



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## CLINIQUE

# Acné et contraception hormonale

## Acne and hormonal contraceptives

M. Faure<sup>a,\*</sup>, E. Drapier-Faure<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, université Claude-Bernard, 69437 Lyon cedex 03, France

<sup>b</sup> Service de gynécologie, hôpital Femmes-Mères-Enfants, 59, boulevard Pinel, 69677 Lyon cedex, France

Reçu le 1<sup>er</sup> octobre 2009 ; accepté le 1<sup>er</sup> septembre 2010  
Disponible sur Internet le 16 octobre 2010

Un traitement hormonal de l'acné féminine se conçoit dans la mesure où l'acné est androgénodépendante, et ce même en l'absence d'autres signes cliniques d'hyperandrogénisme (hirsutisme, anomalies du cycle) et même en l'absence d'hyperandrogénie biologique. D'ailleurs, ni l'indication d'un traitement hormonal, ni le choix du type de traitement ne dépendent des éventuels résultats de l'exploration endocrinienne. Celle-ci n'a en effet d'intérêt que dans le cadre du dépistage d'une endocrinopathie sous-jacente (syndrome des ovaires polykystiques, blocs surrenaliens) [1].

Peuvent être envisagés comme traitements hormonaux des acnés les hormones capables d'activité antiandrogénique. Il s'agit des antiandrogènes (acétate de cyprotérone [CPA] et spironolactone) capables de se fixer sur le récepteur périphérique aux androgènes AR (effet antiandrogénique direct). Il s'agit également des contraceptifs estroprogestatifs dits antiandrogéniques car à activité antiandrogénique.

### Contraceptions androgéniques ou antiandrogéniques

Il existe deux grandes variétés de contraception hormonale : les contraceptions estroprogestatives et les contraceptions progestatives [2].

Les estroprogestatifs associent à l'heure actuelle un estrogène synthétique, l'éthinylestradiol (EE) à un progestatif de synthèse. Ils sont classés en fonction, d'une part, de la quantité d'EE (50, 30, 20 ou 15  $\gamma$ ), d'autre part, de la répartition des doses des composants durant le cycle en estroprogestatifs combinés (mono-, bi- ou triphasiques) ou séquentiels. Une nouvelle génération de contraceptifs estroprogestatifs commence d'être disponible avec comme estrogène le valérate d'estradiol (E2).

Les estroprogestatifs peuvent exercer une action antiandrogénique, et donc une action favorable en cas d'acné. Très schématiquement, cet effet antiandrogénique est triple. L'activité antigonadotrope de l'association et du progestatif en particulier diminue la production des androgènes ovariens. L'EE est par ailleurs capable d'augmenter la production de la *sex hormone binding globulin* (SHBG), ses taux circulants et peut ainsi entraîner une baisse de la fraction libre de la testostérone circulante. Enfin, le progestatif peut, en se fixant sur le récepteur aux androgènes, avoir un effet périphérique agoniste, ou un effet antagoniste, donc respectivement une action androgénique, ou antiandrogénique, et ce en fonction de sa structure moléculaire. Un progestatif peut cependant exercer une action androgénique indirecte par ses capacités de liaison à la SHBG et ainsi augmenter la fraction libre des androgènes circulants [3–6].

Bref, une contraception estroprogestative peut être considérée comme antiandrogénique ou à l'inverse comme

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.faure@chu-lyon.fr (M. Faure).

**Tableau 1** Effets (anti)androgéniques des contraceptifs hormonaux.

*Effets antiandrogéniques*

Effet antigonadotrope  
Synthèse de la SHBG accrue (EE, E2) et diminution des androgènes libres  
Effet antagoniste périphérique du progestatif sur le récepteur aux androgènes (AR)

*Effets androgéniques*

Effet agoniste du progestatif sur le récepteur AR  
Affinité du progestatif pour la SHBG, fixation à la SHBG et élévation des androgènes libres

SHBG : *sex hormone binding globulin* ; EE : éthinylestradiol ; E2 : valérate d'estradiol.

androgénique, du seul fait du progestatif considéré (Tableau 1).

Les progestatifs (Tableau 2) androgéniques entrent en fait dans la composition de la plupart des estroprogestatifs par voie orale ainsi que dans celles des voies parentérales (patch ou anneau vaginal) existant actuellement (Tableau 3). Celles-ci doivent ainsi être considérées comme

**Tableau 2** Les différents progestatifs.

*Dérivés 21 C prégnanes*

Acétate de médroxyprogestérone  
Acétate de mégésterol  
Acétate de cyprotérone<sup>a</sup>  
Acétate de chlormadinone<sup>a</sup>

*Dérivés nor prégnanes*

Acétate de nomegestrol  
Caproate de gestonorone  
Trimégestone  
Promégestone  
Nestorone  
Démégestone

*Dérivés de la 19 nortestostérone*

Noyau estrane  
Noréthindrone  
Acétate de noréthistérone  
Acétate d'éthinodiol  
Lynéstrenol  
Noréthinodrel  
Dienogest<sup>a</sup>  
Noyau gonane  
Norgestrel  
Lévonorgestrel  
Norgestimate<sup>a</sup>  
Désogestrel  
Gestodène

*Dérivé de la spironolactone*

Drospirénone<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Progestatif à activité antiandrogénique.

**Tableau 3** Conceptions hormonales, selon leurs potentialités androgéniques ou au contraire antiandrogéniques car antiandrogéniques.

*Potentiellement acnéigènes*

Conceptions progestatives (progestatifs – androgéniques)

Per os : desogestrel : Cerazette<sup>®</sup>  
SIU au levonorgestrel : Mirena<sup>®</sup>  
Implant au 3 céto desogestrel : Implanon<sup>®</sup>

Conceptions estroprogestatives

Par voie orale

Progestatifs dits de 1<sup>re</sup> génération, androgéniques

Lynéstrenol : Ovanon<sup>®</sup>, Physiostat<sup>®</sup>  
Norethistérone : Miniphase<sup>®</sup>, Ortho-Novum<sup>®</sup>, Trentoviane<sup>®</sup>, Triella<sup>®</sup>

Norgestriénone : Planor<sup>®</sup>

Progestatifs dits de 2<sup>e</sup> génération, androgéniques

Lévonorgestrel : Adepal<sup>®</sup>, Daily<sup>®</sup>, Ludeal<sup>®</sup>, Minidril<sup>®</sup>, Trinordiol<sup>®</sup>

Norgestrel : Stediril<sup>®</sup>

Progestatifs dits de 3<sup>e</sup> génération, potentiellement androgéniques

Desogestrel : Cycleane<sup>®</sup>, Mercilon<sup>®</sup>, Varnoline<sup>®</sup>

Gestodène : Harmonet<sup>®</sup>, Meliane<sup>®</sup>, Minesse<sup>®</sup>, Moneva<sup>®</sup>, Minulet<sup>®</sup>, Phaeva<sup>®</sup>, Tri-Minulet<sup>®</sup>

Anneau vaginal à l'étonogestrel : Nuvaring<sup>®</sup>

Patch au norelgestromine : Evra<sup>®</sup>

*Potentiellement antiacnéiques*

Selon le progestatif antiandrogénique

Acétate de chlormadinone : Belara<sup>®</sup>

Acétate de cyprotérone : Diane 35<sup>®</sup> et copies

Dienogest : Valette<sup>®</sup>, Celimona<sup>®</sup>, Jeanine<sup>®</sup>, non disponibles en France ; Qlaira<sup>®</sup> (valérate d'E2 et non éthinylestradiol)

Drospirénone : Jasmine<sup>®</sup>, Jasminelle<sup>®</sup>, Yaz<sup>®</sup>

Norgestimate : Triafemi<sup>®</sup>, Tricilest<sup>®</sup>

E2 : valérate d'estradiol.

potentiellement androgéniques. Elles sont donc à éviter en cas d'acné. Il en est de même des conceptions progestatives (macro- ou microprogestatifs per os (Cerazette<sup>®</sup> par exemple), implant (Implanon<sup>®</sup>), dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>) du fait de l'activité androgénique du progestatif [2].

### Conceptions antiandrogéniques et acné

À l'heure actuelle, cinq progestatifs antiandrogéniques entrent dans la composition de contraceptifs oraux : le CPA, l'acétate de chlormadinone (CMA), le dienogest, la drospirénone et le norgestimate [7–15]. Le CPA est le progestatif antiandrogénique de référence. Il entre dans la composition de Diane35<sup>®</sup> et de ses copies, associations parfaitement contraceptives mais qui ont été mises sur le marché comme antiacnéiques, qui n'ont donc pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception (du simple fait que l'AMM n'a pas été demandée en son temps dans cette indication). Le dienogest vient d'être commercia-

lisé en France à l'heure où ces lignes sont écrites, sous forme de l'association valérate d'E2 – dienogest (Qlaira®). Il est impossible pour l'instant de préciser l'intérêt en termes d'activité antiandrogénique donc antiacnéique de cette association sur l'association classique EE + dienogest (Valette®), jamais commercialisée en France [11–12]. Ainsi, les estroprogestatifs avec le CMA (Belara®), la drospirénone (Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®), le norgestimate (Triafemi®, Tricilest®) peuvent être considérés comme les contraceptions hormonales estroprogestatives antiandrogéniques les plus adaptées chez des femmes acnéiques. En France, ces trois types d'association estroprogestative dite à activité antiandrogénique n'ont cependant d'AMM qu'en contraception et non comme antiacnéiques.

En effet, si d'une manière générale un argument souvent avancé pour envisager le traitement de l'acné par estroprogestatif est l'effet antiandrogénique indirect évalué sur les taux circulants d'androgènes et de la SHBG, il est cependant difficile d'extrapoler l'efficacité clinique éventuelle d'une association car il n'existe pas de corrélation entre ces valeurs et l'importance, la sévérité d'un acné. En ce qui concerne l'amélioration clinique de l'acné sous estroprogestatif, la majorité des études cliniques sont de plus en plus des études ouvertes, dont la méthodologie est fort critiquable : petits effectifs, absence de groupes témoins, de randomisation, de notion même de traitement antiacnéique topique ou systémique non hormonal associé [1,2].

Seules quatre études répondent aux critères scientifiques actuels de validation thérapeutique (double insu, randomisation, contre placebo). Il s'agit, d'une part, de l'utilisation de l'association triphasique à base de norgestimate (Triafemi®, Tricilest®) [16,17], d'autre part, des travaux plus récents concernant les associations EE 20γ + drospirénone 3 mg, 24/4 (Yaz®) [18], EE 30γ + dienogest 2 mg (Valette®) [19], EE 30γ + CMA 2 mg (Belara®) [20]. Ils montrent une efficacité partielle dans les groupes traités en cas d'acnés féminines inflammatoires dites modérées.

## Contraception hormonale et acné, en pratique

L'indication de choix est représentée par le désir de contraception, en l'absence de contre-indication (Tableau 4), d'une jeune femme acnéique, atteinte d'acné modérée. La contraception à proposer est une contraception orale estroprogestative à activité antiandrogénique.

Il est illusoire de penser traiter efficacement par une telle association les acnés sévères qui justifient le recours à un traitement systémique : antibiothérapie, isotrétinoïne, ou même antiandrogènes (CPA 50 mg – Androcur® ou spironolactone – Aldactone®).

En cas de traitement par isotrétinoïne systémique (contraception légale efficace obligée), il n'existe aucune étude comparative justifiant en termes d'efficacité sur l'acné le recours à tel ou tel estroprogestatif. Il existe actuellement trois associations dites antiandrogéniques ayant l'AMM en contraception (avec comme progestatif le CMA, la drospirénone, le norgestimate). Il est possible sinon probable d'envisager le maintien de la contraception hormonale chez une acnéique traitée après l'arrêt

**Tableau 4** Avant la prescription d'une contraception estroprogestative.

Interrogatoire essentiel à la recherche de contre-indication(s) aux estroprogestatifs
En particulier : antécédents personnels ou familiaux de thrombose (phlébite, embolie pulmonaire) pour dépister une anomalie de l'hémostase et faire réaliser un « bilan » d'hémostase
Tabac, régime, mode de vie
Examen : poids, tension artérielle
En l'absence d'arguments cliniques évocateurs d'un syndrome métabolique, pas de dosages (glycémie, cholestérol, triglycérides) d'emblée, mais après six mois de contraception
Examen gynécologique préférable, sauf si patiente virgo

de l'isotrétinoïne. De ce fait, il est logique de privilégier d'emblée l'une de ces associations en cas d'acné féminine et de mise sous isotrétinoïne, pour tenter de minimiser les risques de réapparition de l'acné à l'issue d'un tel traitement.

Un estroprogestatif à activité antiandrogénique peut enfin être utile et efficace comme traitement de fond chez des femmes acnéiques, atteintes d'acnés discrètes ou légères, même persistantes ou tardives, le plus souvent associé à un traitement antiacnéique topique (rétinoïde, peroxyde de benzoyle). L'efficacité, inconstante, ne se manifeste en fait le plus souvent qu'après trois mois d'utilisation.

Quant aux éventuels avantages de telle ou telle association, il n'existe aucune étude permettant de savoir si un estroprogestatif dit antiandrogénique est davantage efficace sur l'acné féminine qu'une autre association à activité antiandrogénique.

## Conflit d'intérêt

Michel Faure : consultant, conseils, participation à conférences pour les laboratoires Bayer Health Care, Effik, Galderma International, Grunenthal, MSD, Organon.

Evelyne Drapier-Faure : consultant, conseils, participation à conférences pour les laboratoires Bayer Health Care, Effik, Grunenthal, MSD, Organon.

## Références

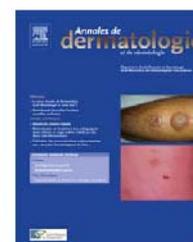
- [1] Faure M, Drapier-Faure E. Les traitements hormonaux de l'acné. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:142–7.
- [2] Faure M, Drapier-Faure E. Nouvelles contraceptions. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:292–5.
- [3] Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004;47:277–83.
- [4] Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995;98:104S–105.
- [5] Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63:563–92.

- [6] Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:211–24.
- [7] Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F. Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975;6:827–36.
- [8] Terouane B, Paris F, Servant N, Georget V, Sultan C. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198:143–7.
- [9] Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara®: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003;67:30512.
- [10] Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreass JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Microgynon®). *Dermatology* 2001;203:38–44.
- [11] Moore C, Luderschmidt C, Moltz L, Oettel M, Klinger G, Schreiber G. Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs Today* 1999;35:S69–78.
- [12] Zimmermann T, Wisser KH, Dietrich H. Effects of the dienogest-containing oral contraceptive Valette® on skin and hair. Results of a postmarketing surveillance study. *Drugs Today* 1999;35:S97–104.
- [13] van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69(Suppl 4):2–15.
- [14] Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antimineralocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:S25–33.
- [15] Paris F, Rabvoelina F, Balaguer P, Bacquet A, Sultan C. Antiandrogenic activity of norgestimate in a human androgen-dependent stable-transfected cell line. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:193–7.
- [16] Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwahl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746–54.
- [17] Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriksen 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.
- [18] Koltun W, Lucky A, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249–56.
- [19] Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0,030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0,035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009;79:282–9.
- [20] Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0,03 mg and CMA 2 mg (Belara®) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception* 2009;80:25–33.



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## RÉPONSES AU PRÉ-TEST

# Acné et contraception hormonale<sup>☆</sup>

## Acne and hormonal contraceptives

Formation médicale continue

### RÉPONSES

Faure M, Drapier-Faure E. Acné et contraception hormonale. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* (2010), doi:10.1016/j.annder.2010.09.003.

#### Réponse 1. a, b, c, e

*Commentaire.*— Le levonorgestrel est le progestatif du DIU Mirena<sup>®</sup>, contraception souvent responsable de signes d'hyperandrogenisation (acné, chute de cheveux, hypertrichose faciale).

#### Réponse 2. b, d

*Commentaire.*— En effet, les trois autres propositions sont inexactes. L'élévation de la SHBG augmente les possibilités de liaison des androgènes circulants et freine l'hyperandrogénisme. L'effet antigonadotrope diminue la production des androgènes ovariens. Un estroprogestatif ne stimule pas la production des androgènes surrénaliens.

#### Réponse 3. a, b, d

*Commentaire.*— Les deux autres propositions n'ont aucun sens. Si un progestatif freinait l'aromatase qui transforme la testostérone en estradiol, la conséquence en serait une accumulation d'androgènes au niveau du sébocyte. La DHT ne peut être transformée en « lointain précurseur ».

#### Réponse 4. a, b, d

*Commentaire.*— Cerazette<sup>®</sup> est un contraceptif ayant une AMM en contraception, mais il ne s'agit pas d'un

estroprogestatif (c'est une contraception microprogestative au desogestrel).

#### Réponse 5. a, b, e

*Commentaire.*— Nuvaring<sup>®</sup> (anneau vaginal) et Evra<sup>®</sup> (patch cutané) sont tous deux de « récentes » contraceptions estroprogestatives par voie non orale, mais dans les deux cas le progestatif (respectivement étonogestrel et norelgestromine) est androgénique. Ce ne sont pas des méthodes de contraception à conseiller chez la femme acnéique.

#### Réponse 6. a, b, d

*Commentaire.*— Triella<sup>®</sup> et Adepal<sup>®</sup> sont des « pilules » androgéniques et ne sont pas à conseiller en cas d'acné. En cas d'acné et d'utilisation de l'isotrétinoïne, l'évolution favorable de l'acné est certes liée à l'isotrétinoïne, et non à la contraception utilisée. Aucune étude ne montre dans ce cas l'intérêt de tel ou tel estroprogestatif plus ou moins androgénique ou antiandrogénique. Cependant, c'est pour éviter un changement de pilule après l'arrêt de l'isotrétinoïne et en cas de réapparition de l'acné, et pour minimiser éventuellement les risques de rechute, si la contraception doit être alors poursuivie, que l'on peut d'emblée privilégier, en l'absence de contre-indications aux estrogènes, chez la femme acnéique en âge de procréer, en cas de traitement par l'isotrétinoïne, la mise sous contraception estroprogestative avec comme progestatif un progestatif antiandrogénique et non la mise sous pilule à activité androgénique. Cette contraception « obligatoire » doit être efficace et légale. Les spécialités actuellement sur le marché utilisant la drospirénone (Jasmine<sup>®</sup>, Jasminelle<sup>®</sup>, Yaz<sup>®</sup>), le norgestimate (Triafemi<sup>®</sup>, Tricilest<sup>®</sup>), l'acétate de chlormadinone (Belara<sup>®</sup>) ont toutes une AMM en contraception, à la différence de l'association EE 35γ et acétate de cyprotérone 2 mg (Diane35<sup>®</sup>).

DOIs de l'article original: 10.1016/j.annder.2010.09.004, 10.1016/j.annder.2010.09.003.

<sup>☆</sup> Les réponses au pré-test, publiées dans ce numéro, sont également accessibles à l'adresse suivante: doi:10.1016/j.annder.2010.09.004.

M. Faure<sup>a,\*</sup>, E. Drapier-Faure<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie, hôpital  
Édouard-Herriot, université Claude-Bernard,  
69437 Lyon cedex 03, France

<sup>b</sup> Service de gynécologie, hôpital  
Femmes-Mères-Enfants, 59, boulevard Pinel,  
69677 Lyon cedex, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [michel.faure@chu-lyon.fr](mailto:michel.faure@chu-lyon.fr)  
(M. Faure)

Reçu le 1<sup>er</sup> octobre 2009 ;  
accepté le 1<sup>er</sup> septembre 2010

Disponible sur Internet le 14 octobre 2010