et de contraception,
- la mise en place d'une contraception efficace depuis au moins 1 mois.

Chaque ordonnance de renouvellement doit comporter les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif d'hCG plasmatiques ;
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension ;
- la poursuite d'une contraception efficace.

Surveillance au cours du traitement

Suivi des femmes en âge de procréer :

Lors des consultations de suivi, tous les mois à date fixe, un contrôle de la négativité du test qualitatif d'hCG plasmatiques datant de moins de 3 jours devra être effectué afin de dépister le plus précocement possible une grossesse débutant malgré la contraception.

Suivi de tous les patients, hommes et femmes :

Le premier bilan biologique de surveillance sera fait après 1 mois de traitement ;

Ce premier bilan doit comprendre un dosage de triglycérides, du cholestérol total, et des transaminases.

Un examen clinique régulier est ensuite nécessaire.

De plus un contrôle des enzymes hépatiques (transaminases) et des lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides) doit être réalisé tous les 3 mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents.

Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins, et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique).

Fin de traitement

La contraception doit être poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

5 semaines après la fin du traitement, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test qualitatif d'hCG plasmatiques afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté.

En raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang et des risques de contamination éventuels de femmes enceintes, aucun patient ne doit effectuer un don de sang pendant le traitement ni au cours du mois suivant son arrêt.

Précautions particulières d'emploi

La prise concomitante de médicaments contenant de la vitamine A doit être évitée.

Eviter l'exposition au soleil ou aux rayons U.V. ou utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection.

Éviter l'application locale de produits kératolytiques ou exfoliants pendant le traitement.

Les épilations à la cire devront être évitées pendant le traitement par isotrétinoïne et durant les 6 mois suivant son arrêt en raison d'une fragilité cutanée accrue pouvant aller jusqu'au décollement épidermique .

Les dermabrasions et le traitement par lasers dermatologiques devront être évitées pendant le traitement par isotrétinoïne et durant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement en raison d'un risque cicatriciel hypertrophique . Si une dermabrasion est effectuée avant le début du traitement par isotrétinoïne, un délai de 3 mois doit être respecté.

Conseiller aux porteurs de lentilles de contact de donner la préférence aux lunettes, pendant la durée du traitement.

Des dépressions, des troubles du comportement et rarement des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez les patients traités par isotrétinoïne. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant des antécédents de dépression.

En cas d'apparition de signes de dépression chez les patients traités par isotrétinoïne, l'arrêt immédiat du traitement devra être envisagé et un traitement approprié devra être entrepris.

Chez les patients asthmatiques ou ayant des antécédents d'asthme, l'introduction d'isotrétinoïne doit être progressive en surveillant la survenue de troubles respiratoires.

Chez les patients diabétiques, une surveillance accrue de la glycémie est recommandée.

Il existe un risque d'effets secondaires musculo-articulaires et/ou tendinites.

En conséquence, il est recommandé de diminuer l'activité physique intense pendant le traitement par isotrétinoïne.

ANNEXE 3
Liste des points à vérifier pour la prescription

Tableaux de suivi des patients

Suivi chez la femme

Modalités de prescription	CONSULTATIONS tous les mois							
	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription isotrétinoïne	1er mois	2ème mois	3ème mois	nième mois	1 mois après arrêt	5 semaines après arrêt
Remise d'informations aux patientes - Notice - Brochure sur la contraception associée à un traitement par Isotrétinoïne (Roaccutane ou un de ses génériques) - Formulaire d'accords de soins	■							
Formulaire d'accord de soins - signature		■						
Evaluation de la compréhension		■	■	■	■	■	■	
Contraception efficace (1)	■	■	■	■	■	■	■	
Tests de grossesse (2,3) - vérification de la négativité du test prescrit le mois précédant - prescription		■	■	■	■	■		■
Dosages des transaminases, Chol., T.G. (4) - prescription du dosage - vérification de la normalité	■	■	■			(4) ■ Tous les 3 mois		
Examen clinique	■		■	■	■	■		

(1) Au minimum, 1 méthode de contraception efficace ininterrompue. Préférentiellement, 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant 1 méthode mécanique

(2) 1er test : test de grossesse (recherche hCG plasmatiques) à faire le 2ème ou 3ème jour du cycle menstruel

(3) Tous les tests suivants : tests de grossesse (recherche hCG plasmatiques) mensuels à réaliser dans les 3 jours précédant la consultation

(4) Dosages à réaliser tous les 3 mois en suivi, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents

Suivi chez l'homme

Modalités de prescription	Avant la prescription	1^{ère} prescription d'isotrétinoïne	Après 1 mois à dose max.	Tous les 3 mois
Notice d'information - remise	■			
Dosage des transaminases, Chol., T.G. (4) - prescription du dosage -vérification de la normalité	■	■ ■	■	■
Examen clinique	■		■	■

(4) Dosages à réaliser tous les 3 mois en suivi, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents

Les capsules non utilisées en fin de traitement doivent être rapportées au pharmacien.

Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par xxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.
Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, **si vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt**. Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2 dont 1 méthode locale.

[DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

Je soussignée Mme/ MelleNée le

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur

[nom et adresse du médecin]

des risques liés au traitement par XXXXX.

La durée du traitement est habituellement de 16 à 24 semaines.

1. Il y a un risque important de survenue de malformations graves pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.
2. Je ne dois pas prendre xxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique si je suis enceinte.
3. Je ne dois pas tomber enceinte ni durant le traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
4. Je dois utiliser **au moins 1 méthode de contraception efficace, et de préférence 2 méthodes dont 1 locale (préservatif par exemple), au moins un mois avant le début du traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement.** J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue d'une grossesse. J'ai lu et compris les 2 documents suivants que m'a donnés mon médecin : copie de la Notice de xxxxxxxx (isotrétinoïne) et brochure sur la contraception associée à un traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) .
5. Je dois effectuer un test de grossesse (le 2^e ou 3^e jour des règles) avant de commencer le traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.
6. Si mon test est négatif, je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de xxxxxx (isotrétinoïne) .
7. Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
8. Je dois immédiatement arrêter de prendre xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique et consulter rapidement mon médecin si le test de grossesse n'est pas négatif, si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'ai arrêté ma contraception ou si j'ai eu un rapport sexuel sans utiliser de contraception.
9. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

En signant le présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus,

Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par xxxxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de xxxxx (ISOTRÉTINOÏNE).

Signature de la patiente _____ Fait àLe.....

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.
Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Ann Dermatol Venereol 1999;126:224-231 et 233-4
- 2 Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dréno B. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol 2004;14:4-12
- 3 Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004;22:360-6.
- 4 Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation : etiology, clinical presentation and treatment. Clin Dermatol 2004;22:367-74
- 5 Daniel F, Dreno B, Poli F, Auffret N, Beylot C, Bodokh I et al. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. Ann Dermatol Vénéréol 2000 ;127 :273-8
- 6 Dreno B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Poli F, Clerson P, Berrou J.-P. La grille ECLA : un système de cotation de l'acné pour la pratique quotidienne du dermatologue (ECLA grading : an acne classification for everyday clinical practice) . Ann. dermatol. vénéréol.) 1999 ; 126 : 136-141
- 7 Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity : a prognostic factor for acne. Dermatology 2006;212:145-9
- 8 Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychosocial morbidity in mid-adolescence: a community-based study. Br J Dermatol 2001;145:274-9
- 9 Purvis D, Robinson E and Watson P. Acne prevalence in secondary school students and their perceived difficulty in accessing acne treatment. N Z Med J 2004;117:U1018
- 10 Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999;41:577-80
- 11 Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:541-5
- 12 Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. Arch Dermatol 2004;140:423-4
- 13 Koo J : The psychosocial impact of acne : patient's perceptions. J Am Acad Dermatol 1995 ; 32 : S26-S30
- 14 Gupta MA and Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol 1998;139:846-50
- 15 Tan JKL. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. Skin Therapy Lett 2004;9:1-3
- 16 Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol 2003 ;139:897-900
- 17 Loren Cordain. Implications for the Role of Diet in Acne. Semin Cutan Med Surg 2005 ;24:84-91
- 18 Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. Family Practice 2005;22:62-70
- 19 Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby W, Frazier L, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol 2005;52:207-14.
- 20 Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton B, Brand-Miller J. Acne vulgaris. A disease of western civilization. Arch Dermatol 2002;138:1584-1590
- 21 Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. Br J Dermatol 2001;145:100-4
- 22 Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking : is there a relationship ? BMC Dermatology 2005;5:2
- 23 Klaz I, Kochb I, Shobat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. J Invest Dermatol 2006;126:1749-52
- 24 Revuz J. Acné juvénile polymorphe et acné de l'adulte. Ann Dermatol Venereol 2003 ;130 :113-116

-
- 25 Chivot M, Pawin H, Beylot C, Chosidow O, Dreno B, Faure M, Poli F, Revuz J. Cicatrices d'acné: épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006;133:813-24
- 26 Dreno B, Khammari A, Orain N, Noray C, Merial-Kieny C, Mery S, Nocera T. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology* 2007;214:46-51
- 27 Cambazard F. L'acné néonatale, infantile et pré-pubertaire. *Ann Dermatol ;Vénéréol* 2003 ;130 :107-12
- 28 Humbert P. Les formes sévères de l'acné. *Ann Dermatol Vénéréol* 2003 ;130 :117-120
- 29 Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 2004;22:394-7.
- 30 Guidance for industry. Acne vulgaris: developing drugs for treatment. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 31 Lucky AW, Biro FM, Loretta A, Simbarti LA, Morrison JA, Sorg NW : Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls : results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997 ; 130 (1) : 30-9
- 32 Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141:297-300.
- 33 American Academy of Dermatology : Systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris: Efficacy and safety. *Arch dermatol* 1975 ; 111 : 1630-6
- 34 Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006;12:207-10.
- 35 Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, Simpson NB, Walters CE, Carnegie E, Lewis JB, Dada J, Haynes M, Williams K, Williams HC. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2188-95
- 36 Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51-7.
- 37 Eady EA, Jones CE, Vyarkman S, Cove JF, Cunliffe WJ. Increasing prevalence of antibiotic resistant propionibacteria on the skin of acne patients. Results of a five years study. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 suppl 50 : 27-28
- 38 Coates P, Vyaknam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 840-6
- 39 Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, Lee WL, Fried F, Shalita AR, Leyden JJ. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 1992; 126: 586-90
- 40 Vowels BR, Feingold DS, Sloughfy C, Foglia AN, Konnikov N, Ordoukhanian E, Starkey P, Leyden JJ. Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2598-604
41. Coates P, Vyaknam S, Ravenscroft JC, Stables GI, Cunliffe WJ, Leyden JJ, Johnson J, Eady EA, Cove JH. Efficacy of oral isotretinoin in the control of skin and nasal colonization by antibiotic-resistant propionibacteria in patients with acne. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1126-36.
- 42 Oprica C, Nord CE and the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 204-13.
- 43 Ross JL, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Perez Del Pulgar JI, Rollman O, Torok L, Eady EA, Cove JH. Antibiotic-resistant acne : lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-78
- 44 Dreno B, Reynaud A, Moysse D, Habert H, Richet H. Erythromycin-resistance of cutaneous bacterial flora in acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 549-53
- 45 Eady EA, Farmery MR, Ross JL, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994; 131: 331-6

-
- 46 Leyden J, Levy S. The development of antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. *Cutis* 2001; 67 (Suppl 2): 21-4
- 47 Marples RR, Williamson P. Effects of systemic demethylchortetracycline on human cutaneous microflora. *Appl Microbiol* 1969; 18: 228-34
- 48 Miller YW, Eady EA, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. *J Antimicrob Chemother* 1986; 38: 829-37
- 49 Hawley RJ, Lee LN, Leblanc DJ. Effects of tetracycline on the streptococcal flora of periodontal pockets. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 372-8.
- 50 Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 467-71.
- 51 Barlett JG, Bustetter LA, Gorbach SL, Onderdonk AB. Comparative effects of tetracycline and doxycycline on the occurrence of resistant *Escherichia coli* in the fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7: 55-7
- 52 Jonsson M, Tunevall G. Selective pressure of the tetracyclines on the faecal flora. A comparison between tetracycline and doxycycline. *Scand J Infect Dis Suppl* 1976; 89-93
- 53 Valtonen MV, Valtonen VV, Salo OP, Makela PH. The effect of long term tetracycline treatment for acne vulgaris on the occurrence of R factors in the intestinal flora of man. *Br J Dermatol* 1976; 95: 311-6
- 54 Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001; 65: 232-60
- 55 Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, Powala C, Ashley R. Effects of submicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 459-64
- 56 Walker C, Preshaw PM, Novak J, Hefti AF, Bradshaw M, Powala C. Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1163-9.
- 57 Bernstein J, Shalita A. Topically applied erythromycin in inflammatory acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1980; 2:318-321.
- 58 Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Archives of Dermatology* 1981; 117(9):551-553.
- 59 Prince RA, Busch DA, Hepler CD, Feldick HG. Clinical trial of topical erythromycin in inflammatory acne. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1981; 15(5):372-376.
- 60 Leshner JL, Chalker DK, Smith JG, Guenther LC, Ellis CN, Voorhees JJ, Shalita AR, Klauda HC. An evaluation of a 2% erythromycin ointment in the topical therapy of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:526-31.
- 61 Pochi PE, Bagatell FK, Ellis CN, Stoughton RB, Whitmore CG, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2 percent gel in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988;41:132-6
- 62 Schachner L, Eaglstein W, Kittels C, Mertz P. Topical erythromycin and zinc therapy for acne. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:253-60.
- 63 Feucht CL, Allen BS, Chalker DK, Smith JG, Jr. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1980; 3(5):483-491.
- 64 Habbema L, Koopmans B, Menke HE, Doornweerd S, De Boule K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *British Journal of Dermatology* 1989; 121(4):497-502.
- 65 Chu A, Huber FJ, Plott RT. The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5%/erythromycin 3% gel and erythromycin 4%/zinc 1.2% solution in the treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 1997; 136(2):235-238.
- 66 Chalker DK, Shalita A, Smith JG, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:933-6.

-
- 67 Packman AM, Brown RH, Dunlap FE, Kraus SJ, Webster GF. Treatment of acne vulgaris: combination of 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide in a gel compared to clindamycin phosphate lotion. *Int J Dermatol* 1996;35:209-11.
- 68 Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg* 2001;5:37-42
- 69 Marazzi P, Boorman GC, Donald AE, Davies HD. Clinical evaluation of double strength Isotrexin* versus Benzamycin® in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 2002;13:111-117
- 70 Thiboutot D, Jarratt M, Rich P, Rist T, Rodriguez D, Levy S. A randomized, parallel, vehicle-controlled comparison of two erythromycin/benzoyl peroxide preparations for acne vulgaris. *Clin Ther* 2002;24:773-85
- 71 Jones T, Mark L, Monroe E, Weiss J, Levy S. A multicentre, double-blind, parallel-group study to evaluate 3% erythromycin / 5% benzoyl peroxide dual-pouch pack for acne vulgaris. *Clin Drug Invest* 2002;22:455-62
- 72 Gupta AK, Lynde CW, Kuninetz RAW, Amin S, Choi KL, Goldstein E. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin/5% benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin/erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg* 2003;7:31-7
- 73 Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999;199:242-7.
- 74 Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:822-7.
- 75 Schachner L, Pestana A, Kittles C. A clinical trial comparing the safety and the efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:489-95.
- 76 Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen-Wehner JL. A comparison of cleocin T solution, cleocin T gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988;42:245-7
- 77 Goltz RW, Coryell GM, Schnieders JR, Neidert GL. A comparison of Cleocin T 1 percent solution and Cleocin T 1 percent lotion in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 1985;36:265-8.
- 78 Parker F. A comparison of clindamycin 1% solution versus clindamycin 1% gel in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1987;26:121-2
- 79 Rizer RL, Sklar JL, Whiting D, Bucko A, Shavin J, Jarratt M. Clindamycin phosphate 1% gel in acne vulgaris. *Adv Ther*. 2001;18:244-52
- 80 Cunliffe WJ, Holand KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002;24:1117-1133
- 81 Fagundes D, Fraser J, Klauda HC. New therapy update- A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003;72:16-9
- 82 Warner GT, Plosker GL. Clindamycin/benzoyl peroxide gel. A review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:349-60
- 83 Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Christopher JH, Swinehart JM, Schelling DJ, Klauda HC. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:590-5.
- 84 Ellis CN, Leyden J, Katz HI, Goldfarb MT, Hickman J, Jones TM, Tschen E. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis* 2001;67:13-20.
- 85 Swinyer LJ, Baker MD, Swinyer TA, Mills OH. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988;119:615-22.

-
- 86 Schmidt JB, Neumann R, Fanta D, Raab W. 1% clindamycinphosphatlösung versus 5% benzoylperoxid-gel bei papulopustulöser akne. *Z Hautkr* 1988;63:374-6.
- 87 Cambazard F. Clinical efficacy of Velac®, a new tretinoin and clindamycin phosphate gel in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:S20-S27.
- 88 Richter JR, Forstrom LR, Kiistala UO, Jung EG. Efficacy of the fixed 1.2% clindamycin phosphate, 0.025% tretinoin gel formulation (Velac) and a propriety 0.025% tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne. *J Eur Acad Dermatol venereal* 1998;11:227-33.
- 89 Zouboulis Ch C, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, sigle-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac®) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (DalacinT®) applied twice daily in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;143:498-505.
- 90 Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin gel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:73-81.
- 91 Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, Baker MD, Liu YS, Czernielewski J. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, Investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S211-7)
- 92 Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995 ;34 :434-7
- 93 Stoughton RB, Cornell RC, Gange RW, Walter JF. Double-blind comparison of topical 1 percent clindamycin phosphate (Cleocin T) and oral tetracycline 500 mg/day in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1980; 26(4):424-425.
- 94 Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S, Maddin SW, Leneck CM, Warner J, Collins JP, Gaudreau P, Bendl BD. Topical clindamycin versus systemic tetracyclin in the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 1982 ;7 :50-3.
- 95 Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scan J Infect Dis* 1984 ;43 :S71-S75.
- 96 Sheehan-Dare RA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ. A double-blind comparison of topical clindamycin and minocyclin in the treatment of acne vulgaris. *Acta Dermatol Venereol* 1990;70 :534-7
- 97 Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987 ;116 :387-91
- 98 Guertin-Larochelle S, Raymond GP, Gratton D, Collins JP, Gaudreau P. Etude comparative à double insu du phosphate de clindamycine topique, du chlorhydrate de tétracycline per os et d'un placebo dans le traitement de l'acné vulgaire modérée à sévère. *Union Médicale du Canada* 1982 ;111 :559-62.
- 99 Bucknall JH, Murdoch PN. Comparison of tretinoin solution and benzoyl peroxyde lotion in the treatment of acne vulgaris. *Current Medical Research & Opinion* 1977; 5(3):266-268.
- 100 Lyons RE. Comparative effectiveness of benzoyl peroxyde and tretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1978;17:246-51.
- 101 Handojo I. The combined use of topical benzoyl peroxyde and tretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1979;18:489-96.
- 102 Cavicchini S, Caputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. *Acta Dermato-Venereologica Supplementum* 1989; 143:40-44.
- 103 Hunt MJ, Barnetson RS. A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxyde in the treatment of acne. *Australas J Dermatol.* 1992;33:131-4.
- 104 Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow S, Lee WLS. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxyde 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003;72:167-72.

-
- 105 Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2005;32:169-73
- 106 Georgescu V, Le Bozec P. Peroxyde de benzoyl. *Thérapeutique Dermatologique Médecine-Sciences Flammarion* 2001
- 107 Jeanmougin M, Civatte J. Prediction of benzoyl peroxide phototoxicity by photoepidermotests after repeated applications. Preventive value of a UVB filter. *Arch Dermatol Res* 1988;280:S90-3.
- 108 Amblard P, Beani JC, Reymond JL, Guillot B, Gautron R. [Phototoxic capacity of 10 percent benzoyl peroxide]. *Ann Dermatol Venereol.* 1981;108:389-90
- 109 Shwartz C, Lowenstein EJ. Delayed type hypersensitivity to benzoyl peroxide. *J Drugs Dermatol* 2004;3:197-9
- 110 Christiansen JV, Gadborg E, Ludvigsen K, Meier CH, Norholm A, Pedersen D et al. Topical tretinoin, vitamin A acid (Ainol) in acne vulgaris. A controlled clinical trial. *Dermatologica* 1974; 148(2):82-89.
- 111 Chalker DK, Leshner JL, Jr., Smith JG, Jr., Klauda HC, Pochi PE, Jacoby WS et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double-blind investigation. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987; 17(2:Pt 1):t-4.
- 112 Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996; 34(3):482-485.
- 113 Alirezai M, Meynadier J, Jablonska S, Czernielewski J, Verschoore M. [Comparative study of the efficacy and tolerability of 0.1 and 0.03 p.100 adapalene gel and 0.025 p.100 tretinoin gel in the treatment of acne]. [French]. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 1996; 123(3):165-170.
- 114 Clucas A, Verschoore M, Sorba V, Poncet M, Baker M, Czernielewski J. Adapalene 0.1% gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel in acne patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 36(6:Pt 2):t-8.
- 115 Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B et al. Efficacy and safety comparison of adapalene (CD271) gel and tretinoin gel in the topical treatment of acne vulgaris: a European multicentre trial. *J Dermatol Treatment* 1997;8:173-8
- 116 Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *British Journal of Dermatology* 1998; 139:Suppl-33.
- 117 Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 1998; 139:Suppl-7.
- 118 Lucky AW, Jorizzo JL, Rodriguez D, Jones TM, Stewart DM, Tschen E et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.01% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001; 68(4 suppl):34-40.
- 119 Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT, Kang S, Kaplan DL, Millikan L, Wolfe J, Loesche C, Baker M. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;68:10-9.
- 120 Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ. A comparison of adapalene gel 0.1% vs tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. *J Eur Acad Dermatol venereol* 2001;15(S3):31-6
- 121 Zhu XJ, Tu P, Zheng J, Duan YQ. Adapalene gel 0.1% : effective and well tolerated in the topical treatment of acne vulgaris in chinese patients. *Cutis* 2001;68:55-59.
- 122 Nyirady J, Grossman RM, Nighland M, Berger RS, Jorizzo JL, Kim YH, Martin AG, Pandya AG, Schulz KK, Strauss JS. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treatment* 2001;12:149-57
- 123 Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris ; a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;147:523-7
- 124 Cunliffe WJ, Danby FW, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol.*2002;12:350-4
- 125 Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel
-

0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:372-8.

126 Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M; Adapalene Study Group. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. *Cutis.* 2005;76:145-51

127 Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, Kang S. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol.* 2006;142:597-602.

128 Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, Flores J, Herndon JH Jr, Kanof NB, Kempers SE, Maddin S, Poulin YP, Wilson DC, Hwa J, Liu Y, Graeber M; Adapalene Study Group. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:242-50

129 Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Kerrouche N, Sidou F, Soto P. Daily treatment with adapalene gel 0,1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007;17:45-51

130 Lucky AW, Cullen SI, Funicella T, Jarratt MT, Jones T, Reddick ME. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998 ;38:S24-30

131 Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998 38:S17-23.

132 Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(S52):48-56

133 Saiag P. Rétinoïdes topiques. *Thérapeutique Dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion* 2001.

134 Topical retinoids during pregnancy (continued). *Prescrire Int* 2005;14:100-1

135 Bladon PT, Burke BM, Cunliffe WJ, Forster RA, Holland KT, King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *British Journal of Dermatology* 1986; 114:493-499.

136 Hjorth N, Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Dermato-Venereologica Supplementum* 1989; 143:45-48.

137 Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1989;143:35-9.

138 Spellman MC, Pincus SH. Efficacy and safety of azelaic acid and glycolic acid combination therapy compared with tretinoin therapy for acne. *Clinical Therapeutics* 1998; 20(4):711-721.

139 Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP.J. [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies]. *Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2:841-7.

140 [Http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031882.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031882.pdf)

141 Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004;14:391-9.

142 Sapadin AN, Fleischmajer. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications.. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65

143 Bjellerup M, Ljunggren B. 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. *Br J Dermatol* 1994;130:356-60

144 Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S; on behalf of the Differin Study Group. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed.* 2005;4:138-46.

-
- 145 Dubertret L, Alirezai M, Rostain G, Lahfa M, Forsea D, Dimitrie Niculae B, Simola M, Horvath A, Mizzi F. The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *Eur J Dermatol* 2003;13:44-8.
- 146 Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Briantais P, Sidou F, Soto P. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S218-26.
- 147 Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Wan Po A Li. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003, issue 1. Art. No.:DOI: 10.1002/14651858.CD002086.
- 148 Bossuyt L, Bosschaert J, Richert B, Cromphaut P, Mitchell T, Al Abadie M, Henry I, Bewley A, Poyner T, Mann N, Czernielewski J. Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. *Eur J Dermatol* 2003;13:130-5.
- 149 Piérard-Franchimont C, Goffin V, Arrese J, Martalo O, Braham C, Slachmuylders P, Piérard GE. Lymecycline and minocycline in inflammatory acne. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:112-9.
- 150 Grasset L, Guy C, Ollagnier M. Cyclines et acné : attention aux effets indésirables ! Aspects récents de la littérature. *Rev Med int* 2003;24:305-16
- 151 Smith K; Leyden JJ. Safety of Doxycycline and Minocycline: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2005;27:1329-1342
- 152 Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:828-41
- 153 Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:651-63
- 154 Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, Exner JH. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6
- 155 Quereux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dreno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006;212:99-100.
- 156 Amichai B, Shemer A., Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:644-6
- 157 Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:187-95
- 158 Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM et al Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:196-207.
- 159 Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol*. 2001;11:538-44
- 160 McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S188-94.
- 161 Chivot M. Poussées inflammatoires et aggravation d'acné sous isotrétinoïne orale. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001 ;128 :224-8.
- 162 Marqueling AL, Zane LT. Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated With Isotretinoin: A Systematic Review. *Semin Cutan Med Surg* 24:92-102
- 163 Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW: Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis* 33:484-486, 1984
- 164 . Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, et al: Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 17:25-32, 1987
- 165 . Kellett SC, Gawkrödger DJ: The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 140:273-282, 1999

-
- 166 Hull PR, Demkiw-Bartel C: Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 4:66-70, 2000
- 167 Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C: Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 136:1231-1236, 2000
- 168 Ng CH, Tam MM, Celi E, et al: Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J Dermatol* 43:262-268, 2002
- 169 Hersom K, Neary MP, Levoux HP, et al: Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: A prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 49:424-432, 2003
- 170 Serrano A, Rodriguez L, Linares M, et al: Isotretinoin and depression: a fact? *Acta Dermo Sifiliogr* 94:535-538, 2003
- 171 Ferahbas A, Turan MT, Esel E, et al: A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 15:153-57, 2004
- 172 Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Szafir D, Cissoko H, Boukroun Y, Goehrs JM. Roaccutane® chez la femme en âge de procréer : étude de l'impact du renforcement des recommandations de prescription. *Ann Dermatol Veneréol* 2000 ;127 :808-13.
- 173 Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Mouret E, Elefant E, Dhellot H, Delmas C, Gouin T, Coste P, Autret-Leca et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Isotrétinoïne : suivi de l'application des recommandations des prescriptions chez les femmes en âge de procréer. *Ann Dermatol Veneréol*. 2005;132:415-23
- 174 Van Vloten W, Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:435-441.
- 175 Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined contraceptive pills for the treatment of acne. The Cochrane database of systematic reviews 2004, Issue 3. Art No : CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub2.
- 176 Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub3
- 177 Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebowitz M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746-54
- 178 Redmond GP, Olsen WH, Lippman JS, Kafrisen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:615-22.
- 179 Beylot C. Acné. *Thérapeutique Dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion* 2001
- 180 Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Meynadier J, Poli F; Acne Research and Study Group. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology*. 2001;203:135-40.
- 181 Meynadier J. Efficacy and safety study of two zinc gluconate regimens in the treatment of inflammatory acne. *Eur J Dermatol*. 2000;10:269-73.
- 182 Beylot C. Soins d'hygiène et accompagnement cosmétique. *Thérapeutique Dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion* 2001.
- 183 Poli F. Acné : les soins d'hygiène. *Ann Dermatol Vénérolog* 2003 ;130 :148-50
- 184 Poli F. L'acné, les dermatologues, les cosmétiques et le visa PP. *Ann Dermatol Vénérolog* 2005 ;132 :629-31
- 185 Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2006;23:421-7
- 186 Draelos ZD. The effect of a daily facial cleanser for normal to oily skin on the skin barrier of subjects with acne. *Cutis* 2006;78(Suppl 1):34-40

-
- 187 Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Moriue T, Kubota Y. Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on the quality of life of female patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2006;33:745-52
- 188 Beylot C. Microchirurgie de l'acné. Thérapeutique Dermatologique. Médecine-Sciences Flammarion 2001.
- 189 Evenou P. Peelings. Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion 2001
- 190 Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *The Lancet* 2003;362 1347-52
- 191 Orringer JS., Kang S, Hamilton T, Schumacher W, Cho S, Hammerberg C, Fisher GJ, Karimipour DJ, Johnson TM, Voorhees JJ. Treatment of Acne Vulgaris With a Pulsed Dye Laser A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291:2834-2839.
- 192 Baugh WP, Kucaba WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg* 2005;31:1290-6.
- 193 Wang SQ, Counters JT, Flor ME, Zelickson BD. Treatment of inflammatory facial acne with the 1,450-nm diode laser alone versus microdermabrasion plus the 1,450-nm laser: a randomized, split-face trial. *Dermatol Surg* 2006;32:249-55.
- 194 Jih MH., Friedman PM., Goldberg LH, M Robles, Gleich AS, Kimyai-Asadi A. The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:80-7.
- 195 Orringer JS, Kang S, Maier L, Johnson TM., Sachs DL., Karimipour DJ, Helfrich YR, Hamilton T, Voorhees JJ. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:432-8
- 196 Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115:183-92.
- 197 Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol*. 2004;151:616-22.
- 198 Santos MA, Belo VG, Santos G. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg* 2005;31:910-5
- 199 Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154:969-76.
- 200 Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:647-51.
- 201 Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edstrom D, Wennberg AM. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;155:608-13.
- 202 Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, Yu CS, Kono T, Chan H. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in asian skin. *Lasers Surg Med* 2007;39:1-6
- 203 Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142:973-8.
- 204 Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266-9
- 205 Stéphan F, Revuz J. Sels de zinc en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol* 2004 ;131 :455-60

206 Léauté-Labrèze C, Gautier L, Labbé L, Taïeb A. Acné infantile et isotrétinoïne. Ann Dermatol Vénéreol
1998 ;125 :132-4