

## I Revues générales

# SOPK et acné

**RÉSUMÉ :** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) possède une prévalence élevée dans la population générale (5 à 10 % des femmes en âge de procréer). Les impacts multiples de cette pathologie, incluant troubles du cycle et infertilité, hyperandrogénie et conséquences psychologiques, troubles métaboliques et risque cardiovasculaire, font de sa prise en charge un enjeu de santé publique.

L'hyperandrogénie, à la base de la physiologie de ce syndrome, fait partie des critères diagnostiques du SOPK. Parmi les signes cliniques témoignant de cette production excessive d'androgènes ovariens se trouve l'acné. Sa prise en charge, dont les modalités ont évolué de façon importante au cours des 10 dernières années, doit être multidisciplinaire, incluant un versant dermatologique, endocrinien mais également gynécologique, notamment en cas de besoin contraceptif.



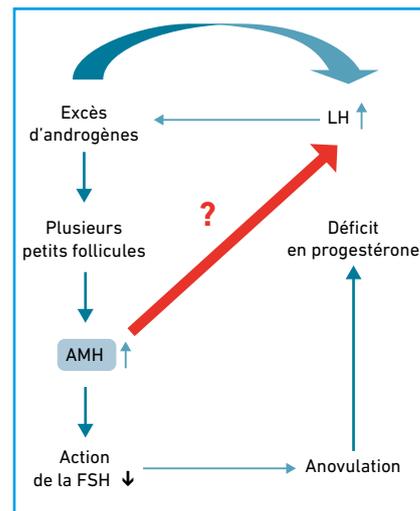
**D. BALÈS, N. CHABBERT-BUFFET**  
Service de Gynécologie-obstétrique  
et Médecine de la reproduction,  
Hôpital Tenon, PARIS.

### ■ Rappels sur le SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), première cause de dysovulation et d'hyperandrogénie chez la femme en âge de procréer, touche 5 à 10 % des femmes en fonction du bassin de population étudié [1].

La physiopathologie de ce syndrome est complexe, multifactorielle et reste à ce jour partiellement comprise. Une des premières hypothèses serait la dérégulation intrinsèque des cellules de la thèque sous l'influence de facteurs hormonaux comme la LH et l'insuline, à l'origine d'une hyperandrogénie primitivement ovarienne. La seconde hypothèse serait le dysfonctionnement des cellules de la granulosa, entraînant un certain niveau de résistance à la FSH avec pour conséquences des troubles de la folliculogénèse (croissance folliculaire excessive et "follicular arrest") (fig. 1) [2-3].

Le SOPK est défini par le consensus de Rotterdam (2003). Pour poser le diagnostic, il est nécessaire de présenter au moins 2 des 3 critères suivants : oligo-anovulation (cycles longs > 35-45 jours, spanioménorrhée ou aménorrhée), signes



**Fig. 1 :** Physiopathologie du SOPK. D'après Homburg & Crawford (*Human Reprod*, 2014).

d'hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné et/ou alopecie androgénique) et/ou biologique (testostérone totale et/ou libre augmentée), ovaires polykystiques échographiques (≥ 20 follicules antraux/ovaires et/ou au moins un des deux ovaires ayant un volume ≥ 10 mL) [1-4]. Cette définition est toujours évolutive, notamment du fait de l'amélioration des échographes, avec une discussion sur la valeur seuil des follicules.

Avant de poser le diagnostic de SOPK, il est nécessaire d'éliminer systématiquement certaines pathologies dont les manifestations cliniques comme l'irrégularité des cycles et l'hyperandrogénie peuvent être communes à celles retrouvées dans le SOPK. Parmi elles se trouvent l'hyperprolactinémie et l'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme partielle. D'autres pathologies sont également à considérer selon les points d'appels cliniques (syndrome de Cushing, tumeurs surrénaliennes ou ovariennes sécrétant des androgènes) [1-4].

L'infertilité (dont la prévalence augmente dans la population SOPK du fait de l'oligo-anovulation) et les traitements qui en découlent représentent un des enjeux majeurs de la prise en charge du SOPK.

Outre l'infertilité, il est primordial de dépister et traiter les complications métaboliques du SOPK telles que le surpoids ou l'obésité, l'intolérance au glucose ou le diabète de type 2, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance [1-4].

Le bilan initial du SOPK doit être exhaustif. Il comprend en outre :

- un interrogatoire détaillé ;
- un examen clinique avec mesure de la tension artérielle, du poids et du tour de taille, évaluation de l'acné et de la pilosité, recherche d'éléments en faveur d'un syndrome de Cushing (bosse de bison, vergetures pourpres, amyotrophie des membres) ou d'une insulinorésistance (*Acanthosis nigricans*) ;
- un bilan hormonal en début de cycle avec dosage de FSH, LH, estradiol, prolactine, TSH, androgènes ovariens et surrénaliens ;
- un bilan glucido-lipidique ;
- une échographie pelvienne en début de cycle (avec comptes des follicules antraux ± mesure du volume ovarien) [1-4].

### ■ Acné androgénique

Les androgènes sont des hormones stéroïdes produites chez la femme par les ovaires (jusqu'à la ménopause seulement) et par les surrénales. Leur synthèse dérive d'une cascade enzymatique com-

plexe à partir d'un précurseur commun : le cholestérol (**fig. 2**).

Une fois synthétisés, les androgènes vont majoritairement se lier à des molécules porteuses comme l'albumine et la SHBG (pour *Sex Hormone Binding Globulin*). Les formes libres, seules formes actives, vont passer par voie systémique et rejoindre leurs tissus cibles (peau, muscle).

Le tissu cible, et particulièrement le follicule pilosébacé, est un véritable organe endocrine puisqu'il transforme localement les androgènes venant de la circulation. En effet, les différents stéroïdes (DHEA et son sulfate SDHEA, delta 4 androsténone [Δ4A]) sont transformés en testostérone (T) qui subit elle-même l'action de la 5-α réductase (5α-R), conduisant à la dihydrotestostérone (DHT). La DHT se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique (R) et le complexe R-DHT pénètre dans le noyau de la cellule, entraînant une réaction en chaîne. Les ARNm et protéines synthétisés à la fin du processus seront les effecteurs des androgènes (**fig. 3**).

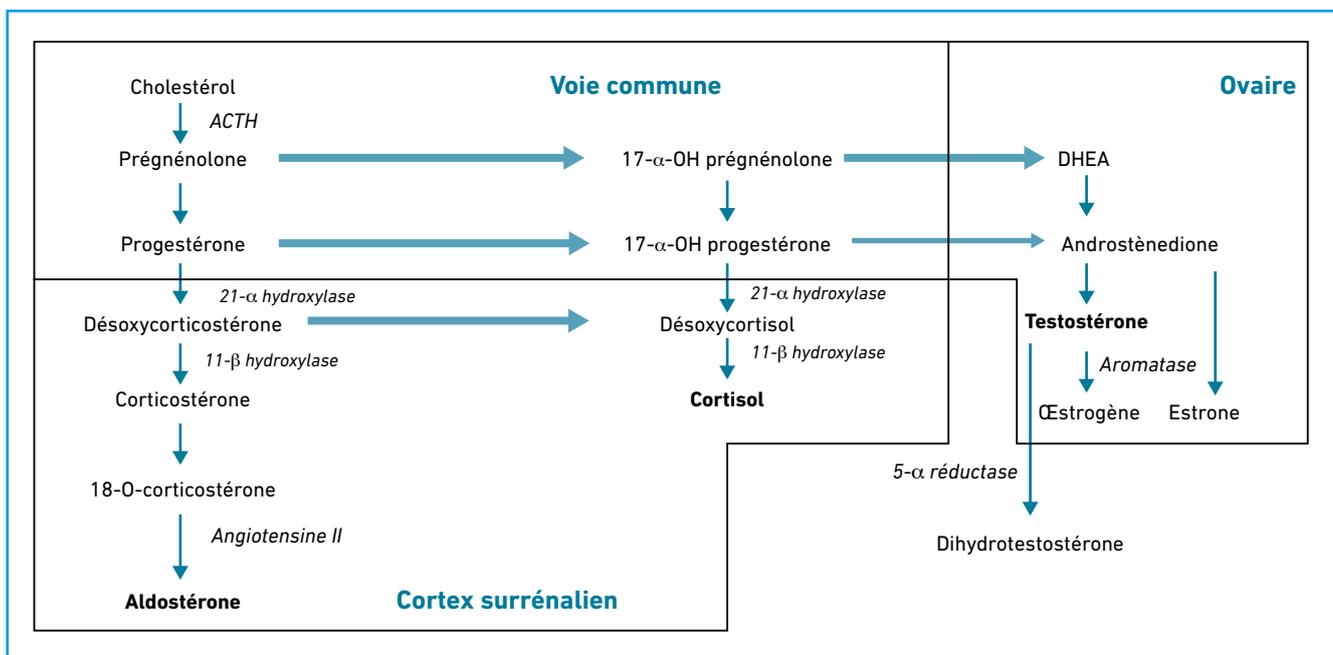
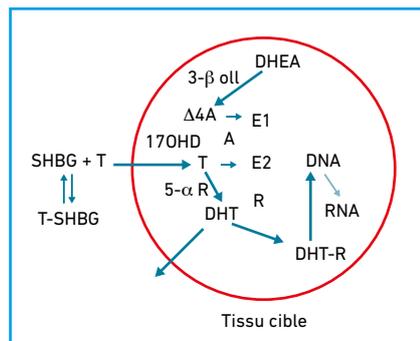


Fig. 2 : Stéroïdogénèse surrénalienne et ovarienne. Adapté du *Williams Text book of Endocrinology*, 11<sup>e</sup> édition.

## Revue générale



**Fig. 3 :** Métabolisme des androgènes au niveau des tissus cibles périphériques. D'après P. Vexiaun (Lettre du gynécologue, 2004).

L'acné est une dermatose multifactorielle très fréquente chez la femme en âge de procréer, qui se manifeste essentiellement au moment de la puberté mais qui peut apparaître plus tardivement ou persister avec l'âge. Parmi les facteurs influençant sa survenue se trouvent les facteurs hormonaux et plus spécialement les androgènes. En cas de production excessive d'androgènes, l'acné peut être amenée à s'aggraver et se chroniciser (même s'il n'existe pas de parallélisme strict entre le taux d'androgènes et la sévérité de l'acné) [5-6].

Dans le cadre du SOPK, l'acné entre dans les critères d'hyperandrogénie clinique seulement si elle touche au moins 2 territoires avec une topographie plutôt masculine (bas du visage et dos généralement), qu'elle est inflammatoire et/ou nodulaire, sévère et/ou persistante [5-6].

L'acné est révélatrice d'un SOPK dans 45 à 84 % des cas, ce qui implique de rechercher systématiquement ce syndrome en cas de consultation pour ce motif. Parallèlement, la prévalence de l'acné chez les femmes atteintes de SOPK avoisine 30 % [5-6].

### Prise en charge de l'acné androgénique

Les recommandations concernant la prise en charge de l'acné sont émises par les Sociétés de dermatologie (fran-

çaise, américaine). L'arsenal thérapeutique est vaste, comprenant une escalade progressive entre les mesures hygiéno-diététiques, les traitements locaux (rétinoïdes, peroxyde de benzoyle) et les traitements par voie orale (cyclines, isotrétinoïne).

En parallèle, il existe une palette de traitements hormonaux pouvant avoir leur place dans le contrôle de l'acné, notamment dans le contexte d'hyperandrogénie [7-8].

### 1. Contraceptions œstroprogestatives

La contraception œstroprogestative (COP) va avoir un impact sur l'hyperandrogénie *via* différents leviers d'action.

Tout d'abord, les œstrogènes synthétiques (éthinyloestradiol ou valérate d'estradiol) vont permettre, lors de leur passage hépatique, une augmentation de la synthèse de SHBG et donc une diminution des androgènes libres.

Les progestatifs, quant à eux, peuvent avoir un effet agoniste ou antagoniste sur le récepteur des androgènes selon leur type. Les progestatifs dits de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération sont les plus antiandrogéniques (**fig. 4**).

Enfin, l'association œstrogènes + progestatifs possède un effet antigonadotrope

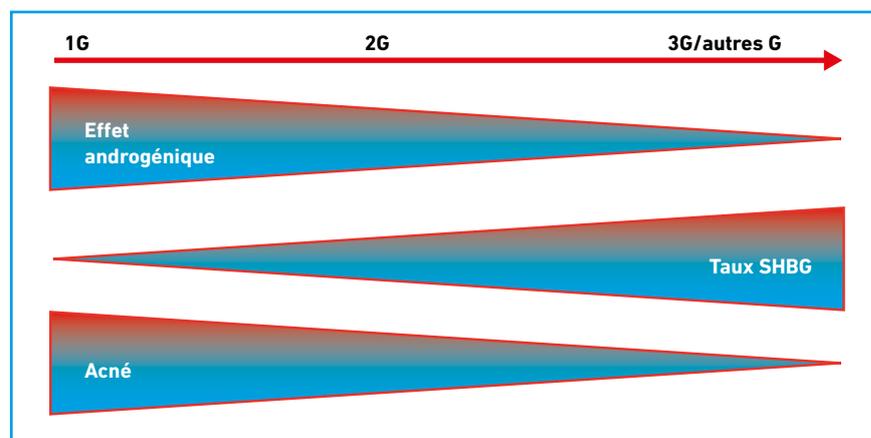
qui permet la diminution de la synthèse des androgènes ovariens (*via* le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire) [9-10].

En pratique, il n'est pas recommandé de prescrire un œstroprogestatif dans l'objectif de traiter l'acné en l'absence de besoin contraceptif. Dans le cas contraire, on privilégiera en 1<sup>re</sup> intention une COP contenant comme progestatif le lévonorgestrel (2<sup>e</sup> génération) et en 2<sup>e</sup> intention une COP contenant comme progestatif le norgestimate (assimilé 2<sup>e</sup> génération) du fait du moindre risque d'accident thromboembolique veineux.

La dose d'éthinyloestradiol (EE) n'a quant à elle pas d'impact sur le contrôle de l'acné (pas de supériorité d'une COP à base de 30 mg d'EE par rapport à une COP à base de 20 mg d'EE) [7-8].

Si l'acné persiste sous contraception et malgré un traitement dermatologique bien conduit en parallèle, d'autres COP peuvent être envisagées, en concertation avec le gynécologue, le dermatologue et la patiente. Parmi elles, l'association éthinyloestradiol 30 mg + diénogest 2 mg peut être proposée.

Enfin, l'association éthinyloestradiol 35 mg + acétate de cyprotérone 2 mg peut également s'envisager en tenant compte des recommandations de



**Fig. 4 :** Effets androgéniques/antiandrogéniques des progestatifs.

## POINTS FORTS

- Le SOPK est une pathologie fréquente chez la femme en âge de procréer dont la physiopathologie n'est pas encore clairement élucidée. Il convient de savoir le dépister et de le prendre en charge dans sa globalité (notamment sur le plan des complications métaboliques).
- L'acné androgénique, qui fait partie des critères diagnostiques du SOPK, a une topographie et un aspect spécifiques : elle touche au moins 2 régions (bas du visage et dos généralement), est inflammatoire et/ou nodulaire, sévère et/ou persistante. L'acné est révélatrice d'un SOPK dans 45 à 84 % des cas selon les études et est présente dans le tableau clinique du SOPK chez 30 % des patientes.
- Du fait de leur impact négatif sur la synthèse/le transport ou l'action des androgènes, certains traitements hormonaux sont intéressants dans la prise en charge de l'acné androgénique. Ils sont utilisés le plus souvent en complément des traitements dermatologiques.
- Parmi les options thérapeutiques, la COP est une arme de choix surtout s'il existe un besoin contraceptif. Il convient d'utiliser en 1<sup>re</sup> intention une COP contenant un progestatif dit de 2<sup>e</sup> génération pour limiter le risque thromboembolique.
- D'autres traitements hormonaux peuvent se discuter en 2<sup>e</sup> intention ou en cas d'impasse thérapeutique.

l'ANSM concernant notamment le risque thromboembolique et celui de méningiome. Cette association, dont la place ne fait pas l'objet d'un consensus, est à proscrire en cas de traitement par isotrétinoïne orale [7-8].

### 2. Pilules progestatives seules

Les pilules progestatives seules (POP) ne sont pas recommandées car elles augmentent le risque de survenue ou d'aggravation d'une acné.

### 3. Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone à la dose de 50 mg est un progestatif puissant ayant une action antiandrogénique et antigonadotrope. Du fait du risque de méningiome induit et des alternatives thérapeutiques disponibles, l'ANSM a proscribed depuis 2019 sa prescription dans le contexte d'acné, même sévère.

### 4. Spironolactone

La spironolactone est une molécule largement utilisée comme diurétique antihypertenseur du fait de ses propriétés antialdostérone. Mais elle possède également des effets antiandrogéniques multiples qui font d'elle un traitement intéressant dans un contexte d'hyperandrogénie. En effet, elle permet principalement l'inhibition de la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone aux récepteurs aux androgènes. Elle entraîne aussi une élévation de la SHBG, une élévation de la clairance de la testostérone et une inhibition de l'activité de la 5- $\alpha$  réductase [11].

Bien que la littérature actuelle soutienne l'utilisation de la spironolactone dans le traitement de l'acné, il n'existe aucune preuve de haute qualité de son efficacité et la pratique clinique repose principalement sur l'opinion d'experts.

Deux essais cliniques randomisés en double aveugle comparant la spironolactone à d'autres tétracyclines et à un placebo (essais cliniques respectivement FASCE et SAFA [*Spironolactone for Adult Female Acne*]) sont en cours [12].

En pratique, ce traitement peut être proposé dans un contexte d'acné androgénique en cas d'absence d'indication, de contre-indication, d'effets indésirables ou d'efficacité insuffisante de la COP (avec échec des traitements dermatologiques bien conduits en parallèle). Il peut être utilisé seul (sous couvert d'une contraception efficace) ou en association à la COP. Il est prescrit à la plus faible dose efficace (50 à 100 mg/j avec augmentation par palier) et hors AMM en France [11-12].

### 5. Metformine

Une méta-analyse de 2016 comparant l'efficacité de la metformine *versus* la COP sur les signes d'hyperandrogénie clinique (acné/hirsutisme) chez l'adolescente n'avait pas retrouvé de différence significative entre les deux traitements [13].

Une autre étude menée en 2020 chez la femme adulte ne permettait pas de conclure à une supériorité de la metformine *versus* COP sur la régression de l'hirsutisme, mais suggérait un impact positif de la combinaison des deux traitements (metformine + COP) *versus* COP seule ou metformine seule [14].

Au final, à l'heure actuelle, ce traitement ne fait pas partie des *guidelines* du traitement de l'acné chez la femme SOPK bien que le nombre d'études bien menées (notamment avec une stratification sur le poids) soit insuffisant pour écarter son efficacité.

### 6. Autres options thérapeutiques

Certains essais ayant étudié l'effet des inhibiteurs de la 5- $\alpha$  réductase (finastéride) ou des antagonistes non stéroïdiens des récepteurs aux androgènes (fluta-

## I Revues générales

mide) suggéraient une efficacité limitée de ces traitements dans la réduction des signes d'hyperandrogénie clinique *versus* la COP [15-16]. Du fait de leur efficacité limitée, de la mauvaise tolérance clinique pour le premier [17] et d'une hépatotoxicité pour le second [18], ces traitements ne sont pas utilisés en pratique courante.

### BIBLIOGRAPHIE

1. AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2016;2:16057.
2. HOMBURG R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2009;24:1548-1555.
3. ROSENFELD RL, EHRMANN DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*, 2016;37:467-520.
4. TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2018;110:364-379.
5. CHUAN SS, CHANG RJ. Polycystic ovary syndrome and acne. *Skin Therapy Lett*, 2010;15:1-4.
6. FRANK G, BIZÓN A, WŁOCH S *et al.* Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018;22:4411-4418.
7. HAUK L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*, 2017;95:740-741.
8. LE CLEACH L, LEBRUN-VIGNES B, BACHELOT A *et al.* Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol*, 2017;177:908-913.
9. MAITRA N, KULIER R, BLOEMENKAMP KWM *et al.* Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(3):CD004861.
10. SCHINDLER AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004; 112:136-141.
11. VARGAS-MORA P, MORGADO-CARRASCO D. Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Baldness, and Hirsutism. *Actas Dermosifiliogr*, 2020; 111:639-649.
12. HAN JJ, FALETSKY A, BARBIERI JS *et al.* New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. *Dermatol Ther*, 2021;11:79-91.
13. AL KHALIFAH RA, FLOREZ ID, DENNIS B *et al.* Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2016;137:e20154089.
14. FRAISON E, KOSTOVA E, MORAN LJ *et al.* Metformin *versus* the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;8:CD005552.
15. CARMINA E, LOBO RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women: Antiandrogens in acne. *Clin Endocrinol*, 2002;57:231-234.
16. ADALATKHAH H, POURFARZI F, SADEGHI-BAZARGANI H. Flutamide *versus* a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2011;4:117-121.
17. HIRSHBURG JM, KELSEY PA, THERRIEN CA *et al.* Adverse Effects and Safety of 5-alpha Reductase Inhibitors (Finasteride, Dutasteride): A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2016; 9:56-62.
18. GIORGETTI R, DI MUZIO M, GIORGETTI A *et al.* Flutamide-induced hepatotoxicity: ethical and scientific issues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017;21 1 Suppl):69-77.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.