

I Revues générales

Isotrétinoïne ou spironolactone dans l'acné de la femme adulte : comment choisir ?

RÉSUMÉ : L'acné de la femme adulte est fréquente. Elle constitue un challenge thérapeutique quotidien dans les consultations du dermatologue. Elle se caractérise par son évolution prolongée ainsi que par un risque de récurrence important, après une antibiothérapie orale en particulier, ce qui conduit souvent à prolonger et à répéter ce type de traitement.

La sévérité de cette acné et son retentissement sur la qualité de vie conduisent en conséquence à envisager chez ces patientes un traitement par isotrétinoïne ou par spironolactone. Le choix entre ces deux molécules sera discuté à la lumière des données actuelles de la littérature.



S. LY
Cabinet de Dermatologie, GRADIGNAN.

L'acné de la femme adulte, un challenge thérapeutique quotidien

L'acné de la femme adulte (AFA) constitue un challenge quotidien dans nos consultations, et ce pour de multiples raisons :

>>> C'est une acné très fréquente, dont la prévalence, variant selon les études de 14 à 56 % des cas, est en progression [1]. Dans une étude concernant 3 305 femmes âgées de 25 à 40 ans, 41 % d'entre elles déclaraient présenter de l'acné [2]. Une seconde étude confirme la fréquence élevée de l'acné après 21 ans (25 % des cas), avec un pic de fréquence de 45 % entre 21 et 30 ans [3].

>>> Il s'agit le plus souvent d'une acné d'évolution continue (80 % des cas), débutant à l'adolescence et se prolongeant à l'âge adulte [4], et persistante (50 % des cas), sans réelle phase de rémission [5].

>>> L'atteinte du visage, prédominante, revêt deux formes cliniques principales.

Le "profil adulte en U" (*fig. 1*) considéré comme spécifique, touchant les faces latérales des joues, les mandibules, le menton, la région péribuccale et parfois les faces latérales du cou, caractérisé typiquement par des nodules de petite taille, peu nombreux mais profonds et persistants et/ou des microkystes, serait toutefois relativement rare tandis que le "profil adolescent en T", touchant entre autres le front et le nez avec des lésions papulo-pustuleuses et comédoniennes, serait de loin le plus fréquent [5]. Dans tous les cas, l'atteinte du tronc ne doit pas être négligée car elle est présente dans près de la moitié des cas [5]. Si la pré-



Fig. 1 : Acné de la femme adulte : profil en "U".

I Revues générales

sence de véritables signes d'hyperandrogénie est rare (10 %), une hyperséborrhée est associée dans plus de 70 % des cas [5].

>>> Si l'intensité de l'AFA a majoritairement été évaluée comme légère à modérée, ce résultat doit être mis en balance avec la présence de cicatrices dans près de 60 % des cas (**fig. 2**) et d'une pigmentation post-inflammatoire dans 50 % à 70 % des cas (**fig. 3**) [5, 6]. Le fardeau de l'AFA, son retentissement psychologique sur la qualité de vie ont été évalués *via* une enquête par internet chez 208 femmes : 82 % d'entre elles se déclaraient gênées par la localisation faciale de leur acné, et en particulier par les pustules, les papules et les marques pigmentées.



Fig. 2 : Acné de la femme adulte : cicatrices en pic à glace.



Fig. 3 : Acné de la femme adulte : hyperpigmentation post-inflammatoire.

Une perte de confiance en soi, un sentiment de frustration et d'embarras liés à l'acné étaient rapportés par 75 % d'entre elles conduisant à la mise en place de stratégies d'adaptation parmi lesquelles les plus fréquentes étaient le maquillage, indispensable pour la confiance en son apparence et en son attractivité dans 30 % des cas, et la manipulation des lésions ("éclatement des pustules"). L'impact négatif de l'AFA sur la qualité de vie et la productivité au travail était objectivé par différents scores ainsi que son retentissement psychologique [6].

>>> L'AFA se caractérise enfin par son caractère désespérément récidivant. Il a été ainsi montré chez 200 patientes acnéiques âgées de plus de 25 ans que 82 % d'entre elles rechutaient après de multiples cures d'antibiotiques et 32 % après une ou plus d'une cure d'isotrétinoïne orale [7].

Ainsi, l'AFA constitue-t-elle une maladie inflammatoire chronique fréquente, d'évolution prolongée, nécessitant d'être traitée au long cours. La nécessité de limiter, en durée et en fréquence, les cures d'antibiotiques en raison du risque d'antibiorésistance et d'induction d'une dysbiose ainsi que les obligations réglementaires successives ayant concerné, d'une part, la modification de prescription des contraceptifs oraux combinés (COC) [8], résultant chez certaines patientes en une aggravation significative de l'acné [9] et, d'autre part, celle de l'acétate de cyprotérone [10] ont contribué à complexifier la prise en charge de l'AFA.

Chez certaines patientes peut alors se poser légitimement la question d'un traitement par isotrétinoïne ou spironolactone. D'un point de vue strictement réglementaire, la prescription de la spironolactone dans l'acné est hors AMM. Celle de l'isotrétinoïne est possible dans le respect des règles de prescription habituelles chez la femme en âge de procréer, qui viennent très récemment d'être renforcées [11]. Si l'on souhaite toutefois

rester dans le cadre de l'AMM de l'isotrétinoïne, la posologie et surtout la durée relativement courte du traitement ne sont pas toujours adaptées à la prise en charge nécessairement prolongée de l'AFA.

Dans ce contexte, quelles sont les données de la littérature ?

1. Concernant l'isotrétinoïne

>>> À dose conventionnelle (0,5 mg/kg/j pendant 6 mois), l'isotrétinoïne permettait d'obtenir chez 32 patientes âgées de plus de 20 ans une rémission complète de l'acné dans 43 % des cas, plus fréquemment sur le tronc (78 % des cas) que sur le visage (59 % des cas) [12]. La tolérance était bonne et certains facteurs étaient associés à une réponse favorable au traitement : un indice de masse corporelle (IMC) bas, une alimentation pauvre en glucides, l'absence de tabagisme, de début précoce de l'acné et d'atteinte du cou [12].

>>> Les faibles doses sont intéressantes afin de limiter la survenue des effets indésirables et les poussées initiales (*flare-up*) particulièrement redoutées dans notre expérience par les patientes. Une étude randomisée contrôlée, en double aveugle, a comparé l'isotrétinoïne (5 mg/jour) au placebo chez 58 patients adultes dont 51 étaient des femmes présentant une acné légère à modérée. Dès la 4^e semaine, il existait une amélioration significative de l'acné, du DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) et de l'auto-évaluation dans le groupe traité *versus* le groupe placebo qui se poursuivait jusqu'à la 32^e semaine, la majorité des patients étant alors en rémission complète. La mise sous isotrétinoïne du groupe placebo, en ouvert à la semaine 16, permettait d'obtenir les mêmes résultats qui se maintenaient chez tous 10 semaines après l'arrêt du traitement [13]. La tolérance était excellente, les effets indésirables se résumant à une chéilite transitoire. Cet excellent résultat a toutefois été nuancé 3 ans plus tard par la même équipe [14]. En effet, les

auteurs ont pu évaluer 75 % des patients traités initialement, dont 88 % étaient des femmes, après 30 à 36 mois de suivi. Si 40 % des patients avaient maintenu leur rémission, une récurrence de l'acné, légère, était notée dans 60 % des cas. Près de la moitié de ces patients a souhaité reprendre l'isotrétinoïne, qui s'est révélée de nouveau efficace.

Au total, l'isotrétinoïne est une option thérapeutique de l'AFA, à dose conventionnelle ou à faible dose, avec cependant dans ce cas un risque important de récurrence. Quelle que soit la dose prescrite, le suivi biologique ainsi que le programme de prévention des grossesses restent bien sûr obligatoires.

2. Concernant la spironolactone

>>> Il s'agit d'un diurétique épargneur de potassium (antagoniste de l'aldostérone) utilisé dans le traitement de l'acné depuis plus de 30 ans en raison de ses propriétés antiandrogéniques (antagoniste des récepteurs à la 5 α -réductase des glandes sébacées, inhibiteur de la production de LH [*lutéinizing hormone*]) [15, 16]. Non citée dans les recommandations françaises [17], la spironolactone est proposée en 2^e intention pour les acnés modérées et sévères féminines dans les recommandations américaines [18] et est considérée comme "utile chez certaines patientes" par un panel d'experts [19]. Les prescriptions de spironolactone ont progressé de près de 400 % aux États-Unis ces 10 dernières années au détriment, selon les auteurs, de celles au long cours des antibiotiques [20].

>>> L'évaluation de la spironolactone dans l'acné repose principalement sur plusieurs larges séries observationnelles rétrospectives toutes en faveur de son efficacité [15]. Deux nouvelles études, rétrospectives et monocentriques, corroborent ces résultats [21, 22] :

- La première a concerné 395 femmes suivies à la Mayo Clinic de 2007 à 2017, âgées de 32 ans en moyenne, présentant majoritairement une acné du bas du visage (85 %), papulo-pustuleuse sévère, avec une exacerbation prémenstruelle (46 %) et résistante à différents traitements oraux (antibiotiques, contraceptif oral combiné, isotrétinoïne) [21]. Les patientes recevaient de la spironolactone seule dans 83 % des cas, à la posologie moyenne de 100 mg/j (25 à 200 mg/j), pendant 13 mois en moyenne (3-132 mois). Une amélioration globale était notée dans 91 % des cas ; une réponse complète (> 90 % d'amélioration) était notée dans 66 % des cas quelle que soit la sévérité de l'acné, et une réponse partielle (> 50 % d'amélioration) dans 19 % des cas. Le délai moyen d'obtention d'une réponse thérapeutique était de 3 mois, celui d'une réponse maximale de 5 mois.

ritairement une acné du bas du visage (85 %), papulo-pustuleuse sévère, avec une exacerbation prémenstruelle (46 %) et résistante à différents traitements oraux (antibiotiques, contraceptif oral combiné, isotrétinoïne) [21]. Les patientes recevaient de la spironolactone seule dans 83 % des cas, à la posologie moyenne de 100 mg/j (25 à 200 mg/j), pendant 13 mois en moyenne (3-132 mois). Une amélioration globale était notée dans 91 % des cas ; une réponse complète (> 90 % d'amélioration) était notée dans 66 % des cas quelle que soit la sévérité de l'acné, et une réponse partielle (> 50 % d'amélioration) dans 19 % des cas. Le délai moyen d'obtention d'une réponse thérapeutique était de 3 mois, celui d'une réponse maximale de 5 mois.

- L'intérêt principal de la seconde étude était l'évaluation à long terme de l'efficacité de la spironolactone [22]. Elle portait sur 403 patientes âgées de 26 ans en moyenne, dont la majorité avait préalablement été traitée par rétinoïde topique (92 %) et antibiothérapie orale (63 %), et pour certaines par isotrétinoïne (17 %). La proportion des patientes obtenant une rémission complète augmentait progressivement au fil des mois (20 % à 6 mois, 40 % à 9 mois, > 50 % à 1 an) jusqu'à atteindre 92 % des cas en 24 mois ou plus. La posologie initiale la plus fréquemment prescrite était de 100 mg/j (85 %). La spironolactone était poursuivie en moyenne largement au-delà d'une année (470 jours) et le motif principal d'arrêt du traitement était la disparition de l'acné (44 %).

>>> La tolérance de la spironolactone est habituellement bonne, des effets indésirables (vertiges, irrégularités menstruelles, métorragies ou asthénie) étant notés dans 10 % et 23 % des cas dans les deux études précédemment citées [21, 22], ayant motivé l'arrêt du traitement dans 6 % des cas dans la série de la Mayo Clinic [21]. Parmi les effets indésirables possibles :

- Une irrégularité menstruelle survient dans 15 à 30 % des cas et elle pourrait

être dose-dépendante, plus fréquente à 200 mg/j par rapport aux doses inférieures [15]. L'association à un COC ou à un dispositif intra-utérin hormonal permet de minimiser cet effet [22].

- L'hyperkaliémie est exceptionnelle chez les patientes de moins de 45 ans, non hypertendues et indemnes d'affection cardiaque ou rénale, ou traitées par un COC comportant de la drospirénone, malgré une légère activité anti-minéralocorticoïde de ce progestatif [15, 23, 24]. Ces patientes ne nécessitent pas de suivi biologique ; à partir de 40 ans, ou 45 ans pour certaines, la surveillance régulière de la kaliémie est indiquée [24, 25]. La prescription de spironolactone est à éviter voire contre-indiquée en cas de risque d'hyperkaliémie : insuffisance rénale, prise d'un médicament potentiellement hyperkaliémiant (ex : triméthoprime/sulfaméthoxazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion).

- La grossesse est une contre-indication en raison du risque de féminisation du fœtus mâle.

- Le risque carcinogène de la spironolactone, objet d'une "black box" aux États-Unis, n'a pas été confirmé dans plusieurs études de cohorte (> 30 millions de sujets/année) [15]. Deux études récentes n'ont pas mis en évidence d'association avec la survenue ou la récurrence d'un cancer du sein [26, 27].

Au total, la spironolactone semble un traitement efficace, bien toléré et de plus en plus prescrit dans l'AFA. La posologie initiale la plus souvent prescrite est de 100 mg/j, à maintenir si possible de 3 à 6 mois, délai minimal nécessaire pour l'obtention d'une réponse clinique. Cette dose est à diminuer progressivement en cas d'effets indésirables [22].

■ Alors, comment choisir ?

Dans le cas d'une AFA sévère, que ce soit par son grade, évalué préférentiellement selon l'échelle AFAST (*Adult*

I Revues générales

POINTS FORTS

- L'acné de la femme adulte est fréquente.
- Son évolution prolongée, son caractère récidivant après antibiothérapie orale et son retentissement sur la qualité de vie des patientes en définissent, entre autres, la sévérité.
- L'isotrétinoïne, à dose conventionnelle ou à faible dose, est un traitement efficace de l'acné de la femme adulte mais parfois seulement de façon suspensive.
- La spironolactone, de par ses propriétés antiandrogéniques, est prescrite dans l'acné de la femme adulte depuis plus de 30 ans, mais cette prescription reste hors AMM.
- L'efficacité et la bonne tolérance de la spironolactone, à la posologie de 100 mg/j et sur une durée minimale de 3 à 6 mois, est attestée par des études rétrospectives, dans l'attente des données à venir d'études prospectives en cours.

Female Acne Scoring Tool) [28], par sa résistance à l'antibiothérapie orale (cyclines) ou par son retentissement sur la qualité de vie, il paraît licite de proposer à la patiente sous contraception efficace une première cure d'isotrétinoïne, à la posologie de 0,5 mg/kg/j jusqu'à une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg, dans le respect des règles de prescription.

En cas de récurrence à la suite de cette première cure, une seconde cure d'isotrétinoïne selon les mêmes modalités est bien sûr possible ou, pour une meilleure tolérance, à plus faible dose. Cependant, dans notre expérience, il n'est pas rare de se heurter à la réticence des patientes en raison des effets indésirables de ce traitement, des contraintes liées à son suivi biologique et de la récurrence des lésions malgré une ou plusieurs cures bien conduites. Un traitement par spironolactone peut alors être envisagé, la patiente étant clairement informée du caractère hors AMM de cette prescription. Son intérêt dans l'AFA, en termes d'efficacité et de tolérance, reposant actuellement sur l'expérience clinique et les résultats d'études rétrospectives, est dans l'attente d'être confirmé de

façon robuste par les données à venir de deux études prospectives randomisées, contrôlées et en double aveugle : l'étude FASCE (comparaison spironolactone *versus* doxycycline) [29] et l'étude SAFA (comparaison spironolactone *versus* placebo en complément du traitement standard) [30].

BIBLIOGRAPHIE

1. DRÉNO B. Treatment of adult female acne: a new challenge *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29 Suppl 5:14-19.
2. POLI F, DRÉNO B, VERSCHOORE M. An epidemiological study of acne in female adults: result of a 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 a life span. *J Womens Health*, 2012;21:223-230.
4. PRENEAU S, DRÉNO B. Female acne- A different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:277-282.
5. 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*, 2015;29: 1096-1106.
6. Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR *et al*. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:22-30.
7. GOULDEN V, CLARK SM, CUNLIFFE WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*, 1997;136:66-70.
8. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/sante-sexuelle-et-reproductive/article/pilules-de-3e-et-4e-generations-contraceptifs-oraux-combines>
9. LECLERC-MERCIER S, BUISSON V, DRENO B. New regulations for oral contraceptive prescription in France in 2013: what is the impact on adult female acne? *Eur J Dermatol*, 2016;26:345-349.
10. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/restrictions-de-lutlisation-de-lacetate-de-cyproterone-liees-au-risque-de-meningiome>
11. <https://ansm.sante.fr/traitement-de-lacne-severe-premieres-recommandations-pour-ameliorer-la-securite-dutilisation-de-lisotretinoine>
12. PRENEAU S, DESSINIOTI C, NGUYEN JM *et al*. Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. *Eur J Dermatol*, 2013;23:478-486.
13. RADEMAKER M, WISHART JM, BIRCHALL NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris--a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:747-754.
14. RADEMAKER M, WISHART J, BIRCHALL N. Long term remission of persistent adult acne following very low-dose (5 mg/day) isotretinoin Australas. *J Dermatol*, 2017;58:69.
15. BARBIERI JS, SPACCARELLI N, MARGOLIS DJ *et al*. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:538-549.
16. HAN JJ, FALETSKY A, BARBIERI JS *et al*. New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: A narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021;11:79-91.
17. LE CLEACH L, LEBRUN-VIGNES B, BACHELOT A *et al*. Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group French Acne Guidelines Working Group and Centre of Evidence of Dermatology. *Br J Dermatol*, 2017;177:908-913.
18. ZAENGLIN AL, PATHY AL, SCHLOSSER BJ *et al*. Guidelines of care for the man-

- agement of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:945-973.e33.
19. THIBOUTOT DM, DRÉNO B, ABANMI A *et al*. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1.
 20. THIBOUTOT D, DRÉNO B, SANDERS V *et al*. Changes in the management of acne: 2009-2019. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:1268-1269.
 21. ROBERTS EE, NOWSHEEN S, DAVIS MDP *et al*. Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007-2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2106-2110.
 22. GARG V, CHOI JK, JAMES WD, BARBIERI JS. Long-term use of spironolactone for acne in women: A case series of 403 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84: 1348-1355.
 23. PLOVANICH M, WENG QY, MOSTAGHIMI A. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne. *JAMA Dermatol*, 2015;151:941-944.
 24. WANG Y, LIPNER SR. Retrospective analysis of adverse events with spironolactone in females reported to the United States Food and Drug Administration. *Int J Womens Dermatol*, 2020;6:272-276.
 25. BARKER RA, WILCOX C, LAYTON AM. Oral Spironolactone for acne vulgaris in adult females: An update of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:303-305.
 26. SABATIER P, AMAR J, MONTASTRUC F *et al*. Breast cancer and spironolactone: an observational postmarketing study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019;75:1593-1598.
 27. WEI C, BOVONRATWET P, GU A *et al*. Spironolactone use does not increase the risk of female breast cancer recurrence: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1021-1027.
 28. 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.
 29. POINAS A, LEMOIGNE M, LE NAOUR S *et al*. FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*, 2020;21:571.
 30. Spironolactone for Adult Female Acne: A pragmatic multicentre double-blind randomised superiority trial to investigate the clinical and cost-effectiveness of spironolactone for moderate or severe persistent acne in women <https://www.southampton.ac.uk/ctu/trialportfolio/listoftrials/safa.page>

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