Mensuel
Mai 2020
Cahier 2

réalités

n° 292

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Acné et contraception orale

Rédaction : Pr Nathalie Chabbert-Buffet
Dr Sandra Ly

Avec le soutien institutionnel de Bailleul LABORATOIRES

PL 23098 MAI 2020 20/01/64091062/PM/001

réalités
Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran, Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu, Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer, Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard, Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier, Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps, Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag, Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour, Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty, Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon, Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet, Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot, Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan, Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob, Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Moraillon, Dr N. Schartz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2e trimestre 2020

Sommaire

Mai 2020
Cahier 2
n° 292

Acné de la femme adulte 3
Dr Sandra Ly

- Épidémiologie
- Caractéristiques
- Physiopathologie

Acné et pilule 6
Pr Nathalie Chabbert-Buffet

- Acné et androgènes
- Contraceptifs estroprogestatifs et activité androgénique
- Conclusion

Image de couverture :
© Anna Ismagilova@shutterstock.com

Acné et contraception orale

Ce numéro s'inscrit dans la suite de la webconférence organisée le 20 juin 2019 par Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie avec le soutien du laboratoire Bailleul sur le thème "Acné et contraception orale". Le Dr Sandra Ly (dermatologue) et le Pr Nathalie Chabbert-Buffet (gynécologue) prolongent en quelque sorte le débat au travers de deux articles, l'un consacré à l'acné de la femme adulte et l'autre à acné et pilule.

Acné de la femme adulte

S. LY
Hôpital St André, CHU de Bordeaux
Cabinet de Dermatologie, Gradignan.

Épidémiologie

L'acné concerne actuellement 20 à 40 % des adultes, l'âge moyen des patients consultant pour cette pathologie est passé de 20,5 ans à 26,5 ans en 10 ans [1]. Quelle que soit la tranche d'âge considérée, l'acné est toujours plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Ainsi, dans une étude concernant 3 305 femmes âgées de 25 à 40 ans, 41 % déclarent présenter de l'acné [2]. Une seconde étude confirme la fréquence élevée de l'acné entre 21 et 30 ans (26 % des cas), avec un pic de fréquence de 45 % [3]. L'acné régresse ensuite après l'âge de 40 ans.

Trois sous-types d'acné post-pubertaire sont distingués [4] :
– l'acné persistante, se prolongeant de l'adolescence à l'âge adulte, de loin la plus fréquente ;
– l'acné récurrente, régressant après l'adolescence et réapparaissant à l'âge adulte ;
– l'acné tardive "vraie", apparaissant entre 20 et 25 ans, plus rare.

Si l'incidence de l'acné de l'adulte augmente, et en particulier chez la femme, les raisons de cette augmentation, mettant en jeu des facteurs endogènes et exogènes récemment dénommés "exposome" (stress, tabac, pollution, certains cosmétiques, mode d'alimentation…), ne sont actuellement pas clairement élucidées [4, 5].

Caractéristiques

L'acné de la femme adulte peut adopter deux profils :

>>> Celui caractéristique d'une acné en "U", touchant les faces latérales des joues, le menton et la région péribuccale ainsi que parfois les faces latérales du cou ; les lésions sont typiquement des nodules de petite taille, mais profonds et persistants et/ou des microkystes (***fig. 1***). Ce profil "adulte" avec une acné mandibulaire serait toutefois relativement rare, présent dans 11 % des cas [6].

>>> Celui habituel de l'acné de l'adolescence, en "T", touchant le front et le nez et dont les lésions sont majoritairement papulo-pustuleuses et comédoniennes [6].

Dans tous les cas, l'atteinte du tronc n'est pas rare, présente dans près de la moitié des cas [6].

Bien que l'acné soit majoritairement d'intensité légère à modérée, une hyperséborrhée affecte 70 % des patientes [6]. Une poussée prémenstruelle de l'acné est présente dans 50 % des cas ; elle pourrait être liée à une augmentation du contenu en eau de la paroi folliculaire la dernière semaine du cycle, possiblement

Fig. 1 : Acné du bas du visage : nodules de petite taille et microkystes (Coll. S. Ly).

majorée par la prise d'un contraceptif oral contenant un progestatif proandrogénique [4].

La fréquence élevée des cicatrices, érythémateuses ou en pic à glace (***fig. 2 et 3***) et/ou d'une hyperpigmentation post-inflammatoire, en particulier chez la femme de phototype élevé (***fig. 4 et 5***), est une autre caractéristique importante de l'acné de la femme adulte [6]. Liée à une évolution prolongée et chronique de l'acné, elle contribue à l'altération de la qualité de vie des patientes [6]. Il en est de même du cercle vicieux de l'excoriation des lésions qui, après une sensation passagère de soulagement, induit un sentiment de honte chez la patiente qui la pousse à nouveau à excorier ses lésions (***fig. 6***).

Afin de mieux évaluer la sévérité de l'acné de la femme adulte, l'outil AFAST (*Adult Female Acne Scoring Tool*) a été développé : au score 1 basé sur l'échelle GEA (*Global Acne Severity Scale*) est ajouté le score 2, de 0 à 3, qui prend en compte le type et l'intensité des **lésions sous-mandibulaires** (***fig. 7***) [7].

Physiopathologie

Bien qu'il n'ait pas été démontré de différences claires entre la physiopathologie de l'acné de l'adolescence et celle de la femme adulte, cette dernière semble dominée par 3 principaux facteurs physiopathologiques [4, 8] :
– une prédisposition génétique avec des antécédents familiaux du 1er degré dans 67 % des cas ;
– une possible résistance de *C. Acnes* aux antibiotiques entraînant une stimulation chronique de l'immunité innée, initiant et exacerbant les lésions inflammatoires ;
– un taux de sulfate de DHEA (dihydroépiandrostérone) à la limite supérieure de la normale capable de stimuler la production d'IL2 et l'immunité de type Th1.

Chez ces patientes, les cycles sont habituellement réguliers et les signes d'hyperandrogénie sont rares (10 % des cas). Ainsi, le "bilan hormonal standard" est le plus souvent normal en l'absence d'hirsutisme. L'hypothèse soulevée est donc celle d'une hyperandrogénie de type périphérique, impliquant au 1er plan la glande sébacée et le kératinocyte [8]. L'activité principale de la glande sébacée est la sécrétion de sébum dont la régulation, complexe, se fait par le biais de ses différents récepteurs (***fig. 8***).

Parmi ces récepteurs, on note bien sûr celui à la dihydrotestostérone, mais aussi ceux à certains neuromédiateurs

Fig. 2 : Cicatrices en pic à glace (Coll. S. Ly).

Fig. 3 : Cicatrices en pic à glace et acné persistante du bas du visage (Coll. S. Ly).

Fig. 4 et 5 : Acné et hyperpigmentation post-inflammatoire (Coll. S. Ly).

Fig. 6 : Acné excoriée du menton (Coll. S. Ly).

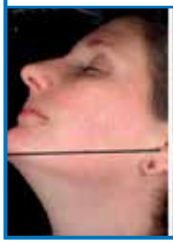
Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Pas de lésion acnéique ou seulement présence d'un érythème ou d'une hyperpigmentation post-inflammatoire.	Papules ou pustules dispersées et/ou comédons.	Facilement identifiable. Quelques papules ou pustules et/ou comédons sur une surface de moins de 25 % de la zone évaluée. Un nodule/kyste peut être présent.	Nombreuses papules ou pustules et/ou comédons sur une surface d'au moins 25 % de la zone étudiée et/ou au moins 2 nodules/kystes ou plus.
			

Fig. 7 : L'outil de notation de l'acné de la femme adulte : AFAST. D'après [7].

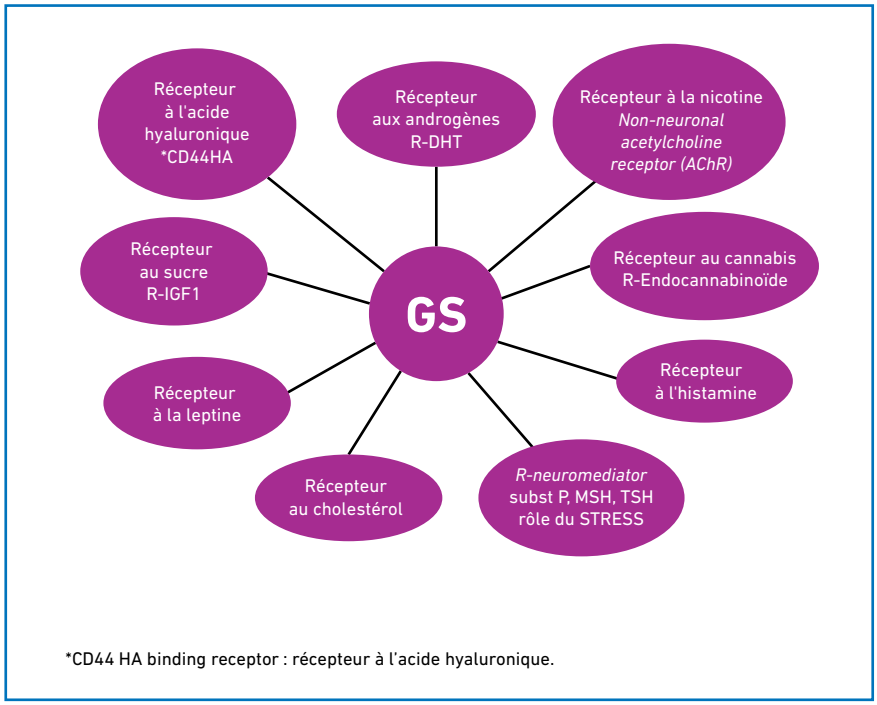


Fig. 8 : La glande sébacée (GS) et ses récepteurs (d'après le Pr. Brigitte Dréno).

du stress (substance P, MSH), à l'*Insulin-like growth factor* 1 (IGF1) ou encore à la leptine. La présence de ces récepteurs fait le lien entre hyperséborrhée, acné et certains facteurs tels que, d'une part, le stress aggravé par le manque de sommeil et, d'autre part, l'obésité, une alimentation "occidentale" riche en aliments à indice glycémique élevé et l'insulinorésistance [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*, 1997;136:66-70.
2. Poli F, Dréno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults : result of the survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001;15:541-545.
3. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG *et al.* Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Women's Health*, 2012;21:223-230.
4. Dréno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U *et al.* Female type of adult acne : physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018;16:1185-1194.
5. Dréno B, Bettoli V, Araviskaia E *et al.* The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:812-819.
6. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM *et al.* Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. doi:10.1111.
7. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT *et al.* AFAST - Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:824-828
8. Preneau S, Dreno B. Female acne- A different subtype of tenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:277-282.

Acné et pilule

N. CHABBERT-BUFFET
Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la reproduction, Hôpital Tenon, APHP Sorbonne Université, PARIS.

Chez la femme, les liens entre acné et stéroïdes sexuels sont multiples. Les androgènes sont produits par l'ovaire jusqu'à la ménopause et par les surrénales. La dérégulation du fonctionnement ovarien peut entraîner une augmentation des taux circulants d'androgènes, le plus souvent dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques. Une acné pourra alors être améliorée par blocage du fonctionnement des ovaires, en général par des contraceptifs estroprogestatifs.

Par ailleurs, la composition des contraceptifs hormonaux inclut un progestatif qui peut avoir des effets androgéniques plus ou moins marqués. Les contraceptifs pourraient donc induire ou aggraver l'acné. À l'inverse, certains progestatifs ont une activité anti-androgénique, qui vient renforcer l'effet de blocage ovarien et pourra être associée au traitement local d'une acné.

Pour y voir plus clair, nous allons passer en revue les androgènes et leur mécanisme d'action dans le contexte de l'acné, les contraceptifs estroprogestatifs, leur mécanisme d'action et leurs effets anti-androgéniques ou androgéniques, et brosser rapidement les éléments de la balance bénéfice/risque, et de la gestion de l'acné sous contraception.

Acné et androgènes

Les androgènes sont des molécules stéroïdiennes dérivées du cholestérol par le biais d'une cascade de réactions enzymatiques. Ils sont produits dans l'ovaire jusqu'à la ménopause, à la périphérie des follicules dans la thèque interne, sous l'effet de la LH, et dans les surrénales sous l'effet de l'ACTH qui est éminemment régulée par le stress [1].

1. Les androgènes circulent sous la forme de différentes molécules

>>> La testostérone, produite à la quantité de 0,25 mg/j par les ovaires et les surrénales, est une hormone active, transformée elle-même dans certains organes, dont la peau, en dihydrotestostérone (DHT), biologiquement plus active. Celle-ci est produite localement dans le follicule pilosébacé [2]. Son taux de production est de 56 µg/j chez les femmes non ménopausées.

>>> La Δ 4 androstènedione, d'origine mixte ovarienne (40 %) et surrénalienne (60 %), est une prohormone produite à la quantité de 3,4 mg/j avant la ménopause. Elle est aujourd'hui moins utilisée dans l'exploration des hyperandrogénies. La Δ 4 androstènedione est convertie en périphérie (foie, tissu adipeux, muscle et peau essentiellement) en androgènes actifs : la testostérone et la DHT.

L'androgène prédominant au niveau cutané est donc la DHT produite après conversion périphérique de la Δ 4 androstènedione et de la testostérone.

>>> La DHEA est une prohormone inactive d'origine surrénalienne nécessitant une transformation en testostérone pour être active.

L'élévation de la testostérone totale est le seul élément biologique de diagnostic positif du syndrome des ovaires polykystiques [3], cause la plus fréquente d'hyperandrogénie chez la femme, à l'exclusion de tout autre dosage selon le consensus mondial de Rotterdam [4].

2. Dans le sang, les androgènes sont majoritairement inactifs

En effet, les androgènes sont transportés par deux protéines : l'albumine et la SHBG (*Sex hormone-binding globulin*, appelée aussi *Testosterone-binding globulin* ou TeBG) (***fig. 1***) [2]. L'albumine lie la testostérone avec une affinité modérée (10^{-6} M) mais elle est quantitativement abondante. La SHBG lie également à la testostérone avec une forte affinité (10^{-9} M), mais ses taux plasmatiques sont influencés par l'état nutritionnel et les taux circulants d'insuline, et sont augmentés par les taux d'estrogènes (ou la prise de contraceptif estroprogestatif). Seulement 1 % des molécules de testostérone sont libres dans la circulation sanguine et donc capables d'exercer les actions biologiques correspondantes.

3. Mécanisme d'action des androgènes

Après séparation d'avec sa volumineuse protéine transporteuse, la testostérone pénètre librement dans les cellules où elle agit avec son récepteur spécifique au niveau du noyau. Dans la peau, elle est transformée à l'intérieur même de la cellule en DHT par une enzyme plus ou moins active, notamment en fonction du terrain génétique : la 5α-réductase de type 1 (***fig. 2***). Ce phénomène appelé intracrinie a été décrit par F. Labrie [5].

La DHT a une efficacité biologique plus grande que la testostérone en raison d'une affinité 5 à 10 fois supérieure pour leurs récepteurs communs : les récepteurs des androgènes [2]. Ces récepteurs sont présents à l'intérieur de la cellule et

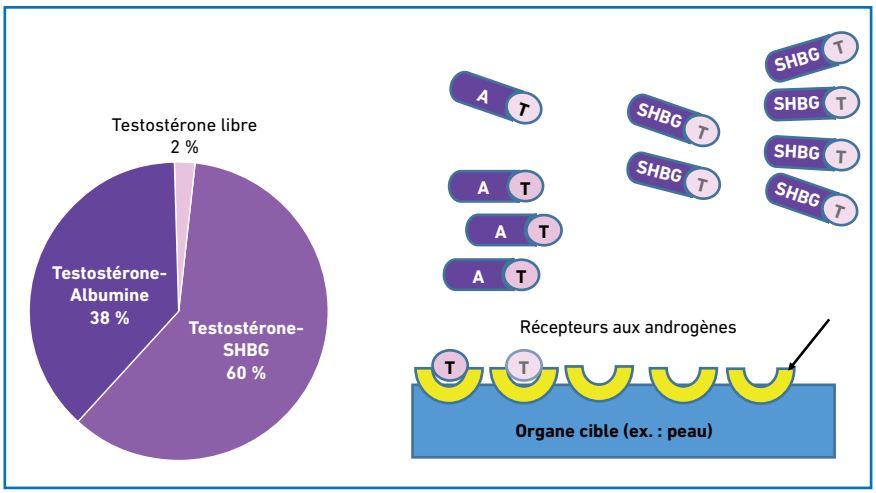


Fig. 1 : Transport et biodisponibilité de la testostérone. La testostérone est transportée dans le sang à 98 % sous forme liée à l'albumine (A) et à la SHBG.

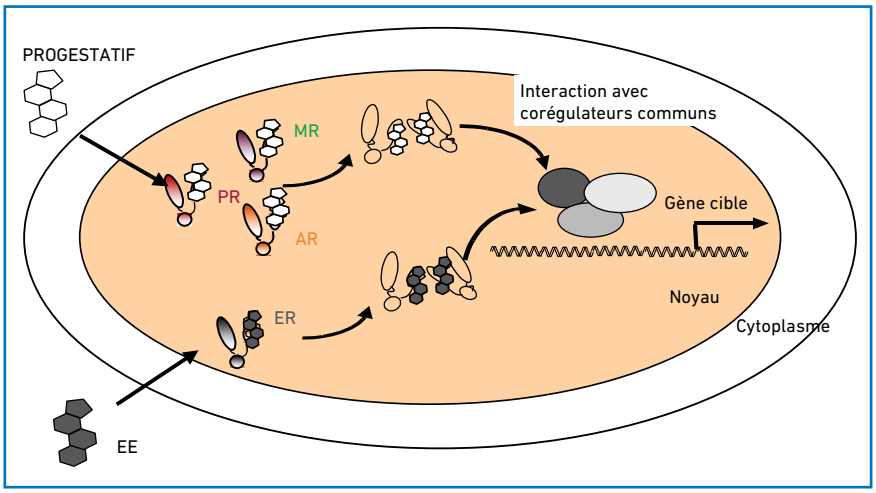


Fig. 2 : Mécanisme moléculaire d'action des androgènes et progestatifs. AR : récepteur des androgènes ; PR : récepteur de la progestérone (et des progestatifs) ; MR : récepteur minéralocorticoïde ; ER : récepteur de l'estradiol (et de l'éthinylestradiol), EE : éthinylestradiol.

agissent directement dans le noyau sur l'ADN dont ils modulent la transcription (***fig. 2***) [6]. Leur structure et leur mécanisme d'action sont communs aux membres de la famille des récepteurs des stéroïdes, parmi lesquels on retrouve les récepteurs des progestatifs et des estrogènes, qui composent notamment les contraceptifs estroprogestatifs (***fig. 2***).

Les progestatifs peuvent agir sur leur propre récepteur mais également sur celui des androgènes. Les progestatifs anti-minéralocorticoïdes (drospirénone par exemple) peuvent interagir également avec le récepteur minéralocorticoïde. Ainsi, en fonction de la structure de chaque progestatif, celui-ci sera capable d'activer ou d'inactiver le récepteur des androgènes et donc d'avoir des effets androgéniques ou anti-androgéniques.

Les récepteurs des androgènes sont présents de façon diffuse dans l'organisme. Dans la peau, ils sont présents au niveau de la structure pilosébacée (follicule pileux et glande sébacée), ce qui explique leur rôle dans l'acné. Ils stimulent la pousse du poil et la production de sébum [7].

Contraceptifs estroprogestatifs et activité androgénique

Les estroprogestatifs sont des associations utilisées et autorisées en contraception pour la plupart, et pour certaines d'entre elles dans le traitement de l'hyperandrogénie ou de l'acné (***tableau I***). Elles comportent un progestatif responsable en premier lieu de l'effet contraceptif par blocage hypothalamique de l'axe gonadotrope (effet antigonadotrope)[8], ce qui entraîne l'anovulation et la diminution considérable de la production hormonale ovarienne. Un estrogène leur est associé pour améliorer la tolérance générale et gynécologique de ce blocage. Ces associations sont administrées par voie orale (dans la majorité des cas), transdermique ou vaginale.

L'estrogène associé au progestatif est soit l'éthinylestradiol (le plus souvent), car sa puissance pharmacologique est 100 fois supérieure à celle de l'estradiol, soit le valérate d'estradiol, ou bien encore l'estradiol.

Les associations estroprogestatives ont un impact sur la synthèse hépatique de la SHBG qu'elles augmentent globalement, ce qui entraîne une diminution de la fraction circulante libre (et donc biologiquement active) de la testostérone. Cette augmentation de la SHBG contribue à l'effet anti-androgénique des estroprogestatifs. En parallèle, l'effet antigonadotrope des estroprogestatifs induit une diminution de l'activité ovarienne, résultant également en une baisse de la production de testostérone.

Les estrogènes endogènes ont un rôle mal connu dans l'acné [2] ; ils seraient plutôt protecteurs, comme en attestent les taux d'estradiol bas chez les femmes méno-

DCI	Voie d'administration	Effet anti-androgénique du progestatif	AMM : hyperandrogénie/acné	Remboursement
1re génération : Norethistérone+EE	Orale	-	0	+
2e génération : Lévonorgestrel+EE Norgestrel+EE	Orale	-	0	+
3e génération : Désogestrel+EE Gestodène+EE	Orale	-		0
Norgestimate+EE	Orale	+	+	0
Autres associations : Chlormadinone +EE Drospirénone+EE	Orale	+	0	0
Diénogest + EE	Orale	+	+	0
Diénogest+E2V	Orale	+	0	0
Acétate de cyprotérone+EE	Orale	+	+	0
Acétate de nomégestrol +E2	Orale	-	0	0
Norelgestromine+ EE	Transdermique	NA	0	0
Étonogestrel +EE	Vaginale	NA	0	0
EE : éthinylestradiol ; **E2V :** valérate d'estradiol ; **E2 :** estradiol				

Tableau I : Associations estroprogestatives et acné.

pausées atteintes d'acné, alors que leurs taux d'androgènes sont normaux. Ils réduiraient donc la production de sébum localement. L'éthinylestradiol contribue également à l'effet antigonadotrope par action hypophysaire et ainsi à la diminution des androgènes circulants.

Les différents progestatifs utilisés dans ces associations ont, en revanche, des effets soit androgéniques soit anti-androgéniques. On décrit, par ordre de développement clinique, les progestatifs structurellement dérivés de la testostérone de première génération (actuellement inusités), de deuxième (norgestrel, lévonorgestrel) et de troisième génération (désogestrel, gestodène, norgestimate, diénogest) et des progestatifs structurellement dérivés de la progestérone (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone) ou de la spironolactone anti-minéralocorticoïde (drospirénone) (***fig. 3***, ***tableau I***).

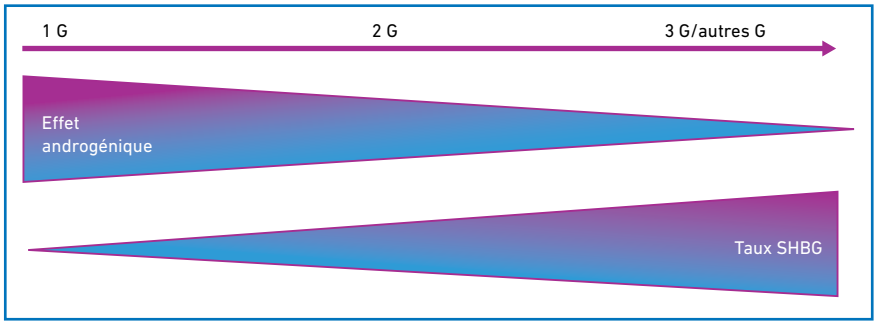


Fig. 3 : Évolution des effets androgéniques des estroprogestatifs au cours de leur développement clinique.

L'évaluation des effets d'un progestatif est complexe. Elle peut se baser sur les données d'interaction avec les récepteurs stéroïdiens *in vitro* (affinité de liaison et effet agoniste ou antagoniste) ou sur des modèles animaux (effets sur l'endomètre et blocage de l'ovulation pour les effets progestatifs et effets sur la prostate pour les effets androgéniques). L'activité androgénique des différents progestatifs est globalement décroissante au fil des générations (***fig. 3***, ***tableau I***), ce qui a correspondu historiquement à la recherche d'une meilleure innocuité métabolique. L'acétate de cyprotérone, la drospirénone, le diénogest et l'acétate de chlormadinone ont des effets anti-androgéniques *in vitro* (***tableaux I et II***) [9]. Enfin, les progestatifs ont globalement un effet inhibiteur de la 5α-réductase qui transforme dans la peau la testostérone en DHT plus active [10].

	Progestogène	Anti-gonadotrope	Anti-estrogène	Estrogène	Androgène	Anti-androgène	Gluco-corticoïde	Anti-minéralo-corticoïde	Pro-coagulante
Progestérone	+	+	+	-	-	±	+	+	-
Dydrogestérone	+	-	+	-	-	±	-	±	-
Médrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-	
Dérivés de la 17α-hydroxyprogestérone									
Chlormadinone acétate	+	+	+	-	-	+	+	-	-
Acétate de cyprotérone	+	+	+	-	-	++	+	-	-
Acétate de mégestrol	+	+	+	-	±	+	+	-	+
Acétate de médroxyprogestérone	+	+	+	-	±	-	+	-	
Dérivés de la 19-nor-progestérone									
Acétate de nomégestrol	+	+	+	-	-	±	-	-	-
Promégestone	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Trimégestone	+	+	+	-	-	±	-	±	-
Dérivés de la 19-nor-testostérone									
Noréthistérone	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Lynestrénol	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Noréthynodrel	±	+	+	+	+	-	-	-	-
Lévonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Désogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Gestodène	+	+	+	-	+	-	+	+	-
Diénogest	+	+	±	±	-	+	-	-	-
Dérivé de spironolactone									
Drospirénone	+	+	+	-	-	+	-	+	-

Tableau II : Activités biologiques des progestatifs [10].

L'évaluation préclinique des effets des progestatifs chez la femme est rendue complexe par le fait que ces molécules sont le plus souvent associées à de l'éthinylestradiol, à doses variables. C'est donc un effet résultant qui seras évalué sur des marqueurs biologiques comme le taux de SHBG (***fig. 3***). Les données cliniques permettent de mieux approcher l'impact des différents progestatifs sur l'acné.

Conclusion

Les androgènes peuvent être associés au développement ou à l'aggravation de l'acné, dans certaines de ses formes cliniques ou en cas d'hyperandrogénie biologique.

L'utilisation des estroprogestatifs repose sur leur action pharmacologique, dont les cibles sont impliquées dans la physiopathologie de l'acné. Cette utilisation repose toutefois sur une décision éclairée et partagée avec la patiente, en raison de la balance bénéfice/risque. Le bénéfice contraceptif est bien sûr au premier plan de cette décision.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K *et al.* Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1497-1506.
2. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*, 2008; 27:188-196.
3. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V *et al.* French Endocrine Society. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* (Paris), 2010;71:2-7.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004;19:41-47.
5. Labrie F, Martel C, Bélanger A *et al.* Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017:168:9-18.
6. Lai JJ, Chang P, Lai KP *et al.* The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res*, 2012;304:499-510.
7. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*, 1999;135:1041-1045
8. Chabbert-Buffet N, Gerris J, Jamin C *et al.* Toward a new concept of "natural balance" in oral estroprogestin contraception. *Gynecol Endocrinol*, 2013;29:891-896.
9. Regidor PA, Schindler AE. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget*, 2017;8:83334-83342.
10. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P *et al.* Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*, 1991;78:103-107.

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène ⊕ dienogest

DOUBLE INDICATION(1)

LABORATOIRES BAILLEUL :
PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

• Contraception orale.
• Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).(1)

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé.

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991.

AP 2018-09-02 18/10/64091062/PM/001

VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES