

SOCIETE FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

TRAITEMENT DE L'ACNE PAR VOIE LOCALE ET GENERALE

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

VERSION

Collège du 10 juin 2015

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site :

[Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#)

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
reco.sfdermato.org

Table des matières

Abréviations et acronymes	4
Contexte et objectif	5
1 Introduction.....	7
Données épidémiologiques et facteurs favorisants	7
Evaluation et classification de l'acné.....	15
2 Traitement médicamenteux.....	18
Facteurs influençant l'adhésion au traitement médicamenteux de l'acné	18
Résistance bactérienne induite par les antibiotiques locaux et généraux utilisés dans l'acné	20
Traitement local	22
Traitements généraux.....	47
Autres traitements	69
3 Avis externes	74
Synthèse audition des experts	74
Avis groupe de lecture.....	75
4 Bibliographie.....	78
Annexe 1. Traitements médicamenteux ayant une AMM pour l'acné en 2014	91
Annexe 2. Méthode de travail.....	92
Annexe 3. Recherche documentaire, évaluation Amstar revues systématique et AGREE recommandations	98
Annexe 4. Document ANSM d'aide à la prescription de contraceptifs oraux combinés	110
Participants.....	112

Abréviations et acronymes

ADRS. Adolescent Depression Rating Scale

Afssaps. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM. Autorisation de mise sur le marché

ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament

ARED. Association Recommandations en Dermatologie

COC. Contraceptifs oraux combinés

ECR. Essai contrôlé randomisé

EI. Effets indésirables

EMA. European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

FDA. Food and Drug Administration

GEA. Global Acne Evaluation

HAS. Haute autorité de santé

MC. Maladie de Crohn

MICI. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

OR. Odds Ratio

PB. Peroxyde de benzoyle

PRAC. Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

RBP. Recommandation de bonne pratique

RCH. Rectocolite hémorragique

RPC. Recommandation pour la pratique clinique

SFD. Société Française de Dermatologie

TEA. Thromboembolique artériel

TEV. Thromboembolique veineux

Contexte et objectif

Définition de la pathologie

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

Les manifestations cliniques sont l'hyperséborrhée, les comédons ouverts et fermés et des lésions inflammatoires ; papules, pustules et nodules situées sur le visage, le dos, les épaules et la face antérieure du thorax.

Objectif principal du traitement de la pathologie

L'objectif du traitement d'attaque est d'obtenir une réduction importante ou une disparition des lésions et de prévenir la survenue de lésions cicatricielles et celui du traitement d'entretien d'éviter les rechutes.

Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

Des recommandations sur la prise en charge médicamenteuse de l'acné par voie orale ont été élaborées en 1999 par l'Agence du médicament.(1) L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a révisé et actualisé ces recommandations et les a élargies au traitement médicamenteux de l'acné par voie locale en 2007.(2)

La Société Française de Dermatologie (SFD) a souhaité actualiser la recommandation de bonne pratique (RBP) de l'Afssaps de 2007 sur le traitement de l'acné par voie locale et générale. Elle a pour cela mandaté l'Association Recommandations en Dermatologie, (ARED), commission de la SFD.

La méthode utilisée est la méthode de recommandation pour la pratique clinique (RPC) de la Haute autorité de santé (HAS). Les ajouts par rapport à cette méthode sont :

- l'utilisation de l'outil d'évaluation du risque de biais de la collaboration Cochrane http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm (annexe 3)
- les fiches d'extractions détaillées pour les essais contrôlés randomisés inclus

Les éléments nouveaux depuis 2007 ayant conduit à modifier les recommandations ont été spécifiés dans l'argumentaire comme recommandé par la HAS.(3)

La décision d'actualisation a été prise dans le contexte suivant :

- Après avoir constaté que le risque thromboembolique, en particulier veineux, de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol (Diane 35 et ses génériques), indiquée dans le traitement de l'acné, n'était pas suffisamment pris en compte en pratique, et que ces spécialités étaient largement utilisées en tant que contraceptif en l'absence de problème acnéique et donc en dehors du cadre de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a décidé de procéder à la

suspension des AMM de Diane 35 et de ses génériques. En parallèle, l'ANSM avait informé les autres pays européens de sa décision et engagé une procédure européenne d'arbitrage en février 2013 auprès du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance riskassessmentcommittee, PRAC*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques. Suite à la décision de l'EMA, l'ANSM a autorisé la remise à disposition de Diane 35 et ses génériques le 13 janvier 2014. Les conclusions de l'EMA et les restrictions d'utilisation qui en découlent sont précisées dans le chapitre 2.

- En juin 2012, après réexamen du profil bénéfice/risque de la minocycline, l'ANSM a conclu que celui-ci ne restait favorable que dans un cadre restrictif d'utilisation, à savoir chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié. Ces spécialités ont été soumises à une prescription hospitalière.

Patients concernés par ces recommandations

Patients présentant une acné, enfants, adolescents ou adultes à l'exception

- des nouveaux nés,
- des patients ayant une acné dans un contexte d'anomalies hormonales(4),
- des patients ayant une acné induite dont les éruptions induites par les thérapies ciblées anticancéreuses entrant dans un cadre nosologique différent.

La prise en charge des cicatrices faisant suite à des lésions d'acné ne sera pas abordée dans ces recommandations.

Professionnels concernés par ces recommandations

Dermatologues, médecins généralistes, endocrinologues, gynécologues, pédiatres, psychiatres.

1 Introduction

Données épidémiologiques et facteurs favorisants

Prévalence

L'acné est une pathologie cutanée très fréquente, atteignant préférentiellement les adolescents et les jeunes adultes des deux sexes.(5)(6)(7)

Depuis 2007, les études de prévalence réalisées en population générale chez les adolescents et dont les résultats sont basés sur un examen clinique et sur plus de 500 sujets, montrent une prévalence de l'acné (de minime à sévère) en Iran de 93% (8), en Belgique de 95% entre 14 et 18 ans(9) et au Nigeria de 90,7 % entre 10 et 19 ans.(10) Aucune étude de prévalence n'a été réalisée en France depuis l'étude réalisée en 1996 et au cours de laquelle la prévalence évaluée chez 913 enfants et adolescents âgés de 11 à 18 ans était de 72 %.(11)

Ces différentes études de prévalence ne sont pas totalement superposables compte tenu des différences notamment de tranche d'âge considérée et de critères diagnostics utilisés.

Plusieurs études sur de larges échantillons en population générale et basées sur un examen clinique ont montré que l'acné touchait également les adultes. La prévalence pour la tranche 40 à 49 ans était de 3% chez les hommes et 5% chez les femmes(12) et de 12% des femmes et 3% des hommes dans une population de 25 à 58 ans.(13) Dans cette dernière étude, il n'a pas été observé de tendance à la régression avec l'âge.

NB : Il a été démontré que les études ne se basant pas sur un examen clinique mais seulement sur une déclaration des patients via un questionnaire posaient des problèmes de validité. Les résultats de ces études ne sont donc pas rapportés ici.(14)

Facteurs influençant l'acné

Facteurs génétiques

L'évaluation de la fréquence de l'acné et des facteurs de risques dans des études portant sur des jumeaux suggère une base génétique à la survenue de l'acné. (5) Depuis 2007, plusieurs études ont montré une fréquence plus élevée d'acné chez les sujets ayant un antécédent familial d'acné(8)(15) ou une plus grande sévérité de l'acné chez les adolescents ayant des antécédents familiaux.(16)(8) Une étude cas-témoins comparant des patients entre 10 et 24 ans ayant une acné modérée à sévère à des contrôles sans acné ou ayant une acné minime, retrouvait qu'un antécédent d'acné dans la famille (1^{er} degré) augmentait le risque d'avoir une acné modérée à sévère (OR 3.41, 95% CI 2.31-5.05).(17)

Les facteurs hormonaux (Tableau 1)

Il existe peu d'études concernant l'influence de l'âge des premières règles et la régularité des règles sur la survenue ou la gravité de l'acné. Une étude cas-témoin et une étude transversale récentes ayant évalué ces facteurs ne retrouvent pas de relation statistiquement significative. (17)(8) L'étude transversale confirme la plus

grande sévérité de l'acné en période prémenstruelle déjà observée dans plusieurs essais.(8)

Tableau 1: Facteurs hormonaux. Etudes Observationnelles

Etude	Méthodologie	Résultats	Limites
Di Landro 2012(17)	<p>Etude cas témoins multicentrique</p> <p>205 patients : nouveau diagnostic d'acné modérée à sévère par un dermatologue</p> <p>358 contrôles : acné minime ou absence d'acné consultant en dermatologie pour une autre raison</p>	<p>Le risque d'acné modérée à sévère ajusté sur l'âge, le sexe, l'histoire familiale et le BMI n'était pas différents que l'âge des premières règles soit avant ou après 12 ans OR 95% IC 1.08 (0.64-1.83) que le cycle menstruel soit régulier ou irrégulier OR 95% IC 1.56 (0.89-2.74) et qu'il y est ou non utilisation d'une contraception hormonale OR 95% IC 0.74 (0.20-2.74)</p>	<p>Etude bien menée à faible risque de biais</p>
Ghodsi 2009(8)	<p>Enquête transversale</p> <p>1200 lycéens Iran</p> <p>Classés après examen clinique en pas d'acné, acné légère et modérée à sévère</p> <p>questionnaire</p>	<p>Pas d'association entre présence ou sévérité de l'acné et âge des premières règles, ou régularité des règles. Une association statistiquement significative (chi2 p 0.015) était retrouvée avec la période prémenstruelle.</p>	<p>Etude bien menée</p>

L'alimentation

Le rôle de l'alimentation dans la survenue ou l'aggravation de l'acné est controversé. De nombreux adolescents pensent que les aliments gras et le chocolat ont un rôle aggravant dans l'acné.(18)

En raison d'un manque d'étude clinique, les recommandations 2007 avaient conclu que de nouvelles études étaient nécessaires.

Aliments à haut indice glycémique

Depuis 2007, deux études cas témoins ne retrouvent pas de différence significative pour la consommation d'aliments à haut indice glycémique entre les témoins et les patients ayant une acné.(19)(17) Une étude cas témoins retrouve une consommation plus importante chez les patients ayant une acné.(20) Une étude transversale ne retrouve pas de différence de consommation entre les adolescents ayant une acné sévère ou très sévère et ceux ayant une acné modérée.(21) (Tableau 2)

Tableau 2: Aliments à haut indice glycémique Etudes observationnelles

Etude	Méthodes	Résultats	Limites et conclusions
Ismail 2012(20)	Etude cas témoins 44 patients ayant une acné 44 contrôles 18 à 30 ans Le diagnostic était porté par un dermatologue.	Charge glycémique (index glycémique de chaque aliments X quantité de carbohydrate (g/100g)) significativement plus importante dans le groupe acné (175 ± 35) que dans le groupe contrôle (122 ± 28) ($p < 0.001$)	Recueil que sur 3 jours Définition des témoins peu précise
Di Landro 2012(17)	Etude cas contrôle multicentrique 205 patients : nouveau diagnostic d'acné modérée à sévère par un dermatologue 358 contrôles : acné minime ou absence d'acné consultant en dermatologie pour une autre raison Prises alimentaires recueillies par interview	Le risque d'acné modérée à sévère ajusté sur l'âge, le sexe, l'histoire familiale et le BMI n'était pas différent pour la consommation d'aliment à haut indice glycémique entre patients avec acné et contrôles: plus de 3 portions par semaine gâteaux /bonbons OR (95%IC) 0.98 (0.68-1.42) Chocolat OR (95%IC) 0.93 (0.63-1.37)	Faible risque de biais
Kaymak 2007(19)	Etude cas témoins 49 patients (étudiants avec acné) 42 témoins appariés sur âge et le sexe	Les moyennes de l'index glycémique global entre patients 62.18 (11.73) et contrôles 66.42 (11.07) et la moyenne de la charge glycémique entre les patients 252.46 (139.33) et les contrôles 291.28 (176.11) n'étaient pas significativement différentes.	Pas de précision sur le mode de diagnostic de l'acné, et mode de recueil des quantités d'aliments pris
Halvorsen 2009(21)	Etude transversale en population générale Oslo 18 ou 19 ans 3775 patients	14,4% des hommes et 12,8% des femmes déclaraient une acné sévère ou très sévère pas de différence observée pour la fréquence de consommation de boissons sucrées, de bonbons ou de chocolat	Auto déclaration de l'acné et du régime alimentaire
Jung 2010(22)	Cas témoins 783 patients acné 502 contrôles Questionnaire alimentaire auto rempli pendant une semaine	Présentation des résultats ininterprétable	
Burris 2014(23)	Etude transversale 18-25 ans 248 patients Autodiagnostic de l'acné selon un questionnaire validé Questionnaire fréquence de prise des différents aliments	Association entre la croyance « certains aliments aggravent l'acné » et la présence d'acné $p < 0.001$ Les patients rapportant une acné modérée à sévère rapportent un score d'index glycémique (51.8 ± 3.0) significativement supérieur que les patients déclarant une acné légère (49.6 ± 3.9) ou l'absence d'acné	Participation sur la base du volontariat (sélection possible de patients croyant à un lien alimentation /acné) Questionnaire auto déclaratif pour le diagnostic d'acné et le

Etude	Méthodes	Résultats	Limites et conclusions
		(48.9± 4.6) P<0.001	recueil des aliments pris Déclaration peut-être plus importante chez les patients avec acné croyant à un lien

Les résultats des deux essais contrôlés randomisés sont en faveur de l'efficacité d'un régime pauvre en glucides.(24)(25) Toutefois, en raison du haut risque de biais de ces essais, aucune conclusion n'est possible. (Tableau 3)

Tableau 3 : Aliments à haut indice glycémique. Essais contrôlés randomisés

Etude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets	Efficacité	Limites et conclusions
Kwon 2012(22)	Essai contrôlé randomisé Intervention 1: régime isocalorique pauvre en glucose Intervention 2: régime habituel 10 semaines	Randomisé 17/15	Pas de chiffre brut % de diminution : non inflammatoire 27.6 vs 14.2 p=0.02 inflammatoires : pas de comparaison présentée	Pas d'aveugle Critère principal ? ITT ? Réalité du régime suivi ?
Smith 2007 (essai publié plusieurs fois)(25)	ECR Intervention 1: régime isocalorique pauvre en glucose Intervention 2 : régime habituel 12 semaines	Homme Acné faciale minime à modérée	Après ajustement sur l'âge, l'ethnicité et le nombre total de lésion à l'inclusion, diminution du nombre total de lésions Intervention 1 : 21.9 (26.8, 19.0) Intervention 2 : 13.8 (19.1, 8.5) P 0.01	Investigateur aveugle Pas en ITT 20% de perdus de vue Pas de critère principal

Produits laitiers

Trois études de cohorte effectuées par la même équipe(26)(27)(28) et deux études cas-témoins(20)(17) concluent à une augmentation du risque pour une plus grande consommation de lait particulièrement de lait écrémé (Tableau 4)

Tableau 4 : Produits laitiers. Etudes observationnelles

Etude	Méthodes	Résultats	Limites et conclusions
Adebamowo CA 2005(26)	Cohorte en 1989: 116 671 femmes (25 à 42 ans) questionnaire: avez-vous eu une acné sévère	Après ajustement sur l'âge, l'âge des règles, le BMI, et les calories, ratio prévalence multivarié d'acné, comparant les catégories extrêmes de quantité	En 1998, des patientes de 34 à 51 ans ayant eu une acné sévère dans l'adolescence devaient se souvenir de leurs habitudes alimentaires

	<p>diagnostiquée par un médecin à l'adolescence ?</p> <p>en 1998: questionnaire sur les habitudes alimentaires : que mangiez-vous quand vous aviez entre 13 et 18 ans ?</p>	<p>absorbée (de jamais à plus de 6 fois par jour), étaient de (95% IC): 1.22 (1.03, 1.44) pour le lait entier et 1.44 (1.21, 1.72) pour le lait écrémé.</p>	<p>16 à 38 ans plus tôt</p> <p>Evaluation de la quantité absorbée imprécise</p>
<p>Adebamowo CA2006(27)</p>	<p>Cohorte, 1996, 9039 filles (9 à 15 ans)</p> <p>En 96 et 97 ou 98: questionnaire d'habitudes alimentaires, et en 1999 : aviez-vous de l'acné ?</p> <p>6094 filles ont à la fois rempli le questionnaire alimentation et répondu à la question acné</p>	<p>Après ajustement sur l'âge, l'âge des règles, le BMI, et les calories, ratio prévalence multivarié (95% IC) de l'acné comparant la plus haute consommation (2 fois par jour) à la plus basse (moins d'une fois par semaine) était de 1.20 (1.09, 1.31) pour le lait entier et 1.19 (1.08, 1.31) pour le lait écrémé</p>	<p>Biais de mémoire</p> <p>Acné auto diagnostique</p>
<p>Adebamowo CA 2008(28)</p>	<p>Cohorte 1996 7843 garçons (9 à 15 ans)</p> <p>Questionnaire d'habitudes alimentaires en 96, et 97 ou 98</p> <p>En 1999 : avez-vous de l'acné ?</p> <p>4273 garçons ont à la fois rempli le questionnaire alimentation et répondu à la question acné</p>	<p>Après ajustement sur l'âge, le BMI, et les calories, le ratio prévalence multivarié (95% IC) de l'acné comparant la plus haute consommation (2 fois par jour) à la plus basse (moins d'une fois par semaine), étaient de 1.16 (1.01, 1.34) pour le lait entier, 1.19 (1.01, 1.40) pour le lait écrémé</p>	<p>Biais de mémoire</p> <p>Acné autodiagnostiquée</p>
<p>Ismail 2012(20)</p>	<p>Etude cas témoins</p> <p>44 patients ayant une acné</p> <p>44 témoins</p> <p>18 à 30 ans</p> <p>Le diagnostic était porté par un dermatologue</p>	<p>86.4% buvaient du lait au moins une fois par semaine comparé à 61.4% des témoins (p < 0.01).</p>	<p>sur 3 jours pas de quantité mais nombre de fois par jour définition des témoins peu précise</p>
<p>Di Landro 2012(17)</p>	<p>Etude cas témoins multicentrique Italienne</p>	<p>Le risque d'acné modérée à sévère ajusté sur l'âge, le sexe, l'histoire familiale et le BMI</p>	<p>Faible risque de biais</p>

	<p>205 patients: nouveau diagnostic d'acné modérée à sévère par un dermatologue</p> <p>358 contrôles : acné minime ou absence d'acné consultant en dermatologie pour une autre raison</p> <p>prises alimentaires recueillies par interview</p>	<p>augmentait pour une consommation de plus de 3 portions de lait par semaine (odds ratio 1.78, 95% IC 1.22-2.59). L'association était plus marquée pour le lait écrémé que pour le lait entier.</p>	
Burris 2014(23)	<p>Etude transversale</p> <p>18-25 ans</p> <p>248 patients</p> <p>Autodiagnostic de l'acné selon un questionnaire validé</p> <p>Questionnaire fréquence de prise des différents aliments</p>	<p>Association entre la croyance « certains aliments aggravent l'acné » et la présence d'acné p<0.001</p> <p>Les patients rapportant une acné modérée à sévère rapportent une consommation de lait significativement supérieure(0.7±0.7 tasses) que les patients déclarant une acné légère (0.5±0.7) ou l'absence d'acné (0.3± 0.5) p<0.001</p>	<p>Participation sur la base du volontariat (sélection possible de patients croyant à un lien alimentation /acné)</p> <p>Questionnaire auto déclaratif pour le diagnostic d'acné et le recueil des aliments pris</p> <p>Déclaration possiblement plus importante chez les patients avec acné croyant à un lien</p>

Le Chocolat

Depuis 2007, 2 études cas témoins n'ont pas retrouvé d'association significative entre la consommation de chocolat et le risque d'acné.(20)(17) (Tableau 5)

Tableau 5 : Consommation de chocolat. Etudes observationnelles

Etude	Méthodes	Résultats	Limites et conclusions
Ismail 2012(20)	<p>Etude cas témoins</p> <p>44 patients ayant une acné</p> <p>44 contrôles</p> <p>18 à 30 ans</p> <p>Le diagnostic était porté par un dermatologue.</p>	<p>20.5 % des cas mangeaient du chocolat au moins une fois par semaine comparé à 13% des contrôles (P 0.395).</p>	<p>Que sur 3 jours pas de quantité mais nombre de fois par jour</p> <p>définition des témoins peu précise</p>
Di Landro 2012(17)	<p>Etude cas-témoin multicentrique italienne</p> <p>205 patients : nouveau diagnostic d'acné modérée à sévère par un dermatologue</p>	<p>Le risque d'acné modérée à sévère ajusté sur l'âge, le sexe, l'histoire familiale et le BMI n'augmentait pas pour une consommation de plus de 3 portions journalière par semaine (odds ratio 0.93 (0.63-1.37), 95% intervalle de confiance 1.22-2.59).</p>	<p>Etude bien menée à faible risque de biais</p>

	<p>358 contrôles : acné minime ou absence d'acné consultant en dermatologie pour une autre raison</p> <p>prises alimentaires recueillies par interview</p>		
--	--	--	--

Un essai d'intervention réalisé sur 10 volontaires masculins ayant de l'acné n'est pas contributif car il n'était pas comparatif.(29)

Le tabac

Les recommandations de 2007 rapportaient la présence de données contradictoires. Certaines études montraient un risque d'acné et une sévérité accrue par la consommation de tabac d'autres études ne retrouvaient pas cette association. Depuis 2007, une étude cas-témoin, menée en Italie, comparant 205 patients de 10 à 24 ans ayant une acné modérée à sévère à 358 contrôles ayant pas d'acné ou une acné minime, ne retrouvait pas d'association entre tabac et acné.(17)

Le soleil

En 2007, il était noté que l'expérience clinique était en faveur d'un rôle du soleil dans l'amélioration des lésions d'acné notamment du dos et d'un rebond sous la forme de lésions rétentionnelles après la fin de l'exposition, mais ce point n'avait jamais été confirmé par des études épidémiologiques appropriées. Une revue systématique réalisée en 2005 ne retrouvait pas d'argument en faveur de l'action des UV dans l'aggravation ni l'amélioration de l'acné dans les 7 essais inclus. Parmi les essais, deux évaluaient le rôle des UV naturels et 5 les UVA/UVB, la lumière bleue ou verte. (30)

Les cosmétiques

Le terme «d'acné cosmétique» est utilisé pour désigner des acnés qui seraient induites ou aggravées par l'utilisation de cosmétiques gras, occlusifs.

Ce phénomène a été démontré sur des modèles animaux (oreilles de lapin) ou humains. Ces différents modèles peuvent donner des résultats discordants.(31) Une étude cas témoins a comparé l'utilisation de cosmétiques définis comme «tout produit appliqué localement pour améliorer l'aspect de la peau», à l'exception des produits d'hygiène, chez 910 sujets de plus de 19 ans ayant une acné et 910 contrôles appariés sur le sexe et l'âge. L'étude retrouve une association négative entre l'utilisation globale de cosmétiques et la présence d'acné. L'analyse par type de cosmétique retrouve une association négative pour certains cosmétiques et positive pour d'autres.(32)

Hygiène

Une toilette régulière est en général conseillée. Un essai randomisé, évaluateur aveugle, portant sur 34 patients, a comparé, le nettoyage quotidien vs. biquotidien vs. 4 fois par jour, du visage avec un nettoyant doux pendant 8

semaines (le traitement usuel de chaque patient était poursuivi). Aucune différence significative n'était observée entre les 3 groupes. (33)

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Les études publiées depuis 2007 n'apportent pas d'argument probant en faveur du rôle de certains aliments comme facteurs influençant l'acné.
Les recommandations 2014 expriment clairement qu'aucune modification de régime n'est nécessaire dans l'objectif d'améliorer l'acné.

Synthèse argumentaire 2014

L'acné touche 75 à 95% des adolescents. Parmi les facteurs favorisant et/ou aggravants classiquement invoqués, seul le rôle des facteurs génétiques repose sur des preuves convaincantes. Concernant les facteurs alimentaires, les données issues des études observationnelles sont contradictoires pour les aliments à haut indice glycémique, et les essais d'intervention sont à haut risque de biais et ne permettent pas de conclusion (niveau de preuve 3). Les études observationnelles concernant le rôle de la consommation de lait sont en faveur d'une association avec la survenue d'acné (niveau de preuve 3). Toutefois, en raison du risque de biais de ces études, et en l'absence d'essai d'intervention, il n'est pas possible de conclure. Le rôle favorisant du chocolat n'est pas retrouvé dans deux études observationnelles récentes (niveau de preuve 3). Les études évaluant le rôle du tabac sont contradictoires. Il n'existe pas de donnée nouvelle confirmant ou infirmant le rôle du soleil, des cosmétiques gras et des lavages par nettoyage doux.

Avis du groupe de travail

Il n'y a pas lieu de recommander une modification du régime alimentaire dans l'objectif d'améliorer l'acné (Grade C). Le tabac et le soleil sont à déconseiller en dehors des considérations sur l'acné en raison de leur rôle carcinogène. L'utilisation d'un produit d'hygiène doux afin de ne pas aggraver les effets irritants de certains traitements est à conseiller (Accord d'experts).

Evaluation et classification de l'acné

Lésions élémentaires de l'acné

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

- *Lésions rétentionnelles* correspondant à des follicules pilo-sébacés distendus :
 - 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)
 - papule : élément rouge en relief, de 1 à 5 mm de diamètre, parfois sensible, évoluant souvent vers la pustule (collection purulente blanc-jaunâtre) ;
 - nodule : plus profond, 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.(34)

Evaluation

La classification de l'acné en des catégories type minime, modérée et sévère :

- permet d'évaluer l'efficacité des traitements au cours d'essais thérapeutiques,
- permet de définir à quel type d'acné on s'intéresse dans des études épidémiologiques,
- permet de détailler au cours des recommandations quelles thérapeutiques sont recommandées en fonction du type ou de la gravité de l'acné
- peut être utilisée lors de la pratique clinique.

Actuellement, les deux principaux critères de jugements demandés par les agences de régulation dans les essais thérapeutiques sont le compte des lésions et un outil d'évaluation global de la sévérité.

De très nombreux outils d'évaluation globale existent et aucun ne fait l'objet d'un consensus à ce jour. Dans une revue Cochrane évaluant la minocycline, les auteurs ont recensé plus de 50 méthodes d'évaluation de la sévérité de l'acné dans les 39 essais inclus.(35)

L'initiative COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*) a pour objectif de promouvoir l'harmonisation des critères de jugement pour chaque maladie par le développement et l'utilisation dans les essais thérapeutiques d'un ensemble de critères de jugements minimum. Dans ce cadre, l'*Acne Core Outcomes Research Network* (ACORN), un groupe constitué de médecins experts dans l'évaluation et le soin de l'acné, de méthodologistes, de psychologues et de patients, s'est fixé pour objectif de développer des critères de jugements validés pour les essais cliniques dans le domaine de l'acné <http://www.comet-initiative.org/studies/details/358>. Un processus DELPHI (méthode de consensus) a déterminé les éléments à prendre en compte dans un outil d'évaluation de la sévérité de l'acné.

Les critères ayant fait l'objet d'un consensus sont :

- pour les composants cliniques: le type de lésions élémentaires primitives, leur quantité, les sites atteints et l'étendue de l'atteinte pour les caractéristiques de l'outil : les propriétés clinimétriques, l'efficacité, la catégorisation et l'acceptabilité. Aucun des outils d'évaluation existant ne contient l'ensemble de ces critères.(36)

Parmi les outils existants

- L'échelle préconisée par la Food and Drug Administration (FDA) aux USA (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM071292.pdf>: FDA's IGA for acne vulgaris) :

Stade 1. Presque blanchi : rares lésions non inflammatoires, pas plus d'une papule

Stade 2. Légère : quelques lésions non inflammatoires, pas plus des quelques papules/pustules

Stade 3. Modérée: nombreuses lésions papulopustuleuses, quelques lésions inflammatoires, pas plus d'un nodule

Stade 4. Sévère: jusqu'à de nombreuses lésions non inflammatoires et inflammatoires mais pas plus de quelques lésions nodulaires

- En 2011 une équipe française a construit et validé une nouvelle échelle : *Global Acne Evaluation (GEA)* en Français et en Anglais pour l'atteinte du visage.(37)

0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1	Pratiquement pas de lésion	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2	Légère	Facilement identifiable; moins de la moitié du visage est atteinte Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules
3	Moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte Nombreuses papulopustules Nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent
4	Sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

- Pour l'élaboration des guidelines Européens en 2011, la classification utilisée était la suivante(38) :

1- rétentionnelle

2- acné papulopustuleuse légère à modérée

3- acné papulopustuleuse sévère, acné nodulaire modérée

4- acné nodulaire sévère, acné conglobata

- Les recommandations Afssaps 2007 ont été construites selon la classification suivante (2):
 - Acné à prédominance rétentionnelle
 - Acné à prédominance inflammatoire (papulopustuleuse)
 - Forme localisée
 - Forme étendue ou d'évolution prolongée
 - Acné nodulaire et autres formes sévères
 - Traitement d'entretien
 - Cas particuliers

Avis du groupe de travail

Le groupe de travail a décidé de se baser pour la rédaction sur l'échelle *Global Acne Evaluation (GEA)*, bien validée, en Français, et décrivant précisément chaque stade.

Cette échelle ne concernant que l'atteinte du visage, une mention sur les cas avec atteinte du tronc sera ajoutée dans les recommandations.

2 Traitement médicamenteux

Facteurs influençant l'adhésion au traitement médicamenteux de l'acné

Ont été sélectionnés les essais publiés depuis 2007 évaluant des méthodes visant à augmenter l'adhésion et les facteurs de risque de mauvaise adhésion.

Tableau 6 : Facteurs de risque de mauvaise adhésion et évaluation d'intervention pour améliorer l'adhésion

Etudes	Méthodes et comparaisons	Patients	Résultats	Limites
Dréno 2010(39)	Etude transversale. Dermatologues tirés au sort sur la liste des contacts commerciaux des laboratoires Galderma (16 pays en Amérique, Asie, Europe)	Patients ayant une acné consultant un dermatologue pour une visite de suivi 3339(3751)	Patient avec mauvaise adhésion (auto-questionnaire (ECOB)). Taux global du risque de mauvaise adhésion : 50% (60% pour trt local + systémique, 40% traitement local seul, 46% isotrétinoïne) Facteurs de risque de bonne adhésion (analyse multivariée) : acné plus sévère, amélioration de l'acné, satisfaction du patient, connaissance sur les traitements Facteurs de risque de mauvaise adhésion : âge<15 ans, effets indésirables, manque d'amélioration, insatisfaction avec traitement systémique précédent, manque de connaissance	Questionnaire validé Bonne représentativité Confirme que l'adhésion est faible Identifie des facteurs favorisant la bonne et la mauvaise adhésion
Yentzer 2011 (40)	Essai contrôlé randomisé Evaluateur aveugle Enquête par internet vs Soins usuels co-intervention : PB 5% 12 semaines	13 à 18 ans Acné légère à modérée 15(20)	Adhésion surveillée par capteur électronique sur le bouchon de la crème Adhésion médiane (% de jours où la crème est ouverte une fois par jour) : 74% internet vs 32% groupe contrôle P 0.10 Pas de différence sur le critère d'efficacité clinique	Très petit effectif 25% perdus de vue Description succincte de l'essai (lettre)
Yentzer 2011(41)	Essai contrôlé randomisé Pas en aveugle 1-Soins usuels vs 2-Visites fréquentes (1, 2, 4, 6, 8 et 12	46 (61) Acné légère à modérée	Adhésion surveillée par capteur électronique sur le bouchon de la crème. adhésion médiane (% de jours où la crème est ouverte une fois par jour) :	Petits effectifs Description succincte de l'essai (lettre) 25% perdus de vue Des visites médicales plus

Etudes	Méthodes et comparaisons	Patients	Résultats	Limites
	semaines) vs 3-Appel téléphonique quotidien vs 3-Appel téléphonique quotidien aux parents Co-intervention : adapalène 0.1% 1x/j 12 semaines Visite à 6 et 12 semaines		Groupe 1 : 59%, 2 : 82%, 3 : 48%, 4 : 36%	fréquentes pourraient augmenter l'adhésion des adolescents présentant une acné
Yentzer BA 2010 (42)	Essai contrôlé randomisé Evaluateur aveugle Essai de supériorité CL 1.2%-trétinoïne 0.025% (combinaison fixe) 1x/j vs CL le matin et trétinoïne le soir	>12 ans Acné légère à modérée 21 (26)	Adhésion surveillée par capteur électronique sur le bouchon de la crème adhésion médiane 88% 1 seule crème et 61% deux crèmes : Pas de différence. Efficacité évaluée sur le pourcentage de diminution de nombre de lésions : pas de différence	Petits effectifs Critère principal non précisé Pas de mise en évidence d'une différence entre une combinaison fixe CL trétinoïne et les deux produits appliqués séparément. Essais de supériorité aucune conclusion possible.
Hayashi 2014(43)	Essai contrôlé randomisé Crème hydratante (le soir avant l'adapalène et le matin si nécessaire) Vs pas de traitement Co-intervention : adapalène	25,6 ans Acné légère à sévère 100(100) 81F/19M	L'adhésion au traitement était significativement supérieure dans le groupe crème hydratante. Kaplan Meier (P<0.001) Le taux de réduction du nombre total de lésions à la semaine 4 : 59,3% dans le groupe crème hydratante + adapalène versus 57,9% groupe adapalène seul (pas de différence)	Haut risque de biais pour aveugle L'ajout d'une crème hydratante augmente l'observance Pas de démonstration qu'elle augmente l'efficacité

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

L'adhésion au traitement n'était pas spécifiquement abordée en 2007.

Synthèse argumentaire 2014.

Les essais publiés depuis 2007 confirment que l'adhésion au traitement dans l'acné est faible, allant de 32 à 50%.

Une étude transversale identifiait comme facteurs de risque de mauvaise adhésion un âge < 15 ans, la survenue d'effets indésirables, l'absence d'amélioration, une insatisfaction avec le traitement systémique précédent, et le manque de connaissance des patients (niveau de preuve 3). (39) Parmi les 2 études comparatives randomisées évaluant des interventions visant à améliorer l'adhésion, seule l'augmentation de la fréquence des consultations pourrait être efficace avec toutefois un faible niveau de preuve (niveau de preuve 3). Une seule étude comparant l'adhésion lors de l'utilisation d'une association fixe nécessitant une seule application par jour à celle lors de l'utilisation des molécules séparément nécessitant deux applications par jour a été retrouvée (niveau de preuve 3). Cette étude ne met pas en évidence de différence entre les deux régimes. Un ECR à haut risque de biais est en faveur d'une augmentation de l'adhésion au traitement local lorsque qu'une crème hydratante est ajoutée au traitement par adapalène (niveau de preuve 3).

Avis du groupe de travail

L'éducation et l'information des patients est un facteur pouvant améliorer l'adhésion et doit faire partie de la prise en charge. En cas d'échec d'un traitement, la mauvaise adhésion doit être envisagée et des consultations rapprochées peuvent être proposées afin de l'améliorer (Grade C).

Résistance bactérienne induite par les antibiotiques locaux et généraux utilisés dans l'acné

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. D'autres espèces bactériennes sont également associées aux lésions d'acné : *S. epidermidis*, isolé dans 50 à 80% des cas (44)(45)(46)(47)(48) et d'autres germes anaérobies : *Propionibacterium granulosum*, *Peptostreptococcus spp* et *Prevotellaspp.* (49)(50)

Compte-tenu de la haute prévalence de l'acné dans la population générale, la sélection de germes résistants liée à l'utilisation prolongée d'antibiotiques doit être considérée comme un problème de santé publique

<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

Sélection de germes résistants et implication pour la collectivité

Il a été démontré que les traitements topiques cutanés favorisaient l'émergence de résistances à l'érythromycine et à la clindamycine chez *Propionibacterium acnes* ainsi que chez *Staphylococcus epidermidis*, principal commensal cutané (http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a40e781e8dc78eb1cf712c568aaec8f4.pdf)

L'émergence de la résistance de *P. acnes* chez des patients en cours de traitement pour acné a été mise en évidence dans les années 1980. (51)(52) Il a été démontré

que la prévalence de la résistance varie fortement selon la zone géographique et qu'elle est liée à la pression de sélection évaluée par la consommation d'antibiotiques. (53)(54) Dans une étude prospective réalisée sur une série de 3000 patients au Royaume Uni entre 1991 et 1996, la prévalence de la résistance des souches de *P. acnes* à la tétracycline, la clindamycine et l'érythromycine a augmenté respectivement de 12, 18, et 27% à 26, 42 et 48%. (55)

Les études disponibles indiquent que la résistance de *P. acnes* aux antibiotiques est mondiale et s'élève pour l'érythromycine à 75%, la clindamycine entre 5% et 25% et la tétracycline et à la doxycycline entre 5 et 10% (46)(53)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65).

Une étude multicentrique réalisée en France en 2010 chez 273 patients a montré que le pourcentage de souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine était comparable à celui des autres pays européens (62%) mais que la résistance aux cyclines (9%) était moins fréquente. (45)

Des études récentes trouvaient une prévalence élevée de souches résistantes de *P. acnes* aux antibiotiques chez des patients non traités préalablement. (56)(65) L'augmentation de la prévalence des souches résistantes aux antibiotiques de *P. acnes* résulte donc également de la diffusion de souches résistantes dans la communauté.

Dans le cadre des traitements topiques, l'association de peroxyde de benzoyle à l'antibiotique semble diminuer le risque d'apparition de bactéries résistantes. (2)

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

L'impact des cyclines sur la flore streptococcique oro-pharyngée, sur les résistances de *E. coli* et d'autres bactéries de la flore digestive commensale et sur le portage de staphylocoques résistants sur la peau des contacts est démontré. (2) La résistance aux cyclines est le plus souvent liée à l'acquisition de gènes *tet* portés par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons ou intégrons). Ces gènes peuvent donc être associés sur ces éléments génétiques mobiles à d'autres gènes de résistance aux antibiotiques. L'acquisition de résistance aux cyclines après un traitement au long cours par ces antibiotiques est donc souvent accompagnée de résistance à d'autres familles d'antibiotiques. (2)

Le traitement de l'acné par des doses sub-optimales de doxycycline a été envisagé mais n'a pas été validé par des études cliniques (cf. cyclines faibles doses p46). Les concentrations locales réalisées étant très basses, il a été suggéré que les bactéries n'auraient pas besoin d'acquies de résistance pour survivre et l'impact écologique serait donc limité. (2) Ce principe est à interpréter avec précaution, car l'exposition de bactéries à des concentrations subinhibitrices d'antibiotiques *in vitro* favorise l'acquisition de la résistance.

Impact de la résistance bactérienne sur l'efficacité clinique des antibiotiques dans l'acné

Il était spécifié dans l'argumentaire 2007 qu'il était méthodologiquement difficile d'établir formellement un lien entre résistance et perte d'efficacité clinique. Il n'a pas été retrouvé d'éléments nouveaux.

Traitement local

Une revue systématique de bonne qualité méthodologique a inclus les revues systématiques et les ECR (au moins en simple aveugle et avec au moins 20 patients par bras) comparant les traitements locaux et généraux au placebo jusqu'en février 2010. (66) Les auteurs ont appliqué la méthode GRADE pour évaluer la qualité des preuves concernant les traitements locaux et généraux dans l'acné. (67)

Traitements locaux étudiés dans cette revue: érythromycine, clindamycine, tétracycline, trétinoïne, adapalène, acide azélaïque, érythromycine plus zinc, isotrétinoïne. Les essais inclus étaient ceux comparant ces molécules au placebo.

La méthode d'évaluation GRADE: pour chaque comparaison et chaque critère de jugement considéré comme important, un score était donné au niveau de preuve: très faible, faible, moyen, haut. Le niveau de preuve basé sur les résultats d'essais contrôlés randomisés ou d'études observationnelles a été abaissé ou augmenté en fonction des 4 critères suivants: qualité méthodologique (risque de biais et moins de 200 sujets évalués); cohérence (homogénéité des résultats entre les différentes études), pertinence de la population étudiée et des critères de jugement, et taille de l'effet.

Antibiotiques locaux

Erythromycine

Une revue systématique a identifié 8 essais jusqu'en 2010 comparant l'érythromycine topique 1,5 à 2% deux fois par jour à l'excipient, ayant inclus au total 1108 patients. (66) Aucune méta analyse n'a été possible en raison de l'hétérogénéité des doses et modalités de traitement et des critères de jugements. La conclusion de la revue est que l'érythromycine pourrait être supérieure au placebo pour la réduction du nombre de lésions inflammatoires à 8 à 12 semaines (acné légère à sévère). Le niveau de preuve GRADE a été considéré comme bas en raison de résultats incomplètement rapportés et de l'évaluation de différents critères de jugement. Depuis 2007, les nouveaux essais impliquant l'érythromycine la comparaient :

- soit à de nouveaux antibiotiques topiques non commercialisés en France (nadifloxacine et ciprofloxacine) (tableau 10) soit à une association avec l'acide azélaïque

Tableau 7 : Erythromycine topique vs acide azélaïque vs association vs placebo

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Conclusion
Pazoki-Toroudi2010(68)	Erythromycine gel % vs Acide azélaïque gel 20% Vs Erythromycine 2% gel + acide azélaïque 5% Vs placebo en gel Supériorité	106 (147)	Nombre de papules à S12 Erythromycine=11.04 Acide azélaïque =10.87 Erythromycine+ acide azélaïque =6.27 Placebo=NA Nombre de pustules Erythromycine=7.12 Acide azélaïque=5.32 Erythromycine+ acide azélaïque =4.22 Placebo : NA Nombre de comédons à S12 Erythromycine=5.36 Acide azélaïque =3.29 Erythromycine + acide azélaïque =2.28 Placebo=NA		Association Erythromycine+ acide azélaïque > érythromycine seule ou acide azélaïque ou placebo Biais non clair pour la randomisation Faible pour l'insu Elevé pour la gestion des données manquantes (>10% sans information sur la gestion)

- soit en association avec le zinc topique

Erythromycine plus zinc topique

Une revue systématique a retrouvé deux essais comparant érythromycine plus acétate de zinc topiques vs excipient ayant inclus un total de 222 patients.(66)Le niveau de preuve selon GRADE était considéré comme bas. La conclusion était donc que cette association pourrait être plus efficace pour la réduction du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires et la diminution de la sévérité globale de l'acné entre 10 et 12 semaines.

Un nouvel essai a été réalisé depuis :

Tableau 8 : Erythromycine + zinc topiques vs CL + PB topiques

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Conclusion
Langner 2007(69)	ECR essai de supériorité CL + PB	148 (148) Acné moyenne	Nombre de lésions à S12 CL+ BPO=31.6	Moyens ou modérés 20.5% patients CL+BP	CL +BP>érythromycine +zinc acétate Faible risque de

	vs érythromycine + zinc acétate 12 semaines	à modérée	Erythromycine + zinc=26.9	30.7% patients érythromycine+zinc	biais
--	--	--------------	------------------------------	--------------------------------------	-------

Clindamycine

Une revue systématique a identifié 7 essais jusqu'en 2010 comparant la clindamycine topique 1% deux fois par jour à l'excipient ayant inclus au total 1284 patients. (66) Les données n'ont pas pu être synthétisées par une métaanalyse en raison de l'hétérogénéité. Le niveau de preuve GRADE a été considéré comme très bas en raison du risque de biais élevé. La conclusion de cette revue systématique est que la clindamycine pourrait être plus efficace que le placebo pour la réduction du nombre de lésions inflammatoires à 8 et à 12 semaines (acné légère à sévère).

Les nouveaux essais évaluant la clindamycine publiés depuis 2007 ont comparé la clindamycine :

- soit à de nouveaux antibiotiques topiques non commercialisés en France (nadifloxacine et ciprofloxacine) (tableau 10)
- soit en association à d'autres molécules versus chacune des molécules seules (Peroxyde de benzoyle (PB), acide azélaïque, acide salicylique, trétinoïne) (tableaux 12, 13, 14, 15, 16)
- soit à la nicotinamide topique (tableau 9)

Clindamycine versus nicotinamide

Tableau 9 : Clindamycine versus nicotinamide

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Conclusion
Morganti 2011 (70)	ECR nicotinamide-phospho-lipidique émulsion vs clindamycine 1% vs excipient 12 semaines	90 + 30 sujets sains acné légère à modérée	nicotinamide-phospho-lipidique émulsion > clindamycine et excipient S6 à S12 (p<0.005)		Risque de biais : non clair Essai montrant la supériorité du nicotinamide 4%+phospholipides à la clindamycine 1% Difficultés d'interprétation liées aux figures présentant les résultats et aux nombreuses évaluations physico-

					chimiques d'interprétation clinique délicate
Shahmoradi2013 (71)	ECR Nicotinamide 5% vs clindamycine2 % 8 semaines	60 (60) acné modérée âge moyen ≈ 21	Différence entre les 2 groupes non significative (p=0.583) Réduction ASI dans les 2 groupes par rapport à baseline (p<0.001),	pas de données de tolérance	Risque de biais : non clair Essai de supériorité ne mettant pas évidence de différence entre nicotinamide 5% et clindamycine2%

Autres antibiotiques locaux (nadifloxacine, ciprofloxacine)

Il n'a pas été retrouvé d'essais montrant une supériorité de la nadifloxacine ou de la ciprofloxacine comparés à la clindamycine ou l'érythromycine.

Ces molécules ne sont pas commercialisées en France sous forme topique.

Tableau 10 Nadifloxacine ou ciprofloxacine topique vs autre traitement topique ou vs placebo ou absence d'intervention

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Conclusion
Tunca 2010 (72)	ECR Essai de supériorité érythromycine 4% gel vs nadifloxacine 1% crème 12 semaines	76 (86) Acné moyenne à modérée	Réduction du nombre total de lésions à S12 : érythromycine 50.97% nadifloxacine 47.70% ASI érythromycine 21.88 nadifloxacine 20.75	EI moyens ou modérés : 12 patients érythromycine 13 patients nadifloxacine	Risque de biais : haut (insu) Pas de différence mise en évidence entre les molécules dans un essai de supériorité
Jung2011(73)	ECR Essai de supériorité nadifloxacine 1% vs excipient 8 semaines	34 (37) (split) âge moyen 24.1	réduction des lésions non inflammatoires nadifloxacine de 21.4 à 18.4 à S2 et à 11.1 à S8 (p<0.001) ; pour les lésions inflammatoires de 8.7 à 7.2 à S2 et à 2.7 à S8 (p<0.001) changement non significatif avec excipient (p<0.05)	EI léger (érythème, sécheresse) : 6d ans le bras nadifloxacine	Risque de biais : non clair

Kobayashi2011(74)	ECR nadifloxacine 1% vs pas de traitement Co intervention : adapalène0. 1% 8 semaines	50	Diminution du nombre de lésions supérieure dans le bras combiné à S2 (p=0.047) et S8 (p=0.011) ;	Tolérance identique	Essai montrant la supériorité de l'association adapalène + nadifloxacine sur l'adapalènes eul à S8 pour le nombre de lésions inflammatoire s
Ozgen2013(75)	ECR PB 5% vs Excipient Co intervention : nadifloxacine 1% 8 semaines	79 (93) acné légère à modéré e âge moyen≈ 19.5	réduction des lésions inflammatoires : 53.5% vs 22.08% ; des lésions non inflammatoires : 34.8% vs 7.6%, p<0.001 ;	plus d'un EI dans 61.7% vs 37% (p=0.02)	Risque de biais : haut Essai montrant une efficacité de nadifloxacine 1% + BP 5% supérieure à que nadifloxacine +excipient sur les lésions inflammatoire s et non inflammatoire s l'association est un peu moins bien tolérée
Choudhury(76)	ECR Essai de supériorité nadifloxacine 1% vsCL 1% co intervention : PBO 2.5% 8 semaines	79 (84) âge moyen ≈ 21 ans acné légère à modéré e	Diminution d'au moins 50% du nombre de lésions : 88% dans bras nadifloxacine vs 62% dans bras Différence non significative		Risque de biais : haut en simple aveugle Pas de différence significative entre nadifloxacine 1% + BPO 2,5% et CL 1% + BPO 2,5% en termes d'efficacité ou de tolérance
Vali(77)	ECR ciprofloxacine 0,3% vs érythromycin e 4% co- intervention : acétate de	93(110) acné légère à modéré e âge moyen 21,8	Pas de différence significative sur le nombre de papules et comédons ; Réduction significative du nombre de pustules (2,97±2,20 vs	Peu d'EI dans les 2 bras.	Risque de biais : haut ECR en simple aveugle montrant une supériorité à 6 semaines du

	zinc 1,2% 6 semaines		4,16±3,40, p=0,04) et de l'ASI (10,02±6,70 vs 13,86±8,60, p=0,04) dans le groupe ciprofloxacine comparé au groupe érythromycine		ciprofloxacine 0,3% + acétate de zinc 1,2% par rapport à l'érythromycine 4% + acétate de zinc 1,2% en termes de réduction des lésions inflammatoires dans l'acné légère à modérée ; pas de différence en termes de lésions rétentionnelles
--	-------------------------	--	---	--	--

Peroxyde de benzoyle (PB)

Une revue systématique a identifié 5 essais jusqu'en 2010 comparant le PB 5% à l'excipient ayant inclus au total 875 patients. (66) Il n'a pas été possible de réaliser de métaanalyse en raison de l'hétérogénéité des doses ou modalités de traitement et des critères de jugement. Le niveau de preuve GRADE a été considéré comme bas en raison du risque de biais élevé, des différents critères de jugement et de l'absence de comparaison entre les groupes dans un essai. La conclusion de la revue systématique est que le PB pourrait être plus efficace que l'excipient pour réduire le nombre total de lésions ou le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires.

Une autre revue systématique ayant recherché les essais évaluant différentes doses de PB jusqu'en août 2011 ne retrouvait que deux essais comparant des doses usuelles (2.5, 5 et 10%) et ayant un critère de jugement clinique.(78) Ils ne mettaient pas en évidence de différence et étaient à haut risque de biais.(79)(80) La qualité méthodologique de cette revue était faible (Tableau A ; annexe 2).

Une troisième revue systématique concernant le peroxyde de benzoyle dans le traitement de l'acné a identifié 22 essais jusqu'en octobre 2011 ayant inclus 2212 patients au total ; 12 essais comparaient le PB seul, les autres en association. Les essais inclus avaient un risque de biais non clair ou haut. Aucune métaanalyse n'a été possible car seuls 5 essais rapportaient des données chiffrées et en raison de l'hétérogénéité des essais. Cette revue systématique était de qualité méthodologique moyenne (Tableau A ; annexe 2).(81)

Depuis 2007 le peroxyde de benzoyle a été comparé

- à l'excipient

Tableau 11 PB versus excipient

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Kawashima 2010 (82)	ECR PB 3% gel vs excipient 1x/j 12 semaines	331(360) score ISGA supérieur ou égal à 2 âge moyen 21.9	changement en valeur absolue du nombre total de lésions entre S12 et S0 Moyenne ajustée (SE) 42.9 (1.93) lésions groupe PB vs 22.0 (1.89) groupe excipient p<0.001	effets indésirables survenant chez 2% des patients ou plus BPO 3% (30%) excipient (5%)	Haut pour aveugle (effets indésirables visibles)	Confirme l'efficacité du PB 3% (population japonaise)

- au PB + CL (tableau 12)

Associations

Clindamycine + PB

Plusieurs essais ont évalués l'efficacité de l'association clindamycine 1, 2% + PB 2,5%. Les résultats de deux essais comparant l'association à chacune des deux molécules utilisées seules et à l'excipient montre une supériorité de l'association. (83)(84)(85) Toutefois, le gain d'efficacité par rapport à l'utilisation d'une seule molécule est faible. La tolérance de l'association n'est pas moins bonne. Les trois essais comparant cette association à l'adapalène 0,1% montraient une supériorité de l'association en termes d'efficacité et aucune différence n'était mise en évidence pour la tolérance. (86)(87)(88) L'association fixe clindamycine et PB n'est pas commercialisée en France.

Tableau 12 clindamycine + PB vs excipient ou vs chaque molécule seule ou versus autre traitement topique

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
CL+ PB vs CL vs PB vs excipient						
Thiboutot 2008 (83)	ECR CL 1.2% + BP 2.5% gel vs CL 1.2% gel vs BP 2.5% gel Vs excipient	2492 (2813) Acné moyen à modéré	Réduction du nombre total de lésions à S12 CL+BP=47.9 % CL =40.4% BP=41.6% Excipient=26.2%	% effets secondaires CL+BP=5.9% CL=4.3% BPO=5.9% Excipient=6.1%	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu	CL + BP > CL ou BP seul ou excipient

			Succès du traitement CL+BP=34.9 % CL=26.4% BP=26.0% Excipient=16.5%			
Webster 2009(84)	Même étude que thiboutot 2008					
Eichenfield 2011(85)	ECR CL 1.2% + BPO 3% gel vs CL 1.2% gel vs BPO 3% gel vs Excipient 12 semaines	1184 (1319)	Réduction du nombre total de lésions à S12 (en nombre absolu) CL+BP=43.0 CL=35.5 BP=39.0 Excipient = 27.8	Moyens 1% CL+BP 2% CL 2% BP 2% excipient	Non clair pour la randomisation Faible pour insu (double)	CL +BP> CL ou BP ou placebo seul
CL + PB vs adapalène						
Langner 2008(86)	ECR CL + BP vs adapalène 0.1% gel 12 semaines	120 (130) Acné moyen à modéré	Nombre total de lésions : Group 1= 44.1 Group 2=47.8 IL S12 : Group 1=12.5 Group 2=17.8 NIL S12: Group 1=31.6 Group 2=30.0	Pas de différence mais effets amenant à l'arrêt des traitements (1 dans chaque groupe)	Global faible	CL + BP >adapalènesur lésions inflammatoires Pas de risque de biais
Ko 2009(87)	ECR CL 1% + BP 5% vs ADAPALÈNE 0.1% 12 semaines	69 (69)	Nombre de lésions à S12 Différence significative mais data non donnés	Pas de différence ES modérés	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu	CL + BPO déclaré supérieur mais data non disponibles
Guerra 2012(88)	ECR CL 1% + BP vs adapalène 0.1% 12 semaines	168	Skindex à S12	Pas de différence ES modérés		CL + BP>adapalène avec risque de biais global faible
CL + PB vs adapalène+ PB						
Ting2012(89)	ECR essai de supériorité CL 1.2% +BP 2.5% gel vs adapalène 0.1% + BP 2.5% gel 2 semaines	21 (21)	Efficacité = CJ secondaire S2 réduction en nb absolu des lésions Group 1=3.2 Group 2= 3.0 Pas de différence	Plus d'effets indésirables avec adapalène	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu patient Non clair pour gestion des données manquante	Efficacité critère de jugement secondaire ++ Evaluation à S2 Pas de différence

					s	
CL + PB vs CL + trétinoïne						
Jackson 2010(90)	ECR essai de supériorité CL 1% gel + BP 5% vs CL 1.2% gel + trétinoïne 0.025% gel 16 semaines	50 (54) Acné moyen ne à modéré e stable	Réduction du nombre total de lésions à S16 CL+BP=52.4 % CL+ trétinoïne =54.3%	5 patients CL+BP 5 patients CL+trétinoïne Pas d'effets indésirables graves	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu patient Faible pour gestion des données manquante s	Pas de différence Haut risque biais sur insu
CL + PB vs PB solubilisé						
Tanghetti2008(91)	ECR split face Solubilized BP gel 5% vs BP 5% gel + CL 1% Chaque produit sur une moitié de visage	23 (23) Acné modéré e à moyen ne	Réduction du nombre de lésions inflammatoire s S4 Group 1=70% Group 2=61% Réduction du nombre de lésions non inflammatoire s S4 Group 1= 42% Group 2= 28%	Pas de différence entre les groupes	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu patient Non clair pour gestion des données manquante s	Solubilized BP gel > BP 5% gel + CL 1% sur les lésions inflammatoires et les lésions non inflammatoires
Thiboutot2009(92)	ECR essai de supériorité BP 5% solubilisé gel vs CL 1% + BP 5% gel 10 semaines	128 (139) Acné moyen ne à modéré e	Pas de différence à S10 réduction nombre de IL et NIL	Pas de différence. ES modérés	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu patient Non clair pour gestion des données manquante s	Pas de différence alors que plus de patients que tanghetti
CL + PB gel vs CL + PB : comparaison doses/ galéniques						
Dhawan 2009(93)	ECR essai de supériorité CL 1% + BP 5% gel avec excipients vs CL 1%+BPO 5% gel 12 semaines	18 (20)	Réduction du nombre de lésions à S12 CL+BP+ excipients= 72.6% CL+BP=60.8 %	Pas d'effets indésirables graves	Non clair pour la randomisation Elevé pour insu patient Faible pour gestion des données manquante s	Excipients augmentent efficacité et aussi bien tolérés
Dhawan 2013(94)	CL 1.2% + BP 5% vs CL 1.2% + BPO 2.5%	40 (40) acné modéré e à sévère		pas de comparaison entre les 2 groupes	Risque de biais : haut	pas de comparaison entre les 2 groupes

	Co intervention : tazarotène 0.1% 12 semaines					
CL + PB gel vs érythromycines zinc topique						
Langner 2007(69)	ECR essai de supériorité CL + PB Vs érythromycine + zinc acétate 12 semaines	148 (148) Acné moyen à modéré	Nombre de lésions à S12 CL + BP=31.6 érythromycine + zinc=26.9	Moyens ou modérés 20.5% patients CL+BP 30.7% patients érythromycine+zinc	Faible risque de biais	Association CL + BP >érythromycine+zinc

Clindamycine + rétinoïdes

L'association clindamycine + trétinoïne est plus efficace que la clindamycine ou la trétinoïne seule, et que le placebo, dans 2 essais à faible risque de biais. (95)(96)

Un essai de supériorité rapporte une supériorité de l'association clindamycine + tazarotène par rapport à l'association, clindamycine + trétinoïne mais uniquement sur la réduction de lésions non inflammatoires et avec un risque de biais élevé concernant l'insu.(97)

Tableau 13. Clindamycine (CL) + rétinoïdes vs chaque molécule seule vs excipient

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Jarratt2012(95)	ECR Supériorité CL + trétinoïne gel Vs CL vs trétinoïne vs Excipient 12 semaines	1446 (1649) Acné moyen à modéré	> 2 grades à l'ISGA (ITT) Group 1= 36.3% Group 2= 26.6% Group 3= 26.1% Group 4=20.2%	6 cas d'effets indésirables majeurs (1 ; 1 ; 3 ; 1)	Risque de biais global faible	Association supérieure et tolérance identique. Faible de risque de biais
Schlessinger2007 (96)	ECR Supériorité CL 1.2% + trétinoïnesolubilisée0.025% gel vs CL 1.2% trétinoïne 0.025% vs Excipient 12 semaines	2142 (2540) Acné moyen à modéré	Médiane réduction nombre de lésions (total) Groupe 1=47.1% Groupe 2=37.4% Groupe 3=39.6% Groupe4=22.8%	Pas d'effets indésirables majeurs. Plus de cas de pharyngites dans les groupes 1 et 2	Risque non clair pour la randomisation Risque faible pour l'insu (double insu)	Association supérieure Pas de biais d'insu

Tanghetti 2007(97)	ECR Supériorité CL 1% gel + tazarotène 0.1% gel vs CL 1% gel + trétinoïne 0.025% 12 semaines	150 Acné moyen à modéré	Réduction du nombre de lésions A 12 semaines lésions inflammatoires : Groupe 1=77% Groupe 2=67% (NS) A 12 semaines lésions non inflammatoires : Groupe 1=71% Groupe 2=52%	Pas d'effets indésirables majeurs	Risque non clair pour la randomisation Risque élevé pour l'insu (ouvert)	Association CL+tazarotène > association CL+trétinoïne uniquement pour les lésions non inflammatoires avec risques de biais sur l'insu
--------------------	---	----------------------------	---	-----------------------------------	---	---

Clindamycine + PB + adapalène ou trétinoïne

Tableau 14 clindamycine + PB + rétinoïdes

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Del Rosso 2007(98)	ECR Supériorité BP 5% + CL 1% 4 semaines, puis idem + adapalène 1% vs adapalène 0.1% vs BP 5% + CL 1% + adapalène 0.1% 12 semaines	109 (109)	A S12, réduction respective des lésions inflammatoires de 60%, 58%, 71% ; des lésions non infl de 60%, 51% et 71% ; des lésions totales de 61%, 52% et 71% (NS)		haut	Pas de différence mise en évidence entre les 3 bras dans cet essai de supériorité
Kircik 2009(75) 2 RCT regroupés	ECR Supériorité PB 5% + CL 1.2% matin, rétinoïde (trétinoïne microsphère gel 0.04%) soir vs PB 5% wash matin, CL 1.2% + trétinoïne 0.025% soir 12 semaines	147 (147) légère à modérée âge moyen 21.4 ± 8.4	réduction des lésions inflammatoires de : 62.45% vs 54.63% à S12 (NS)		haut	Pas de différence mise en évidence entre une association PB+CL+ rétinoïde Comparant soit trétinoïne microsphère 0.04% soit trétinoïne 0.025%

Clindamycine + acide salicylique

Un essai montre que l'association clindamycine et acide salicylique est supérieure au placebo.

Tableau 15 Clindamycine + acide salicylique vs excipient

Etude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Touitou 2008(99)	ECR Supériorité CL phosphate +acide salicylique vs placebo 8 semaines	40(40) acné légère à modérée	réduction du nombre de lésions inflammatoires (p=0.017), non inflammatoires (p=0.041), global (p=0.004) dans le bras interventionnel vs placebo		non clair	Essai montrant qu'à 8 semaines, la combinaison CL + acide salicylique est supérieure au placebo, avec une tolérance similaire

Clindamycine + acide azélaïque

Un essai montre que l'association clindamycine et acide azélaïque est supérieure à chaque produit utilisé seul.

Tableau 16 clindamycine + acide azélaïque vs clindamycine vs acide azélaïque

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Pazoki-Toroud 2011(100)	acide azélaïque 5% vs CL 2% vs combinaison des 2 12 semaines	150 (150) acné légère à modérée âge moyen 23 ans	la combinaison > aux 2 autres (p<0.05)		non clair	Essai montrant que sur les lésions inflammatoires, l'association acide azélaïque 5% + CL 2% est supérieure aux 2 autres isolément

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Le rapport OMS d'avril 2014 concernant les résistances bactériennes confirme que la situation actuelle impose de restreindre l'utilisation d'antibiotiques aux situations où ils sont absolument nécessaires. Une revue systématique a mis en évidence le peu d'éléments de preuves sur lesquels repose l'utilisation des antibiotiques locaux dans l'acné.

Plusieurs essais ont confirmé la supériorité en termes d'efficacité clinique d'une association des antibiotiques locaux à un autre traitement local (PB, rétinoïdes, acide azélaïque) sur chaque produit utilisé seul mais avec un bénéfice clinique minime.

Synthèse argumentaire 2014.

L'efficacité de l'érythromycine, de la clindamycine et du PB par rapport au placebo a été démontré dans l'acné, toutefois le niveau de preuve est bas. (niveau de preuve 3) La tolérance de l'érythromycine et de la clindamycine topique est bonne.

Concernant les essais comparant les molécules entre elles

- la multiplicité des comparaisons en termes de molécules (incluant de nombreux essais évaluant des combinaisons de produits), de galénique, de doses, de durée et de critères de jugement ;
- le nombre d'essais ayant un haut ou non clair risque de biais ;
- l'absence de revues systématiques et métaanalyses de bonne qualité méthodologiques ;empêchent de déterminer clairement si une molécule ou une association est supérieure aux autres.

Deux essais comparant la nicotinamide topique à la clindamycine donnent des résultats contradictoires ne permettant pas de conclure. (Niveau de preuve 3)

Les essais évaluant deux antibiotiques locaux non commercialisés en France, nadifloxacin et ciprofloxacine, n'ont pas démontré leur supériorité en terme d'efficacité par rapport à la clindamycine ou à l'érythromycine topique. (niveau de preuve 3)

La majorité des essais publiés depuis 2007 a évalué des associations fixes dont la plupart ne sont pas commercialisées en France.

Les associations érythromycine /acide azélaïque, clindamycine /PB, CL/rétinoïdes sont supérieures à chacun des produits utilisés seuls et à l'excipient(niveaux de preuve 2 et 3). Toutefois, la taille du bénéfice supplémentaire est minime. Il n'y a pas d'essai comparant l'association fixe aux deux produits appliqués séparément. La diminution du risque d'émergence de résistance aux antibiotiques lorsqu'ils sont associés au PB ou aux rétinoïdes topiques est supposée sur une base physiopathologique mais n'a jamais été démontrée.

Avis de groupe de travail

Les recommandations de 2007 recommandaient de ne pas utiliser une antibiothérapie locale seule et de ne pas associer une antibiothérapie locale à une antibiothérapie per os.

En raison d'une augmentation des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques et de la nécessité de limiter l'utilisation des antibiotiques aux situations où ils sont nécessaires (rapport OMS) ; et en l'absence de preuves démontrant la supériorité d'une association antibiotiques locaux + rétinoïdes comparativement à l'association PB + rétinoïdes locaux ; le groupe de travail ne retient qu'une indication restreinte des antibiotiques locaux dans l'acné et uniquement dans l'objectif d'éviter ou limiter une antibiothérapie générale.

Rétinoïdes locaux

Une revue systématique a identifié 4 essais jusqu'en 2010 comparant la trétinoïne locale 0,025 à 0,05% à l'excipient ayant inclus au total 999 patients. Le niveau de preuve GRADE a été considéré comme bas car les données étaient insuffisamment rapportées et en raison de l'absence d'analyse en intention de traiter. (66)La conclusion de cette revue systématique est que la trétinoïne locale 0,025 à 0,05% pourrait être plus efficace pour réduire le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires (acné légère à sévère).

Dans cette même revue, 4 essais comparant l'adapalène à l'excipient ayant inclus au total 1343 patients ont été identifiés jusqu'en 2010. L'adapalène semblait plus efficace pour réduire le nombre total de lésions et le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires à 12 semaines, et maintenir l'amélioration des lésions à 16 semaines chez les patients ayant répondu à un traitement par doxycycline orale avec ou sans adapalène (acné légère à modérée).(66)

Essais depuis 2007

Rétinoïdes locaux vs excipient

Depuis 2007, 4 essais dont 2 rapportés dans une seule publication, montrent la supériorité sur la réduction du nombre de lésions totales de l'adapalène 0,1%, adapalène 0,03% et adapalène 0,1% lotion par rapport à l'excipient. (101)(102)(103) Deux essais rapportés dans une seule publication montrent la supériorité de l'efficacité du tazarotène 0,1% en mousse sur l'excipient. (104) Ces essais sont tous à haut risque de biais. Le tazarotène 0.1% mousse et l'adapalène 0.3% ne sont pas disponibles en France.

Tableau 17 rétinoïdes locaux versus excipient

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusions
Kawashima2008(102)	ECR adapalène gel 0,1% vs excipient 12 semaines	200 (200)	% de réduction total des lésions 63,2% adapalène versus 36,9% (P<0,0001)	Au moins 1 AE adapalène 0.1 80% excipient 51.5%	Haut pour aveugle effets indésirables des rétinoïdes locaux	adapalène 0.1>excipient
Kawashima2007(101)	ECR Supériorité adapalène 0,1% vs adapalène 0,03% vs excipient	198 (80- 80-78)	Nombre médian de lésions totales dans les 3 groupes fin de trt : 19 - 20- 33 différence significative entre adapalène et excipient pas entre adapalène 0.03 et 0.1	Au moins 1 AE adapalène 0.1 45.5 adapalène0.03 38.8% Excipient 37.2	Haut pour aveugle effets indésirables des rétinoïdes locaux	adapalène supérieur à excipient Comparaison 0.1 et 0.03 pas de conclusion possible
Eichenfield2010(103)	2ECR adapalène 0,1% nouvelle formulation vs excipient 1x/jour 12 semaines	1075 études 1 1066 études 2 (2141) IGA 3 ou 4	Succès IGA (diminution d'au moins deux points) groupe adapalène : 26.3 % versus excipient	Nbre d'AE : Etude 1 : adapalène 75 Excipient 31 Nbre d'AE : Etude 2 : adapalène 43 Excipient 18	Haut pour aveugle effets indésirables des rétinoïdes locaux	adapalène 0.1% lotion supérieur à l'excipient

			17,3 % (étude 1) P<0,001 Et 24.1 et 16.4 (étude 2)			
Berger 2007(105)	ECR trétinoïne 0,04% gel microsphère vs excipient 12 semaines Co intervention : émollient filtre solaire	178 (178)	Critère principal %réduction du nombre de lésions totale S0 s12 Non rapporté		Haut pour aveugle effets indésirables des rétinoïdes locaux	Pas de conclusion possible en l'absence de résultats rapportés
Webster 2009(106)	2ECR investigateur trétinoïne gel 0,05% vs trétinoïne microsphère gel 0,1% vs excipient	(674/376/487)	Pas de résultats chiffrés		Haut pour aveugle	Pas de conclusion possible
Feldman 2013(104)	2 ECR tazarotène 0,1% mousses vs excipient 1 fois/jour	Etude 1 744 (372/372) ; étude 2 742 (373/369)	Critère composite			tazarotène mousse supérieur à l'excipient

Adapalène en traitement d'entretien

Un essai montre la supériorité de l'adapalène 0,1% utilisé en traitement d'entretien 1J/2 ou tous les jours pendant 12 semaines pour la réduction du nombre de micro comédons comparé à l'excipient.(107)

Tableau 18 adapalène 0,1% en traitement d'entretien

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusions
Kubota 2012 (108)	ECR Supériorité adapalène 0,1% + CL 0,1% 2x/J 4 sem puis pour répondeurs randomisation adapalène 1X/j vs adapalène 2X/sem 4 semaines	66 (66)	Pas de résultats chiffrés pour critère principal	Pas de résultats comparant les deux groupes	Haut pour aveugle (essai ouvert) et données incomplètes	Evaluation du traitement d'entretien adapalène continu ou 2x par semaine pas de différence Essai de supériorité pas de conclusion possible

Thielitz2007(107)	ECR non aveugle Sem 0 à sem 8 adapalène0.1 gel matin et PBO 2.5 soir pour tous puis adapalène0.1% 1x/J vs 1J/2 vs excipient 12 semaines	49 (54 patients phase initiale, puis 16, 16, 17 en maintenance)	% de réduction du nombre de micro comédons entre début et fin du traitement d'entretien Résultats non rapportés Pas de différence significative entre 1x/j et 1J/2, supérieur à excipient	Aucun en rapport avec le traitement	Haut pour l'aveugle patient et investigateur (ouverts) Pour évaluation technique Cyast	Efficacité du traitement d'entretien adapalène1X/j ou /2 par rapport à excipient
-------------------	--	---	---	-------------------------------------	--	--

Rétinoïdes topiques versus rétinoïdes topiques

Deux essais montrent que l'adapalène0,3% pour l'unet 0,1% dans l'autre n'est pas inférieur à tazarotène 0,1%.(109)(110)(111)Dans l'essai évaluant l'adapalène 0,3% vs tazarotène 0.1%, la tolérance est meilleure pour l'adapalène.Le tazarotène 0.1% mousse et l'adapalène 0.3% ne sont pas disponibles en France.

Tableau 19 rétinoïdes topiques vs rétinoïdes topiques

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusions
Berger 2007(105)	ECR Supériorité trétinoïne gel microsphère 0,04% vs trétinoïne gel microsphère 0,1% 12 semaines	156	%réduction du nombre de lésions totale S0 S12 39,4% vs 34,4% NS	Tolérance similaire: Significativement moins de sécheresse due au traitement à S2, S4 dans le groupe traitement 0,04%		Essai de supériorité pas de conclusion possible
Thiboutot2008(109)	ECR de non infériorité Evalueur aveugle adapalène 0,3% vs tazarotène gel 0,1% 1x/j 12 semaines Co intervention émollient SPF 15	141 (86/86)	% réduction lésions totales entre J0 et S12 61% (adapalène) versus 57% (tazarotène) (P=0.515; 95% CI: 5,2-9,6) dans les marges de non infériorité	Tolérance AE 31% adapalènevs 42% tazarotène	Non claire pour randomisation et aveugle haut pour données incomplète sur critères de jugement (perdu de vue 7% vs 25%)	Démonstrations de la non infériorité Tolérance meilleure pour adapalène haut risque de biais
Pariser 2008(110) Gold 2008(111)(même essai)	ECR de non infériorité adapalène gel 0,1% vs tazarotène crème 0,1% 1 fois par jour 12 semaines	202	% de modification du nombre total de lésions pas de différence Environ diminution de	% patients avec AE 36% adapalène 33% tazarotène		adapalène gel 0.1% est non inférieur à tazarotène 0.1 pour la diminution du nombre total de lésions

			50%			
Tanghetti2010(112)	ECR Essai de supériorité tazarotène 0,1% crème vs adapalène0,3% gel 1 x / jour 16 semaines Co intervention : émollient filtre solaire	180 (180)	% de réduction des lésions non inflammatoir es 59% adapalène vs 66% tazarotène NS		investigateur aveugle	Pas de conclusion possible
Kircik 2009(113)	ECR supériorité trétinoïne microsphère0,04 % vs tazarotène crème 0,05% 12 semaines	?(40)	Pas de différence Nombre total de lésions		Non clair	pas de conclusion possible
Kircik2007(114)	ECR Supériorité trétinoïne microsphère 0,04% vs adapalène0,1% vs trétinoïne microsphère 0,1% (RAM 0,1%) co intervention : CL 1% + PB 5% 12 semaines	535(353 pas clair) acné modérée à sévère âge moyen20, 4	Dans l'évaluation globale, 35% des sujets ont été améliorés de 2 scores dans le bras AP 0,1% vs 44% dans le bras RAM 0,04% vs 47% dans le bras RAM 0,1% (NS)	Les effets indésirables étaient légers et comparables dans les 3 bras.	Risque de biais : haut Essai en simple aveugle	pas de conclusion possible

Rétinoïdes topiques versus autre traitement local

Un essai comparant adapalène 0,1% vs PB 2,5% et un autre comparant trétinoïne 0,05% versus acide salicylique 3% ont été analysés. Les deux essais ne permettent pas de démontrer que l'un des deux traitements est supérieur à l'autre.

Tableau 20 rétinoïdes topiques versus autre traitement local

Etude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusions
Babaeinejad 2013 (115)	ECR adapalène 0.1% vs BP 2.5% 1X/Jour 2 mois	acné légère EGSS 2 60(60) aucun arrêt	Pas de critère principal désigné A 2 mois Nombre total de lésions adapalène7.13 +/- 3.95 BPO 9.10+ /- 5.13 P value 0.03 Nbre lésions rétentionelles adapalène4.60	8/30 (26,8%) adapalène vs 6/30 (20%)	Haut pour l'aveugle pas de critère principal	Pas de différence pour le nombre total de lésions Significativement moins de lésions rétentionelles à 2 mois avec adapalène 0.1 % vs BP 2.5% (pertinence clinique ?)

			+/- 3.46 BPO 7.30			
Babayeva 2011(116)	ECR Supériorité acide salicylique 3% vs trétinoïne 0.05% crème 12 semaines	46 (46) Acné moyenne à modérée	Réduction du nombre absolu de lésions à 12 semaines Group 1=13.2 Group 2=9.6	Pas d'effets indésirables majeurs	Risque non clair pour la randomisation Risque faible pour l'insu du patient mais élevé pour l'évaluateur	Pas de différence entre les traitements Pas de conclusion possible

Association fixe adapalène 0.1%-peroxyde de benzoyle 2.5% vs chacun des composants vs excipient

L'association fixe adapalène-PB chez les sujets ayant une acné sévère en association aux cyclines (doxycycline 100 mg ou lymécycline 300 mg) est supérieure à un traitement par cycline seule à 12 semaines.(117)(118)(119)(120)(121)

Trois essais montrent une supériorité de l'association adapalène-PB en termes d'efficacité comparé à chacun des composants seul ou à l'excipient.(122)(123)(124)

La poursuite du traitement local permet de maintenir le résultat chez 2/3 des patients contre 1/2 chez les patients recevant l'excipient.

Tableau 21 Association fixe adapalène 0.1%-PB 2.5% vs chacun des composants vs excipient

Etude	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusions
Gold 2010 (117) Poulin2011(118) Tan 2012(119) Brodell2012(120)	ECR adapalène 0.1-BP 2.5 (fixe) vs excipient 1 x/j Co-intervention : doxycycline 100mg puis chez les patients ayant au moins 50% d'amélioration rerandomisation adapalène 0.1-BP 2.5 (vs excipient 1 x/j 24 semaines	Acné sévère IGA 4 459 (459)	Pour phase trt d'attaque 64% de diminution du nombre total de lésion groupe adapalène-PB vs 41% groupe excipient p<0,001 Pour phase traitement d'entretien Taux de succès de l'entretien défini comme la persistance d'au moins 50% de l'amélioration obtenu à la fin du trt d'attaque 79% vs 46% p<0.001		Haut risque de biais pour aveugle compte tenu des effets indésirables des rétinoïdes locaux maintenance 14% adapalène/PB vs 65% de sortie de protocole	L'association fixe adapalène-PBO chez les sujets ayant une acné sévère en association aux cyclines est supérieure à un traitement par cycline seule La poursuite du traitement local permet de maintenir le résultat chez 2/3 des patients contre 1/2 chez les patients recevant l'excipient
Dréno 2011(121)	ECR adapalène 0,1%BP	, 83% des patients IGA = 3	% médian de réduction du nombre de		Haut pour l'aveugle	adapalène-BP en association à

	2.5(fixe) vs excipient 1x/j Co-intervention : lymécycline 300mg 12 semaines	(acné modérée), 17% des patients IGA = 4 (acné sévère).	lésions totales à S12. -74 % adapalène BP+ lymécycline Vs -56 % placebo + lymécycline (p<0,001)			la lymécycline est supérieur à 12 semaines à la cycline seule
Gold 2009(122)	ECR adapalène 0.1- BP 2.5 (fixe) vs adapalène vs PB vs excipient	1668 (1668)	Taux de succès (% patient blanchit ou quasi blanchit IGA 0 ou 1) à S12 : 30,1 adapalène-BP 19,8 adapalène 22,2 PBO 11,3 excipient p<0,006,		Haut pour aveugle	supériorité de l'association adapalène- pben termes d'efficacité comparée à chacun des composants seuls ou à l'excipient.
Thiboutot 2007(123)	ECR adapalène 0.1- BP 2.5 (fixe) vs adapalène vs PBO vs excipient	517 (517)	taux de succès (% patient blanchit ou quasi blanchit IGA 0 ou 1) à S12 27,5 adapalène-PB 15,5 adapalène 15,4 PBO 9,9 excipient (p<0,008 1vs2; p<0,003 1vs3; p<0,002 1vs3)	AE en rapport avec le trt incidence 17.4% adapalène -PB 20.3%ada palène 6.7%PB et 5.6 %excipien t	Haut pour aveugle	supériorité de l'association adapalène- pben termes d'efficacité comparé à chacun des composants seuls ou à l'excipient.
Gollnick2 009(124)	ECR adapalène 0.1- BP 2.5 (fixe) vs adapalène vs PB vs excipient	1670(1670)	taux de succès (% patient blanchit ou quasi blanchit IGA 0 ou 1) à 12 sem 37,9 adapalène-PB 21,8 adapalène 26,7 PBO – 17,9 excipient (p<0,001 1vs2; p<0,001 1vs3; p<0,001 1vs3)		Haut pour l'aveugle	supériorité de l'association adapalène- PB en termes d'efficacité comparé à chacun des composants seuls ou à l'excipient.

Conclusion de l'avis de la commission de transparence du 18 janvier 2012

Dans 3 études, EPIDUO gel a été comparé à chacun de ses principes actifs constitutifs utilisés seuls et au placebo dans l'acné légère à modérée. Son efficacité a été jugée par plusieurs critères: la réduction du nombre de lésions et succès (pourcentage de patients avec note de 0 ou 1 sur un score en 6 points). Sur ces critères, l'association adapalène-PB s'est montrée supérieure dans les 3 études à l'adapalène et au placebo. L'association adapalène-PB a été supérieure à l'adapalène seul et au placebo dans les 3 études et au PB dans deux études (dans la troisième étude EPIDUO gel n'a pas été supérieur au PB). Dans l'acné modérée à sévère et dans l'acné sévère, EPIDUO gel/cycline a été supérieur à une cycline seule dans deux études sur la réduction du nombre de lésions totales ; -74,1% vs -56,8%

($p < 0,001$) avec lymécycline et -64% vs -41% ($p < 0,001$) avec la doxycycline.

La différence d'efficacité entre EPIDUO gel et chacun de ses principes actifs est faible.

En traitement d'entretien de l'acné sévère, EPIDUO gel pendant 24 semaines a été supérieur au placebo sur le maintien du taux de succès obtenu avec la doxycycline sur le nombre de lésions totales 78,9% versus 45,8% ; ($p < 0,0001$).

Aucune étude n'ayant comparé l'association fixe EPIDUO gel à l'association des deux principes actifs appliqués séparément, la synergie des 2 principes actifs appliqués dans le même temps n'a pas été démontrée.

Les patients ayant eu au moins un événement indésirable ont été plus nombreux avec EPIDUO gel qu'avec chacun des principes actifs utilisés seuls: 21% pour EPIDUO gel, 15% pour adapalène, 8,5% pour PB et 6% pour le placebo. De même, les abandons de traitement ont été plus nombreux dans le groupe EPIDUO gel que dans les groupes de ses composants seuls. Les effets cutanés locaux (irritation, sensation de brûlures, etc.) sont les plus fréquents. Des œdèmes du visage ont été également signalés (RCP).

L'association fixe de PB à 2,5% et d'adapalène à 0,1% n'est pas toujours adaptée au type d'acné rencontrée, selon sa prédominance rétentionnelle ou inflammatoire.

EPIDUO gel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre de chacun de ses deux principes actifs.

Quels éléments nouveaux depuis 2007?

La confirmation de l'efficacité du traitement d'entretien par rétinoïdes topiques ou association rétinoïdes topiques et PB conduit à insister sur l'importance d'un traitement d'entretien local pour maintenir le résultat obtenu et ainsi diminuer la quantité d'antibiotiques consommée par voie orale.

Synthèse argumentaire 2014.

Depuis 2007, 6 nouveaux essais (adapalène=4 dont un seul adapalène 0.1%, tazarotène n=2) confirment l'efficacité des rétinoïdes locaux par rapport à l'excipient. (niveau de preuve 2)

L'association fixe adapalène 0,1%-PB 2,5% a montré sa supériorité par rapport à l'excipient et à l'adapalène seul dans 3 études sur 3 et par rapport au PB seul dans 2 études sur 3. (niveau 2)

adapalène 0,1%-PB 2,5% associé aux cyclines est supérieure aux cyclines seules. (niveau 2)

La comparaison à ses composants seuls en association aux cyclines n'a pas été évaluée. Aucun essai n'a comparé l'association adapalène 0.1% et PB 2.5% à l'adapalène 0.1% seul.

L'adapalène et l'association fixe adapalène 0,1%-PB 2,5% sont supérieurs à l'excipient en traitement d'entretien (niveau de preuve 2). L'association fixe n'a pas été comparée à l'adapalène seule ou le PB seul dans le traitement d'entretien.

Avis du groupe de travail

Il retient la démonstration de l'efficacité du traitement d'entretien par adapalène seul ou par adapalène et PB dans le maintien de la réponse obtenue après un traitement d'attaque. (Grade B)

L'association rétinoïdes et PB étant supérieure à chacun des produits utilisés seuls en traitement d'attaque, une association de traitement local est recommandée à partir du Grade 2 GEA. (Grade B)

En raison de l'absence d'essai comparant l'association fixe adapalène 0,1%-PB 2,5% aux deux composants appliqués séparément, et d'essai ayant démontré une adhésion au traitement local supérieure pour une application par jour versus deux, il n'est pas retenu que l'association fixe ait un intérêt plus important par rapport aux deux produits appliqués séparément.

Autres traitements locaux

Acide azélaïque

Une revue systématique a identifié 2 essais comparant l'acide azélaïque à l'excipient ayant inclus au total 132 patients, le niveau de preuve GRADE a été considéré comme bas en raison du peu de données disponibles, et d'imprécisions sur la sévérité de l'acné dans un des essais. (66)

Essais depuis 2007 :

L'acide azélaïque a été évalué en association avec la CL ou l'érythromycine. (tableau 7 et 16)

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Il était précisé dans les recommandations 2007 que l'acide azélaïque gel à 15% ou crème à 20%, à raison de 2 applications par jour pouvait être utilisé dans l'acné à prédominance inflammatoire localisée, mais que son efficacité en pratique clinique semblait être limitée

Depuis il a été démontré que l'association antibiotiques locaux et acide azélaïque (20% dans l'essai en association avec l'érythromycine et 5% dans l'essai en association à la CL) était supérieure chacun des produits utilisés seuls.

Synthèse argumentaire 2014.

Deux essais montraient la supériorité en termes d'efficacité clinique de l'association antibiotiques locaux et acide azélaïque (20% dans l'essai en association avec l'érythromycine et 5% dans l'essai en association à la CL) versus chacun des produits utilisés seuls. (niveau 3)

Avis du groupe de travail

L'acide azélaïque peut être proposé en traitement d'attaque en association au peroxyde de benzoyle. Toutefois, en l'absence d'essai évaluant cette association, celle-ci sera proposée en alternative à l'association rétinoïdes + peroxyde de benzoyle

Antiandrogènes topiques

Cette formulation n'est pas disponible en France. Un ECR de petite taille a montré une amélioration significative du nombre de lésions et de l'index de sévérité de l'acné en utilisant de la spironolactone topique (5%) par rapport au placebo. (125) Une étude randomisée a comparé l'efficacité du cortexolone 17 α -propionate en topique, la trétinoïne topique et un placebo. Le cortexolone 17 α -propionate a montré une supériorité par rapport au placebo mais n'était pas statistiquement différent de la trétinoïne concernant le nombre de lésions d'acné et la sévérité des lésions d'acné. (126)

Tableau 22 Anti-androgènes topiques (Spironolactone et Cortexolone 17 α propionate)

Etude	Méthodes	Population	Critères de jugement	Résultats
Afzali 2012 (125)	ECR spironolactone topique (5%) vs excipient	78 patients acné modérée	Evaluation à 6 semaines <i>Nombre total de lésion (TLC)</i> <i>Index de sévérité de l'acné (ASI)</i>	Dans le groupe intervention : Amélioration significative du <i>nombre total de lésions</i> (5.1 (SD=4.7) vs 10.0 (SD=6.5), p=0.007) Amélioration significative de <i>l'index de sévérité d'acné</i> (5.2 (SD=4.3) vs 8.0 (SD=5.7) p=0.05) Effets indésirables : 4 patients dans le groupe intervention ont rapporté des troubles de la pigmentation aux sites d'application du traitement

Triful 2011(126)	ECR Cortexolone 17 α propionate (1%) vs Trétinoïne 0.05% vs Placebo	77 patients avec une acné modérée sont randomisés 28 dans le bras intervention 1 30 dans le bras intervention 2 14 dans le bras contrôle	Evaluation à 8 semaines ; <i>Nombre total de lésion (TLC)</i> <i>Nombre de lésion inflammatoire (ILC)</i> <i>Index de sévérité de l'acné (ASI)</i>	TLC (% d'amélioration) Intervention 1 : 65% Intervention 2 : 52% Contrôle : 37% (Intervention 1 : p>0.05 vs intervention 2 et p=0.0017 vs placebo) ILC (% d'amélioration) Intervention 1 : 67% Intervention 2 : 51% Contrôle : 39% (Intervention 1 : p> 0.05 vs intervention 2 et p=0.013 vs placebo) ASI (% d'amélioration) Intervention 1 : 68% Intervention 2 : 53% Contrôle : 39% Intervention 1 : p>0.05 vs intervention 2 et p=0.009 vs placebo) Effets indésirables similaires dans les 2 groupes en termes de nature et de fréquence.
------------------	---	---	---	--

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Ces traitements locaux n'étaient pas cités en 2007.

Synthèse argumentaire 2014

Il y a peu d'études ayant évalué la spironolactone topique et cortexolone 17 α -propionate dans le traitement de l'acné. Des études de plus grande envergure sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces traitements.

Avis de groupe de travail

Il n'existe pas actuellement de spécialité topique d'antiandrogènes disponible. Le niveau de preuve est insuffisant pour pouvoir recommander ces molécules topiques

Dapsone

Une supériorité de l'efficacité de la dapsone en gel 5% par rapport au placebo a été retrouvée dans une large étude randomisée comparant l'efficacité de la dapsone en gel 5% par rapport au placebo chez 3010 patients après 12 semaines de traitement. (127) Un essai en cross-over chez 64 patients présentant un déficit en G6PD n'a pas trouvé de différence de chute d'hémoglobine entre le groupe traité par dapsone gel et le groupe placebo après 12 semaines. (128)

Tableau 23 dapsone topique vs excipient

Etude	Méthodes	Population	Critères de jugement	Résultats
-------	----------	------------	----------------------	-----------

<p>Draelos 2007(127)</p>	<p>ECR Dapsone en gel 5% vs placebo</p>	<p>3010 patients randomisés (103 centres)</p>	<p>Evaluation à 12 semaines Score global d'évaluation de l'acné (GAAS) Réduction du nombre total de lésion d'acné Effets secondaires</p>	<p>Dans le groupe intervention :</p> <p>Score global d'évaluation de l'acné (GAAS :) 40.5% des patients ont un score à 0 ou 1 vs 32.8% des patients dans le groupe contrôle (p<0.001)</p> <p>Réduction du nombre total de lésion d'acné 39% de réduction du nombre de lésion vs 32% dans le groupe contrôle (p<0.001)</p> <p>Effets secondaires Réaction locale au site d'application, sécheresse cutanée, érythème, desquamation</p>
<p>Lucky 2007(129)</p>	<p>Essai non comparatif, ouvert Intervention : Dapsone 5%</p>	<p>506 patients sont recrutés, 340 terminent l'étude (79 perdus de vue, 59 retrait d'étude, 11 sorties liées à des effets secondaires, 6 sorties liées à des problèmes d'observance, 4 sorties pour des problèmes d'efficacité et 1 sortie pour violation du protocole)</p>	<p>Evaluation à 12 mois Réduction du nombre total de lésion d'acné Effets secondaires</p>	<p>Réduction du nombre total de lésion d'acné par rapport à l'inclusion</p> <p>49% de réduction du nombre de lésion (p<0.001)</p> <p>68 % des patients ont eu au moins 1 effet secondaire Les plus fréquents (>5% des patients) étaient une sécheresse cutanée, un rash, des lucites, des brulures, des érythèmes, du prurit, une aggravation de l'acné et une desquamation</p>
<p>Reimer 2008(130)</p>	<p>ECR 12 semaines + suivi observationnel pendant 12 mois dapsone en gel 5% vs excipient</p>	<p>1306 patients randomisés (108 centres) Agés de 12 à 15 ans</p>	<p>Evaluation à 12 semaines Score global d'évaluation de l'acné (GAAS) Réduction du nombre total de lésion d'acné Effets secondaires</p>	<p>Dans le groupe intervention :</p> <p>Score global d'évaluation de l'acné (GAAS :) 40% des patients ont un score à 0 ou 1 vs 28% des patients dans le groupe contrôle (p<0.001)</p> <p>Réduction du nombre total de lésion d'acné 34.6% de réduction du nombre de lésion vs 24.8% dans le groupe contrôle (p<0.001)</p> <p>Effets secondaires Réaction locale au site</p>

				d'application, sécheresse cutanée, érythème, pharyngite et céphalées
Fleischer 2010(131)	ECR adapalène gel 0.1% vs PB en gel Vs crème hydratante Co-intervention : dapsonne en gel 5%	301 patients randomisés (22 centres)	Evaluation à 12 semaines Réduction du nombre total de lésion d'acné par rapport à l'inclusion Réduction du nombre de lésion inflammatoire/non inflammatoire d'acné par rapport à l'inclusion Succès (Score global d'évaluation de l'acné (GAAS) =0 ou 1)	Réduction du nombre total de lésion d'acné par rapport à l'inclusion Bras 1= 39(+/-29) (vs bras 3 p=0.004 ; versus bras 2 p=0.62) Bras 2=52(+/-31) (vs bras 3 p=0.056) Bras 3=46(+/-36) Succès (Score global d'évaluation de l'acné (GAAS) =0 ou 1) Bras 1=43% (vs bras 3 p=0.0395 ; vs bras 2 p=0.29) Bras 2=35.7% (vs bras 3 p=0.318) Bras 3=29% Effets indésirables les plus fréquents : bras 1= Brulures (10%) ; bras 2= interaction médicamenteuse (bronzage au site d'application)
Piette 2008(128)	ECR en cross over dapsonne en gel 5% vs excipient	64 patients randomisés 32 reçoivent la dapsonne topique en 1 ^{er} 21 reçoivent le placebo en premier Patients de plus de 12 ans souffrant d'un déficit en G6PD	Evaluation à 12 semaines Hémoglobine	Modification de l'hémoglobine a 12 semaines Dapsonne= -0.03 (0.59) Placebo=0.01 (0.64)

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Ce traitement local n'était pas cité en 2007.

Synthèse argumentaire 2014

Une étude a démontré que la dapsonne topique était plus efficace que l'excipient. Une étude a démontré la supériorité de l'association dapsonne/ PB ou adapalène par rapport à dapsonne /excipient.

Avis du groupe de travail

Cette molécule sous forme topique a été approuvée aux USA en 2005. Elle n'est pas disponible en France. Compte tenu du profil de risque de cette molécule lorsqu'elle est administrée par voie orale (effets indésirables rares et graves dont toxidermie sévère et agranulocytose), les données de la littérature sur son rapport bénéfice/risque sont insuffisantes pour recommander ce traitement.

Traitements généraux

Antibiotiques par voie générale

Cyclines

Une revue systématique retrouvait jusqu'en 2010(66)

-pour la doxycycline : deux essais versus placebo (1 essai, n=113, doxycycline 40 mg/jour trouvaient une différence significative pour tous les type de lésions à 6 mois, 1 essai 100mg/jour ne comparant pas les groupes entre eux). Les auteurs ont conclu que le niveau de preuves selon GRADE était très bas. Les essais comparatifs retrouvés étaient 1 essai versus oxytétracycline, 1 versus minocycline, 1 versus érythromycine.

-pour la lymécycline: pas d'essais versus placebo, 3 essais versus minocycline (1038 patients, montrant une supériorité de la minocycline pour la réduction des lésions inflammatoire).

Une revue systématique a recherché les essais publiés jusqu'en mars 2006 évaluant l'efficacité des cyclines dans l'acné.(108)Les auteurs relèvaient une grande hétérogénéité dans le schéma des 57 études contrôlées sélectionnées. Cette revue ne permet pas de mettre en évidence la supériorité d'une cycline (tétracycline, minocycline, doxycycline, lymécycline) par rapport à une autre.

Minocycline

Une revue systématique Cochrane incluait les essais contrôlés randomisés comparant la minocycline à un placebo ou un traitement actif jusqu'en février 2012. (35) Trente-neuf essais (6013 patients) ont été inclus. Les essais étaient en général de petite taille et à haut risque de biais. La durée médiane des essais de 12 semaines, 33 incluaient des acnés modérées et 24 des acnés sévères. Les comparateurs étaient: oxytétracycline (n=2), tétracycline (n=7), doxycycline (n=5), lymécycline (n=4), roxithromycine (n=1), faropenem (n=1), josamycine (n=1) gluconate de zinc (n=1) acétate de cyprotérone /éthinyloestradiol (n=1), 5-alpha réductase inhibiteur (n=1). Les autres comparateurs étaient des traitements topiques : CL (n=3), érythromycine/zinc (n=1), acide fusidique (n=1) et PB et PB/érythromycine (n=1). Des combinaisons de traitements ont été évaluées dans 4 essais, et deux comparaient minocycline et isotrétinoïne. Presque tous les essais utilisaient plus d'un critère de jugement et plus de 50 méthodes d'évaluation différentes étaient utilisées. Au total, les essais inclus dans cette revue montraient que la minocycline est un traitement efficace de l'acné modérée à sévère à la dose de 100mg par jour. Toutefois aucune étude n'a démontré une supériorité cliniquement pertinente de la minocycline par rapport aux autres traitements. Il n'y a aucune preuve de l'efficacité de la minocycline dans les acnés résistantes aux autres

traitements ou d'une action plus prolongée. L'analyse de la littérature concernant les effets indésirables mettait en évidence un risque plus élevé de lupus érythémateux.

Doxycycline faible dose

Trois essais dont deux non publiés comparant une dose de 40 mg/j de doxycycline à une dose de 80 à 160 mg/j ont été retrouvés depuis 2007.(132)
Ces essais n'apportent pas d'éléments en faveur de l'utilisation des cyclines à faibles doses

Tableau 24 Cyclines faible dose

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Toossi 2008(132)	ECR doxycycline 100 mg/j + placebo 1/j vs doxycycline 20 mg x 2/j Durée : 3 mois	71(100)	Réduction significative du nombre de lésions inflammatoires dans chaque groupe	- 1 AE digestif (nausées vomissements) groupe faible dose - 6 AE dont 5 œsophagites et 1 folliculite groupe dose pleine	Risque de biais : non clair	Analyses statistiques non disponibles Pas de comparaison entre les deux groupes
Essai non publié NCT 01320033 Galderma	ECR 40 mg vs 100 mg		pas de résultats postés. Terminée en janvier 2012			
Essai non publié NCT 00612573 Warner Chilcott	ECR Doxycycline 40mg (64 patients) vs 80mg (65 patients) vs 160 mg (61patients) vs PBO (67 patients) 12 semaines acné modérée à sévère		Résultats postés en fév. 2011 : % de patients avec succès selon l'Investigator global assessment (IGA) à 12 semaines doxy 40 mg: 14.1 (6.6 to 25.0) 80 mg: 15.4 (7.6 to 26.5) 160 mg:29.5 (18.5 to 42.6) PBo : 16.4 (8.5 to 27.5)			Pas de différence significative entre doxycycline et placebo quel que soit la dose

Cycline en association

- Lévamisole

Dans un essai de petite taille, le lévamisole 2,5 mg/kg/semaine associé à la doxycycline 100 mg/jour est plus efficace que la doxycycline seule. (133) Risque de biais non clair. Aucun chiffre absolu mais seulement le pourcentage de réduction, pas de données sur la comparabilité de la sévérité à l'inclusion. Aucune conclusion possible.

- Mupirocine nasale/rifampicine orale

Un essai randomisé mené chez 105 patients montre l'absence de bénéfice supplémentaire de la mupirocine nasale ou de la rifampicine orale associée à un traitement par doxycycline 100 mg x 2/j + clindamycine topique x 2/j + adapalène gel x 1/j. (134)

- Pour les essais en association avec l'association fixe adapalène/PB voir tableau 21

Tableau 25 Cyclines en association avec autre traitement systémique

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Ansarin 2008(133)	ECR lévamisole 2,5 mg/kg/semaine vs placebo co-intervention : doxycycline 100 mg/jour Durée : 6 mois	59: 29 vs 30 (60)	Sur % de réduction nbre de lésions : lévamisole significativement plus efficace que placebo sur tous types de lésions (totales, inflammatoires et rétentionnelles)	Groupe lévamisole : - 2 patients avec dyspepsie mineure - 1 patient avec leucopénie réversible à l'arrêt du lévamisole	Non clair	Aucun chiffre absolu mais que % de réduction, pas de données sur la comparabilité de la sévérité à l'inclusion. Aucune conclusion possible Profil de tolérance du lévamisole AE grave rapportés
Khorvash 2013(134)	ECR mupirocine pommade intra nasale x 2/j 10 J vs rifampicine orale 300 mg x 2/j 10 jours vs absence de traitement Co intervention : doxycycline 100 mg x 2/j + CL topique x 2/j + adapalène gel x 1/j 12 semaines	105, pas de sortie d'étude, nombre de patients dans chaque groupe non précisé	.Les 3 groupes sont significativement améliorés à 12 semaines.	Irritation gastrique chez 5 patients tt standard vs 3 groupe mupirocine. Photosensibilité chez 2 patients sous rifampicine.	Haut pour l'aveugle : pas de triple placebo le score GAGS diffère significativement à l'inclusion	Après prise en compte de la différence à l'inclusion, pas de différence d'efficacité entre les 3 groupes

Erythromycine

Une revue systématique n'a pas retrouvé jusqu'en 2010 d'essai comparant l'érythromycine au placebo.(66) Cette revue a retrouvé un essai versus doxycycline (56 patients, les résultats non significatifs de la comparaison des deux groupes dans cet essai de supériorité ne permettaient pas de conclure), 3 essais versus tétracycline (300 patients, pour deux d'entre eux la comparaison n'était pas significative et un ne rapportait pas de comparaison). Nous n'avons retrouvé aucun nouvel essai depuis 2010.

Azithromycine

Quatre essais publiés depuis 2007 ont comparé l'azithromycine aux cyclines : deux essais de supériorité ne permettent pas de conclure la différence étant non significative, un essai de non infériorité présente des résultats non interprétables et un essai de non infériorité non publié a été interrompu pour manque d'inclusion.

Tableau 26 azithromycine vs autre antibiothérapie systémique

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	conclusion
Azithromycine vs doxycycline						
Babaeinejad 2011(135)	ECR Essai de supériorité azithromycine 250 mg x 2 /j pendant 4 jours consécutifs/mois doxycycline 100 mg/j Durée 3 mois	50 vs 50 (100)	Différence non significative sur réduction du nombre de lésions en % par rapport à l'inclusion et Score de Michaelson	Troubles digestifs mineurs (3 épigastralgies, 1 nausées), groupes non précisés	Haut	Pas de conclusion possible
Moravvej 2012(136)	ECR, investigateur aveugle Essai de supériorité doxycycline 100 mg/j vs azithromycine 500 mg x 3/semaine Co-intervention: trétinoïne 0,05% topique/j Durée 12 semaines	30 vs 30 (69)	Pas de différence significative entre les deux groupes.	17,6% groupe azithromycine vs 17,1% groupe doxycycline : mineurs et transitoires.	Haut	Pas de conclusion possible

Maleszka 2011(137)	ECR Essai non infériorité double placebo azithromycine 500 mg/j pendant 3 jours première semaine puis 500 mg/semaine pdt 9 semaines vs doxycycline 100 mg x 2 /j premier jour puis 100 mg/j pdt 12 semaines Co-intervention: lotion kératolytique (acide salicylique à 2% et 40% alcool) x 2/ jusqu'à la fin de l'étude (S16)	109 vs 115 (120 vs 120)	Azithromycine un peu moins efficace sur la réduction du nombre de lésions inflammatoires et totales en fin de traitement, mais équivalent en fin d'étude. Mais critères de non infériorité remplis (?)	26 (21,7%) azithromycine vs 29 (24,2%) doxycycline AE digestifs (nausées 2 vs 9)	faible	Pas d'intérêt de l'azithromycine vs doxycycline
NCT 00392223 Non publiée Résultats postés sur clinical trial .gov	ECR Essais de non infériorité azithromycine 2gr/semaine vs minocycline 100mg/J 8 semaines	Prévu 212 Essai interrompu par manque de recrutement Inclus 118				
Azithromycine comparaison différents schémas						
Basta- Juzbasić2007(138)	ECR azithromycine 500 mg/semaine pdt 6 semaines vs azithromycine 500 mg/semaine pdt 9 semaines vs azithromycine 500 mg/semaine pdt 12 semaines Co-intervention : azithromycine 500 mg/j pdt 3 jours lotion kératolytique x 2/j	93 = 30 vs 31 vs 32 (120)	Pas de différence significative entre les 3 groupes ni en fin de traitement ni à 6 mois.	27 effets indésirables chez 21 patients, pas de différence entre les 3 groupes (anomalies hépatiques, troubles digestifs) AE mal décrits.	Haut	Pas de groupe comparateur d'intérêt, pas de conclusion possible.

Rassai 2013(139)	ECR simple aveugle, 2 groupes parallèles azithromycine 500 mg/j 3 jours par semaine + lévamisole 150 mg/j 2 jours par semaine vs azithromycine 500 mg/j 3 jours par semaine Durée 2 mois	148 = 74 vs 74 (169)	Réduction du nombre de papules, de pustules, de nodules et de kystes significativement supérieure dans le groupe azithromycine + lévamisole que dans le groupe azithromycine seul. Taux de satisfaction des patients significativement plus important dans le groupe bithérapie vs azithromycine seule.	troubles intestinaux 2 vs 11, céphalées 1 vs 1, prurit 1 vs 0, urticaire 1 vs 0, myalgies 1 vs 1. 2 patients sortis pour AE digestifs vs 3	Haut	Efficacité supérieure de l'association azithromycine- lévamisole
Autres antibiothérapies						
Hayashi 2011(140)	ECR Ouvert minocycline 100 mg vs roxithromycine 150 mg x 2/j vs faropénème 200 mg x 3/j Durée 4 semaines	126 = 40 vs 43 vs 43 (150)	Pas de différence entre les 3 groupes, Analyse bactériologique: acquisition de résistance sous roxithromycine	- Nausées dans 4,1% des patients du groupe minocycline. - Aucun effet indésirable groupe roxithromycine. - Diarrhée dans 5,9% des patients groupe faropénème	Haut	Pas de différence d'efficacité entre les 3 groupes, mais résistance sous roxithromycine, effets indésirables dans les deux autres groupes. Pas de comparaison vs un traitement de référence

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Aucun des nouveaux essais n'apporte d'information supplémentaire. La minocycline n'a plus d'indication dans l'acné. Les nouvelles données sur l'importance des résistances aux antibiotiques amènent à insister sur la nécessité de limiter leur utilisation (indication et durée) aux situations où ils sont nécessaires.

Synthèse argumentaire 2014

Les cyclines sont efficaces dans l'acné, sur les lésions inflammatoires et à un moindre degré sur les lésions non-inflammatoires. Toutefois le niveau de preuve en faveur de cette efficacité est faible.

La minocycline n'a plus d'indication dans l'acné en raison d'une balance bénéfice risque défavorable.

Il n'y a pas d'argument en faveur de la supériorité de l'une ou de l'autre cycline en termes d'efficacité.

Il n'y a pas d'argument en faveur de la prescription de doxycycline à faibles doses, les 3 études effectuées depuis 2007 ne permettant pas de démontrer la supériorité de ces schémas ou leur non infériorité par rapport aux doses usuelles.

L'apparition de résistances bactériologiques concernant *P. acnes* et d'autres germes de la flore cutanée, incite à utiliser les cyclines sur des périodes courtes (3 mois). Cette durée de trois mois repose sur le fait que c'est la durée la plus souvent utilisée dans les essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité des cyclines par voie orale. Aucune étude n'a déterminé la durée optimale induisant le plus faible taux de résistance aux antibiotiques.

Il a été démontré que l'adjonction d'un traitement local par adapalène (argumentaire 2007), ou adapalène+PB, aux cyclines par voie orale, permettait d'augmenter l'efficacité et d'obtenir plus rapidement une amélioration. Il n'y a pas d'essai comparant cyclines orales + rétinoïdes à cyclines orales + PB à cyclines orale + association PB-rétinoïde.

L'efficacité de l'érythromycine par voie orale dans l'acné repose sur un très faible niveau de preuves. Le pourcentage de souches de *P. acnes*-résistantes est très élevé.

Les essais évaluant d'autres antibiotiques notamment l'azythromycine ne permettent pas de démontrer leur efficacité ou leur supériorité ou non infériorité par rapport aux cyclines. Le risque d'effets secondaires et d'induction de résistances bactériennes n'a pas été évalué.

Avis du groupe de travail

Le traitement d'attaque par cyclines par voie orale sera prescrit en association avec un rétinoïde topique ou l'association PB et rétinoïde topique et jusqu'à obtention de la rémission, obtenue en général au bout de 6 à 8 semaines et pour une durée maximum de 3 mois. (Grade B) Ce traitement sera relayé par un traitement d'entretien (voir traitement local).

L'érythromycine doit être réservée à des situations exceptionnelles (en troisième intention, grade 3 GEA, retentissement sur la qualité de vie, contre-indication aux cyclines par voie générale) en association avec un traitement local non antibiotique, compte tenu du très faible niveau de preuve de son efficacité et des taux de résistance importants de certaines bactéries à cet antibiotique.

Il n'y a pas d'indication à utiliser d'autres classes d'antibiothérapies par voie orale dans l'acné.

Isotrétinoïne

Isotrétinoïne schéma séquentiel ou faible dose

Deux nouveaux essais évaluant des schémas séquentiels ou à faible doses ne permettent pas de conclure à la supériorité ou l'équivalence de ces différents schémas ou doses d'administration comparativement au schéma usuel. (Tableau 27)

Tableau 27 Isotrétinoïne schémas séquentiels ou faible dose

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance	Biais	Conclusion
Akman 2007(141)	ECR Essai de supériorité Essai ouvert randomisé, Isotrétinoïne : 0.5 mg/kg/j les 10 premiers jours de chaque mois pendant 6 mois vs 0.5 mg/kg/j le premier mois puis les 10 premiers jours des 5 mois suivant vs 0.5 mg/kg/j pendant 6 mois	60 : 22 vs 19 vs 19 (66) grade global FDA 2 et 3-4 échec ou récidive rapide après ATB par voie orale	Diminution du grade global FDA : pas de différence significative entre les 3 groupes par ANOVA ($P =$ 0.554).	Effets indésirables de type sécheresse cutanée d'autant plus important que l'exposition est importante (dose- dépendance)	Haut risque de biais	Pas de conclusion possible
Lee 2011(142)	ECR investigateur aveugle, essai de supériorité isotrétinoïne: 0.5–0.7 mg/kg/j vs 0.25–0.4 mg/kg/j vs 0.5–0.7 mg/kg/j pendant 1 semaine toutes les 4 semaines Durée de 6 mois	60 acné modérée (non défini) échec ou récidive rapide après ATB par voie orale	Traitement continu, quelle que soit la dose, plus efficace que traitement séquentiel. Pas de différence entre les 2 schémas continus (faible dose/dose conventionnelle).	Effets indésirables plus fréquents dans le groupe traitement conventionnel	Haut risque de biais	Pas de conclusion possible

Isotrétinoïne vs tétracycline + adapalène

Un essai ouvert randomisé mené chez 52 patients des deux sexes de 15 à 35 ans ayant une acné inflammatoire modérée ou sévère (> grade 3 sur le visage, dos ou poitrine selon classification de Leeds) a comparé l'isotrétinoïne vs tétracycline + adapalène topique (143). L'isotrétinoïne orale 1 mg/kg/j en 2 prises était plus efficace que la tétracycline 500 mg x 2/j associée à l'adapalène topique 1/j, avec un effet prolongé 2 mois après l'arrêt du traitement. A noter que les patientes du groupe isotrétinoïne (N=7) étaient sous contraception hormonale orale par Diane®, Cilest® ou Trinovum®. Essai en ouvert ne présentant pas de résultats chiffrés. L'objectif était d'évaluer la flore bactérienne.

Tolérance de l'isotrétinoïne

Plusieurs études observationnelles évaluant l'association entre traitement par isotrétinoïne et augmentation du risque de maladies inflammatoires du tube digestif (MICI) d'une part, et de maladies psychiatriques (en particulier de syndrome dépressif et du risque suicidaire) d'autre part, ont été publiées depuis 2007

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin(MICI)

Des séries de cas ont rapporté des cas de MICI; maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique survenant durant ou dans les suites d'un traitement par isotrétinoïne.(144)Cinq études observationnelles publiées entre 2009 et 2014 visaient à estimer ce risque. Une seule de ces études a mis en évidence une association entre prise d'isotrétinoïne et rectocolite hémorragique.(145)Une métaanalyse reprenant les données des 4 études cas contrôles et d'une étude non publiée concluait à l'absence d'association entre MICI et isotrétinoïne :RR total 0.94 (95% CI, 0.65-1.36), rectocolite hémorragique 1.61 (0.88-2.95), maladie de Crohn0.75 (0.46-1.24). (146)

Au total, il existe des éléments fiables et concordants pour considérer que l'isotrétinoïne n'augmente pas le risque de MICI.

Tableau 28 Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et isotrétinoïne

Etude	Méthodes	Résultats	Points forts et Limites
Bernstein 2009(147)	Etude cas témoin populationnelle Toutes les personnes avec MICI (base de données MICI de l'université de Manitoba) ont été associées à 10 témoins dans la population de la province appariés sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence, et ont été reliées au registre provincial de prescription médicamenteuse.	Pas d'association entre le traitement par isotrétinoïne et les MICI (RR, 1.16 (95% CI, 0.73-1.77), maladie de Crohn 1.15 (0.61-2.02), or rectocolite hémorragique 1.16 (0.56-2.20).	La définition de la population est claire, les moyens pour définir les cas sont très spécifiques. Contrôles issus de la même population et appariés. Faible risque de biais de sélection. Peu de biais de mémoire (cas et contrôles issus de bases de données) Limite: peu d'évènements et pas d'ajustement sur la prise de tétracycline (potentiel facteur confondant)(148)

Etude	Méthodes	Résultats	Points forts et Limites
	Définition de l'exposition à l'isotrétinoïne : toute prescription d'isotrétinoïne		
Crockett 2010(145)	Etude cas témoins populationnelle utilisant une grande base de données d'assurance. Les cas incidents de MICI ont été associés à 3 contrôles appariés sur l'âge, le sexe, zone géographique et durée depuis l'inscription dans cette assurance Définition de l'exposition à l'isotrétinoïne : prescription dans les 12 mois précédents la survenue de la MICI (cas) et 12 mois avant l'inclusion (témoins)	8,189 cas (3,664 Maladie de Crohn, 4,428 rectocolite hémorragique and 97 MICI non spécifié) and 21,832 témoins. Un total de 60 sujets (24 cas and 36 témoins) ont été exposés à l'isotrétinoïne. Des éléments peu concluants d'association entre isotrétinoïne et MICI RR, 1.68 (95% CI, 0.98-2.86), pas association pour la maladie de Crohn 0.68 (0.28-1.68), et association avec la rectocolite hémorragique 4.36 (1.97-9.66).	La définition de la population est claire, les moyens pour définir les cas sont très spécifiques. Contrôles issus de la même population et appariés. Faible risque de biais de sélection. Peu de biais de mémoire (cas et contrôles issus de bases de données) Limite: peu d'évènements et pas d'ajustement sur la prise de tétracycline (potentiel facteur confondant)(148)
Etminan 2013(146)	Etude cas témoins niché (dans une population d'utilisatrice de contraceptif oraux) populationnelle.	Le RR ajusté pour les MICI, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn étaient de 0.99 (95% CI, 0.52-1.90), 1.10 (0.44-2.70), and 0.91 (0.37-2.25), respectivement.	La définition de la population est claire, les moyens pour définir les cas sont très spécifiques. Contrôles issus de la même population et appariés. Peu de risque de biais de sélection. Peu de biais de mémoires (cas et contrôles issus de bases de données). Ajustement sur la sévérité de l'acné, la prise de tétracycline (non fait dans les deux études précédentes) et la méthodologie de cas témoin niché permet de limité le facteur confondant contraception orale déjà impliqué dans les MICI. Limite: peu d'évènements
Alhusayen 2013(149)	Cohorte populationnelle rétrospective individus de 12 à 29 ans un groupe traité par isotrétinoïne et un groupe traité par traitements locaux la survenue d'une MICI était recherchée chez tous Chaque participant suivi au moins un an après l'index date	Pas d'association entre l'utilisation d'isotrétinoïne et la survenue de MICI RR1.14; (95% CI0.92–1.41). Pas d'association avec les traitements locaux (RR 1.11; 95% CI 0.99–1.24).	Possible association entre MICI et acné lui même
Racine 2014(150)	Etude cas contrôles utilisant les données du système d'assurance maladie français Tous les cas incidents de MICI et les remboursements de médicaments sont inclus	7,593 cas de MICI (3,187 rectocolite hémorragique, 4,397 maladie de Crohn and 9 MICI indéterminées) et 30,372 témoins; parmi eux, 26 cas (0.3 %) and 140 témoins (0.4 %) avaient été exposés à	Base de données couvrant 76% de la population française. Définition clair des cas. Ajustements sur les principaux facteurs confondants

Etude	Méthodes	Résultats	Points forts et Limites
	dans cette base de données. Pour chaque cas, 3 témoins ont été appariés sur l'âge, le sexe, l'année d'enregistrement et la durée de suivi.	l'isotrétinoïne. L'exposition à l'isotrétinoïne n'était pas associée à un risque accru de rectocolite hémorragique OR 1.36 (95 % CI 0.76, 2.45) et était associée à une diminution du risque de maladie de Crohn OR 0.45 (95 % CI: 0.24, 0.85). Les résultats étaient similaires lorsqu'ils étaient restreints aux individus de moins de 40 ans, ou aux cas avec coloscopie ou chirurgie intestinale ou ajustés sur les autres traitements de l'acné.	

Manifestations psychiatriques

L'étude du rapport bénéfice risque réalisée en 2008 par l'AFSSAPS a conclu à un rapport bénéfice risque favorable. Une lettre aux professionnels de santé adressée en mai 2009 par l'AFSSAPS, le Conseil de Coordination de la Dermatologie et la Société Française de Dermatologie (<http://ansm.sante.fr/content/download/19969/241899/>) stipulait :

« L'acné, en particulier sévère, peut s'accompagner, en dehors de tout traitement, de troubles de l'humeur, de dépression, d'une altération de l'image de soi, parfois favorisés par la période de l'adolescence. Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques ainsi que de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été signalés lors d'un traitement par isotrétinoïne.... Les études publiées dans la littérature scientifique n'ont pas permis d'établir une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. La plus récente étude, celle d'Azoulay et collaborateurs, est la seule à montrer une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques qui restreignent la portée des principaux résultats ».

Le conseil de coordination de la Dermatologie a publié en 2011, une analyse de la littérature (<http://www.sfdermato.org/media/pdf/institutions/ccd-dossier-isotretinoine-9mars2011.pdf>). La synthèse de ce travail était : « Une seule étude montre une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant, les méthodes utilisées dans cette étude rendent les résultats peu fiables. A ce jour, le lien entre la prise la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est donc pas établie au niveau d'une population de patients; ceci n'élimine pas un risque individuel indétectable par les études comme en témoignent certains cas rapportés et une étude d'imagerie fonctionnelle. Les études animales peu extrapolables à l'homme sont contradictoires. Les symptômes dépressifs sont statistiquement plus fréquents chez l'acnéique. La guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de la qualité de vie et des conséquences psychologiques qui découlent de l'acné »

Les essais publiés après 2008 ont été analysés :

Tableau 29 risque psychiatrique et isotrétinoïne

Etude	Méthodes	Résultats	Points forts et Limites
Hahm 2009(151)	Non comparatif Evaluation de la sévérité de l'acné, échelle de dépression (BDI) et de la QDV avant début isotrétinoïne 0.5 à 1 mg/kg / j puis à 8 et 12 semaines 38 patients	Différence significative pour score de QDV, de sévérité de l'acné et score échelle de dépression (BDI) entre S8 et SO	Limites : non comparatif, inclusion sur volontariat, petit effectif
Simic 2009(152)	Essai comparatif deux groupes parallèles non randomisé isotrétinoïne 1mg/kg/j vs vit C 500 mg/j 8 semaines Patients : - acné modéré (46) - patients acné sévère (39)	pas de différence entre le groupe isotrétinoïne et le groupe vit C pour évaluation état psychologique par BDI, APSEA, STAI, MPS	Non randomisé pas de critère principal pas en aveugle aucune conclusion possible
Rehn 2009(153)	Non comparatif isotrétinoïne dose variable selon les patients (patients issus d'une cohorte acné (service militaire en Finlande) déjà publiée (154)évaluation QDV, échelle dépression, sévérité de l'acné avant le début de l'isotrétinoïne (V1), 4-6 sem (V2) et 10-12 sem (V3). 135 patients	Baisse entre V3 et V1 du score de l'échelle de dépression (BDI) NB : 1/9 des patients non suivis jusqu'à V3 et non inclus dans l'analyse exclu en raison d'une tentative de suicide.	Non comparatif
Kaymac2009(155)	Comparatif, groupes parallèles, non randomisé isotrétinoïne 0.5 à 0.8 mg/kg/j vs traitement local par rétinoïdes ou antibiotiques (choix du bras de traitement en fonction de la sévérité, préférence du patient ect...) Pendant 20 semaines Evaluation : Echelle de QDV, échelle dépression BDI et HAD à l'inclusion, 2 et 4 mois 78 patients acné légère à sévère	Pas de critère principal A 4 mois amélioration plus importante de la QDV et des scores de dépression BDI et HAD dans le groupe isotretinoïne vs groupe traitement local	non randomisé simple aveugle (évaluation) déséquilibre du nombre perdus de vue (1 versus 12) Pas de critère principal
Mc Grath2010(156)	Comparatif non randomisé groupes parallèles	Pas de résultats à 6 mois en raison du	

Etude	Méthodes	Résultats	Points forts et Limites
	<p>Patients consécutifs inclus indication selon les recommandations UK-isotrétinoïne 1 mg/kg</p> <p>vs</p> <p>antibiothérapie (lymécycline 300 mg/j ou minocycline si lymécycline précédemment inefficace) +adapalène</p> <p>96 patients</p> <p>groupe contrôles sains appariés sur sexe, âge et niveau de dépression (94)</p> <p>Evaluation : échelle de QDV, sévérité acné, échelle de dépression (CES-D) à l'inclusion, 3 et 6 mois, contrôle sains une seule fois</p>	<p>nombre trop important de perdu de vue dans les deux groupes de patients (42/96)</p>	
Bozdag 2009(157)	<p>patients (50) avec acné traités par isotrétinoïne et sujets sains (30) non traités</p> <p>Evaluation : échelle de QDV, sévérité acné, échelle de dépression (CES-D) et d'anxiété (STAI) à l'inclusion, 1 et 4 mois, contrôle sains une seule fois</p>	<p>Diminution significative du score de dépression et d'anxiété entre M4 et MO</p>	<p>Limite : choix du comparateur sans acné et sans traitement</p>
Nevoralova 2013 (158)	<p>Non comparatif</p> <p>Evaluation de la sévérité de l'acné et échelle de dépression (BDI) et de la QDV administrée avant le début du traitement par isotrétinoïne (dose moyenne 0.5 mg/kg/j) puis à 1, 4, 7 et 9 mois</p> <p>100 patients</p>	<p>Diminution statistiquement significative du score BDI entre M9 et inclusion.</p>	<p>Non comparatif</p>

Une étude visant à évaluer l'adhésion des dermatologues et des patients à l'outil Adolescent Depression Rating Scale(ADRS), comme outil d'aide aux repérages des symptômes dépressifs dans le cadre de la prise en charge de l'acné sévère, a été réalisée chez les adolescents avant et pendant le traitement de l'isotrétinoïne. Avant de pouvoir recommander l'utilisation de ce nouvel outil, l'Afssaps avait estimé important de déterminer si les modalités d'évaluation proposées étaient transposables en situation réelle de prise en charge des adolescents acnéiques et si elles suscitaient à la fois l'adhésion des patients et des dermatologues. Une étude réalisée avec le soutien de l'ANSM a montré que l'acceptabilité de l'échelle ADRS était bonne

pour les patients et les médecins. (Communication orale JDP 2014 : Micallef J et al. Annales de Dermatologie et Vénérologie)

Le groupe de psychodermatologie de la Société Française propose dans un texte publié en 2012 de préférer un entretien à la recherche d'idées suicidaire et de signes de dépression plutôt que l'utilisation d'un questionnaire systématique qu'il considère moins performant. (159)

Mesure de prévention des grossesses sous isotrétinoïne

Une enquête de pratique réalisée en France entre 2005 et 2007 auprès de 296 dermatologues a montré que l'ensemble des recommandations sur l'usage de l'isotrétinoïne était respecté notamment sur les mesures de prévention de la grossesse. Cependant, il était retrouvé que 15% des femmes avaient interrompu leur contraception à un moment du traitement. (160)

En 2009, suite au résultat de l'enquête nationale montrant une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre janvier 2003 et décembre 2006 par rapport à l'enquête précédente qui couvrait la période de janvier 1999 à décembre 2002, l'AFSSAPS a mis en place le carnet-patient. Celui-ci doit être remis à toutes les patientes en âge de procréer qui doivent le présenter à chaque consultation et lors de chaque délivrance du médicament. Les prescripteurs doivent reporter les mentions obligatoires (date et résultat du test de grossesse, méthode de contraception) dans le carnet-patient uniquement. La délivrance d'isotrétinoïne doit avoir lieu au vu des mentions obligatoires reportées dans le carnet de suivi et au plus tard 7 jours après la prescription. Si ces conditions ne sont pas respectées, aucune délivrance ne doit se faire.

Dans une lettre du 13/05/2015 l'ANSM informe les professionnels de santé de la décision suivante :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues ;
- les renouvellements d'ordonnance sont possibles par tout médecin.
- <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Quels éléments nouveaux depuis 2007?

Les nouveaux essais concernant l'efficacité n'apportent pas d'information nouvelle. Les études évaluant le risque de MICI permettent de considérer qu'il n'y a pas de sur risque. Les nouveaux essais sur le risque psychiatrique ne permettent ni de confirmer ni d'infirmier la possibilité d'un sur risque, toutefois en raison de la possibilité d'un risque individuel de dépression et d'augmentation du risque suicidaire, les mesures de surveillance concernant ce risque sont renforcées dans les recommandations 2014

Synthèse argumentaire 2014

Il n'y a pas de donnée nouvelle en ce qui concerne l'efficacité du traitement par isotrétinoïne. Il n'y a toujours pas de donnée en faveur d'un traitement séquentiel ou à faible dose. Il existe des éléments fiables et concordants pour conclure que le traitement par isotrétinoïne n'augmente pas le risque de maladies inflammatoires du tube digestif. Il n'y a pas de donnée nouvelle concernant le risque psychiatrique

depuis les synthèses effectuées par l'ANSM et le conseil de coordination de la dermatologie.

Avis du groupe de travail

L'isotrétinoïne est indiquée pour une acné de grade 2,3 ou 4 GEA après échec d'un traitement d'au moins trois mois d'un traitement associant une cycline par voie orale et un traitement local par rétinoïde ±PB. Le groupe de travail a estimé qu'il était possible dans le cas d'acné de Grade 5 GEA avec un risque cicatriciel majeur, que la durée du traitement de première intention soit réduite. En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées (cf. AMM).

Concernant le risque psychiatrique, en plus des attitudes citées dans de la lettre aux professionnels de santé de mai 2009

(<http://ansm.sante.fr/content/download/19969/241899/>):

Le groupe de travail recommande

Lors de l'entretien avant le début du traitement et lors des consultations de suivi les signes suivants pourront être particulièrement recherchés:

- une rupture, un changement dans le comportement
- une irritabilité importante
- une tendance à l'isolement, au repli sur soi avec rupture des liens
- le sentiment d'un entourage vécu comme hostile par le patient

Le médecin pourra également s'aider éventuellement d'un outil d'évaluation tel que l'échelle de dépression HAD ou l'échelle de Beck (**voir en fonction de l'étude ADRS**) et/ou adresser à un psychiatre. (Accord d'experts)

Il est recommandé de faire un courrier d'information au médecin traitant et si possible d'informer l'entourage du patient si ce dernier est d'accord. (Accord d'experts)

Les cas rapportés se situant en général dans les 3 premiers mois après le début du traitement une consultation mensuelle est recommandée durant cette période (déjà effectif chez les femmes dans le cadre du programme de prévention du risque de grossesse). (Accord d'experts).

Hormonothérapie

Association estroprogestative

Une revue Cochrane(161) incluant 31 essais publiés jusqu'en janvier 2012 (12579 patients inclus) comparant l'efficacité de diverses combinaisons estroprogestatives (éthinyloestradiol EE + progestatif) dans le traitement de l'acné:

- contre placebo dans 9 essais, montrant dans tous les cas une réduction du nombre de lésions et de la sévérité de l'acné ainsi qu'une amélioration selon auto-évaluation (nombre d'essais) :
 - o EE-lévonorgestrel (1)
 - o EE-acétate de noréthindrone (noréthistérone) (1)
 - o EE-norgestimate (2)

- o EE-drospirénone (3)
 - o EE-diénoGEST (1)
 - o EE- acétate de chlormadinone (1)
 - o EE-acétate de cyprotérone (1) mais pas d'analyse statistique vs placebo car la comparaison n'était pas dans les objectifs de l'étude
- entre différentes combinaisons estroprogestatives dans 17 essais. La synthèse telle qu'exprimée par les auteurs de la revue systématique est la suivante :
- o les combinaisons comprenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de cyprotérone sont plus efficaces sur l'acné que ceux contenant du lévonorgestrel.
 - o une association contenant de l'acétate de cyprotérone est plus efficace qu'une association avec du désogestrel, mais avec des résultats discordants entre les essais
 - o l'association contenant du lévonorgestrel a une efficacité légèrement supérieure à celles contenant du désogestrel, les résultats étant là encore variables entre les essais
 - o l'association contenant de la drospirénone est plus efficace que l'association norgestimate ou acétate de nomégestrol + 17 β -estradiol, mais est moins efficace que l'acétate de cyprotérone.
- Au total, la différence d'efficacité selon le progestatif n'est pas clairement établie compte tenu du nombre limité de données et de l'hétérogénéité des résultats.
- contre une antibiothérapie dans 1 essai
- o l'association EE 50 μ g-acétate de cyprotérone 2 μ g ne montre pas de différence comparativement à la minocycline 50 mg sur l'auto-évaluation de l'amélioration de l'acné dans une étude de faible puissance.

Au sein de ces essais l'association EE 35 μ g-acétate de cyprotérone 2 mg a été comparée à diverses associations estroprogestatives:

- EE 40-30 μ g-désogestrel 25-125 μ g (biphasique) dans deux essais (Dieben 1994; Vartiainen 2001) incluant des femmes présentant une acné légère à sévère: pas de différence significative entre les deux groupes ni sur le grade de sévérité, ni sur le nombre de papules, de pustules ou de nodules. Dans un des deux essais, le nombre moyen de comédons était plus important dans le groupe EE 40-30 μ g-désogestrel 25-125 μ g après 6 cycles (Vartiainen 2001).
- EE 30 μ g-désogestrel 150 μ g dans un essai (Charoenvisal 1996): au terme de 6 cycles de traitement, le nombre de patientes ayant une acné modérée à sévère était significativement plus important dans ce groupe que dans le groupe EE 35 μ g-acétate de cyprotérone 2 mg, mais l'auto-évaluation n'était pas différent entre les deux groupes.
- EE 30 μ g-diénoGEST 2 mg dans un essai (Palombo-Kinne 2009) incluant des femmes présentant une acné légère à modérée: pas de différence significative

sur la diminution du nombre de lésions inflammatoires, de lésions totales, ou de l'amélioration globale de l'acné du visage.

- EE 35 µg-norgestimate 180-215-250 µg (triphase) dans un essai faible puissance incluant des femmes présentant une acné modérée: pas de différence significative sur le nombre total de lésions(essai terminé en 2005, non publié, pas de résultats postés sur clinicaltrial.gov NCT 00752635, essais de supériorité)
- EE 50 µg-acétate de cyprotérone 2 mg dans 3 essais (Aydinlik 1986; Carlborg 1986; Fugere 1988) incluant des femmes présentant une acné légère à sévère : pas de différence significative ni sur l'évolution de l'acné ni en terme d'arrêt de traitement.

L'association triphasique EE 35 µg-norgestimate 180-215-250 µg n'a été comparée qu'à une seule autre association oestroprogestative: EE 30 µg-drospirénone 3 mg qui s'est montrée plus efficace sur la réduction du nombre total de lésions et sur l'amélioration de l'acné selon l'investigateur ou en auto-évaluation après 6 cycles (Thornycroft 2004).

Le pourcentage de réduction des lésions d'acné à 3 et 6 mois sous contraception orale d'une part, et sous antibiothérapie par voie générale et placebo d'autre part ont été synthétisés dans une revue systématique avec métaanalyse. (138)Les résultats et conclusions ne sont pas retenus ici en raison des limites de la méthodologie de la revue systématique : recherche non exhaustive, pas de double sélection ou extraction, pas de liste des essais exclus, pas de résultat sur les risques de biais, absence de comparaison directe ou de méthode de métaanalyse en réseau. (Tableau A annexe 2)

Risque thromboembolique veineux:

Les résultats d'une évaluation menée à l'échelle européenne concernant les données relatives au risque thromboembolique associé aux contraceptifs hormonaux combinés, ont été communiqués par l'ANSM en février 2014. Ils intègrent les résultats d'une revue systématique publiée en 2013(162). Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Risque de TEV associé aux contraceptifs hormonaux combinés

Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol, sauf mention contraire)	Risque relatif vs. lévonorgestrel	Incidence estimée (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Non utilisatrice de CHC, non enceinte	-	2
Lévonorgestrel	Réf.	5-7
Norgestimate / Noréthistérone	1,0	5-7
Gestodène / Désogestrel / Drospirénone	1,5-2,0	9-12
Étonogestrel / Norelgestromine	1,0-2,0	6-12
Chlormadinone / Diénogest/ acétate de nomégestrol (E2)	AC ¹	AC ¹

E2 – estradiol ; AC – à confirmer

¹ Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées pour collecter des données suffisantes afin d'estimer le risque de ces spécialités.

D'après ces données, le norgestimate se situe au même niveau de risque que le lévonorgestrel et la noréthistérone.

Association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol(Diane 35 et génériques)-

Décision de la Commission européenne : Restriction d'indication au traitement de l'acné modérée à sévère, chez les femmes en âge de procréer

La Commission européenne vient de rendre un arbitrage qui restreint l'utilisation et la prescription de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol (Diane 35 et de ses génériques) uniquement au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère chez les femmes en âge de procréer.

Cette décision fait suite à la procédure d'arbitrage que l'ANSM a déclenchée auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces spécialités.

La Commission européenne demande également qu'une meilleure information sur leurs contre-indications soit faite aux femmes afin de minimiser le risque thromboembolique et pour leur garantir une sécurité d'emploi.

Rappels de contexte

En France, l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol (Diane 35 et ses génériques) était indiquée dans le traitement de l'acné. Après avoir constaté que le risque thromboembolique de cette association, en particulier sur le plan veineux, n'était pas suffisamment pris en compte en pratique, et que ces spécialités étaient largement utilisées en tant que contraceptif en l'absence de problème acnéique et donc en dehors du cadre de leurs AMM, l'ANSM a décidé de procéder à la suspension des AMM de Diane 35 et de ses génériques. Cette suspension a été annoncée le 20 février 2013 et la décision est entrée en vigueur le 21 mai 2013, en parallèle des retraits de lots des spécialités.

En parallèle, l'ANSM avait informé les autres pays européens de sa décision et engagé une procédure européenne d'arbitrage en février 2013 auprès du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol.

Sur la base des conclusions du PRAC, la Commission européenne, à qui est revenue la décision finale, a jugé, par décision du 25 juillet 2013, que le rapport bénéfice/risque de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol restait favorable mais que sa prescription devait être restreinte.

La décision de l'EMA a été notifiée aux professionnels de santé par l'ANSM le 14 janvier 2014 par le texte ci-dessous :

« L'indication de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol est définie comme suit : « Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. »

Pour le traitement de l'acné, l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg doit être utilisée uniquement après échec d'un traitement topiques ou de traitements antibiotiques systémiques;

Dans la mesure où l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg est également un contraceptif hormonal, elle ne doit pas être utilisée en association avec d'autres contraceptifs hormonaux

La Commission européenne a, par ailleurs, demandé

- que les informations concernant le risque thromboembolique associé à

l'utilisation de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol soient précisées dans l'AMM.

Des informations concernant les facteurs de risque, tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité et l'immobilisation prolongée, ont donc été renforcées dans les rubriques mises en garde et précautions d'emploi du Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités pharmaceutiques concernées ;

- qu'un Plan de Gestion du Risque (PGR) soit mis en place par les laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et notamment d'études d'utilisation du médicament.

Un matériel éducatif sera par ailleurs mis à disposition des prescripteurs et des patientes dans les semaines qui ont suivi le rapport de l'EMA ».

Informations complémentaires

Ces dispositions sont basées sur l'évaluation des données disponibles sur le risque thromboembolique ainsi que sur les bénéfices de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol.

Cette évaluation a confirmé le risque thromboembolique connu et rare de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol. Des études observationnelles ont montré que le risque thromboembolique veineux (TEV) est 1,5 à 2 fois plus important chez les utilisatrices de ces médicaments que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire à celui associé aux COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone. Les données concernant le risque thromboembolique artériel (TEA) de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol sont peu nombreuses et indiquent que ce risque est inférieur à celui des TEV. Le sur-risque TEV est plus important pendant la première année d'utilisation, qu'il s'agisse d'une initiation de traitement, d'une reprise de traitement ou du remplacement d'un COC par l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol après un arrêt d'au moins un mois. Il est important que les professionnels de santé et les femmes utilisant l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol soient conscients du risque TEV afin de prévenir les complications graves y compris le risque de décès et de faciliter un diagnostic rapide et correct de la TEV.

Synthèse argumentaire 2014

Plusieurs associations estroprogestatives ont montré leur efficacité par rapport au placebo sur la diminution du nombre de lésions d'acné. (niveau de preuve 2) Compte tenu des données de la littérature, il n'est pas possible de classer ces différentes associations estroprogestatives quant à leur efficacité relative. L'acné n'est pas un effet secondaire des associations estroprogestatives. Les associations estroprogestatives contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate sont reliées à un risque thromboembolique inférieur comparativement à celles contenant du désogestrel, du gestodène de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. (niveau 2 de preuve)

Avis du groupe de travail.

En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire les estroprogestatifs dans l'objectif de traiter l'acné. (GRADE A)

Estroprogestatif chez une femme présentant de l'acné et souhaitant un estroprogestatif à visée contraceptive (GRADE A) :

- en première intention : lévonorgestrel (2^{ème} génération)
- en deuxième intention : norgestimate (assimilé deuxième génération, seul ayant l'AMM contraception chez la femme présentant une acné).

- Si malgré un traitement dermatologique bien conduit l'acné persiste, les autres options contraceptives seront envisagées en concertation avec un gynécologue et la patiente. Parmi les options, l'utilisation de l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthynylestradiol 35 g (Diane 35 et ses génériques) peut être proposée en tenant compte des recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant notamment le risque thromboembolique. (<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/%28offset%29/0>). L'association ethyniloestradiol – acétate de cyprotérone ne doit pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale.

NB : La place de l'association acétate de cyprotérone et éthynylestradiol dans la stratégie thérapeutique de l'acné a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du groupe de travail, avec les experts et après avis du groupe de lecture.

Pour certains, cette hormono-intervention repose sur des études de faible niveau de preuve et est associée à un risque thrombo-embolique élevé; dans cette optique elle ne doit pas être privilégiée. Pour d'autres, leur pratique leur a montré une efficacité justifiant qu'elle soit proposée précocement dans la stratégie thérapeutique; par ailleurs le statut de l'association acétate de cyprotérone et éthynylestradiol (Diane 35 et ses génériques) comme contraceptif n'est pas uniforme en Europe et n'est pas reconnu en France

Voir Annexe 4 Document ANSM d'aide à la prescription de contraceptifs oraux combinés comprenant un questionnaire d'évaluation des facteurs de risque thromboemboliques

Spironolactone

La spironolactone est parfois utilisée dans l'acné pour ses propriétés antiandrogéniques. Les recommandations réalisées par la Société Française d'endocrinologie en 2010 recommandaient ce traitement en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de l'acétate de cyprotérone dans l'hirsutisme modéré à sévère (grade C) chez la femme non ménopausée (hors AMM)(4). Dans ces recommandations, les effets secondaires signalés comme non rares aux doses utilisées dans cette indication étaient: polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, gastrite, spotting.

Une revue Cochrane évaluant la spironolactone versus placebo ou associés aux stéroïdes dans l'hirsutisme et/ou l'acné inclus (jusqu'en 2008) 9 études(163). Une seule étude a évalué l'effet sur l'acné. Il s'agissait d'une étude en cross-over incluant des femmes acnéiques traitées par spironolactone 200 mg/j ou par placebo durant 3

mois. (164) Les données disponibles étaient incomplètes, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au terme de l'étude.

Les données colligées par cette revue systématiques sont insuffisantes pour mettre en évidence une efficacité de la spironolactone orale dans l'acné.

Il n'existe aucune donnée sur l'acné chez l'homme.

Synthèse de l'argumentaire 2014

L'actualisation en 2008 de la revue Cochrane conclue à l'absence de preuve de l'efficacité de la spironolactone dans l'acné.

Avis du groupe de travail.

La spironolactone n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné. En cas d'hirsutisme associé un avis endocrinologique sera demandé. En cas de signes cliniques d'hyperandrogénie associés à l'acné, un avis endocrinologique doit être demandé en vue de préciser le diagnostic de la maladie endocrinienne sous-jacente et d'en permettre le traitement adapté. (Accord d'experts)

Gluconate de zinc

Seul 3 essais ayant été retrouvés lors des recommandations 99 et 2007, une recherche sur CENTRAL (*acnevulgaris* AND zinc) a été effectuée retrouvant 10 essais entre 1977 et 1989 évaluant le zinc sulfate ou gluconate 6 à 12 semaines chez 22 à 91 patients ayant inclus des patients de gravité variable, des doses, des formules chimiques de zinc et des durées de traitements variables. Ces essais ont des résultats contradictoires et montrent une supériorité par rapport au placebo avec soit une amélioration modeste des lésions inflammatoires soit aucune différence n'est mise en évidence par rapport au placebo. Trois essais ont comparé le zinc par voie orale à une cycline ; deux ont démontré la supériorité des cyclines par rapport zinc.

Aucun essai évaluant le zinc par voie orale n'a été publié depuis 2007

Quels éléments nouveaux depuis 2007 ?

Aucun.

Synthèse argumentaire 2014

Aucun élément nouveau n'a été retrouvé.

Avis du groupe de travail

En cas de contre-indication, d'efficacité insuffisante, ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux, il peut être prescrit dans une acné inflammatoire minime à modérée (Grade C)

Autres traitements

Peeling

Synthèse argumentaire 2014

Il n'a pas été retrouvé d'essai ayant évalué cette technique versus absence de traitement ou placebo ou traitement de référence.

Avis du groupe de travail

La place de cette technique reste à déterminer

Lasers et thérapies photo dynamiques et lumière bleue

Les thérapies lumineuses dans le traitement de l'acné peuvent être divisées en deux groupes : 1) les thérapies lumineuses « seules » et 2) les photothérapies dynamiques.

Les thérapies lumineuses « seules » reposent sur l'utilisation de lumière pulsée intense (IPL), de lasers à colorant pulsés (PDL), de lasers potassium titanyl phosphate (KTP), de diodes infrarouges et de lumière à large spectre (lumière bleue, lumière bleue rouge). Selon leur longueur d'onde, ces thérapies lumineuses auraient une influence sur : 1) *propionibacteriumacnes*, qu'elles détruiraient en activant des porphyrines absorbant la lumière; 2) sur la réaction inflammatoire et ; 3) sur les glandes sébacées.

Les photothérapies dynamiques reposent sur l'utilisation de crèmes photosensibilisantes (en général acide 5 aminolevulinique (ALA) ou méthylaminolevulinate (MAL)) absorbées par l'unité pilosébacée, amplifiant la réponse aux thérapies lumineuses.

Compte tenu que l'argumentaire de 2007 concluait à l'absence de démonstration de l'efficacité de ces traitements, seuls les essais versus un traitement de référence ou « placebo » ou absence de traitement ont été analysés.

Les principaux effets indésirables des thérapies lumineuses sont des réactions locales à type d'érythème, d'œdème, et d'hyperpigmentation.

Deux revues systématiques ont étudié les essais contrôlés randomisés s'intéressant à ces thérapies lumineuses.(165)(166) Ces deux revues notent en particulier une hétérogénéité importante des interventions (longueur d'onde différente, matériels différents, etc.), des effectifs limités dans les études ; et d'importants défauts méthodologique des études.

Lasers et thérapies photo dynamiques

Trois nouveaux essais de petite taille évaluent des traitements par photothérapie dynamique.

Tableau 31 photothérapie dynamique vs absence de traitement

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujet N final (initial)	Efficacité	Tolérance
Orringer 2010 (167)	ECR (hémifaces) Photosensibilisation par lavage à l'acétone et acide 5-aminolevulinique puis 3 séances de Laser à colorant pulsé espacées de 2 semaines vs pas de traitement	29 (44) Acné moyenne à modérée	Nombre de lésion d'acné: pas de différence significative entre les 2 groupes Nombre de macules érythémateuses Intervention= -5.89 control= -2.50 (p=0.04) Score de sévérité de l'acné Intervention= -1.07 control=-0.52 (p=0.01)	2 patients ont eu une desquamation modérée du côté traité du visage. 2 patients ont eu une hyperpigmentation post inflammatoire transitoire du côté traité du visage 1 patient a eu une petite boursouffure pendant 1 jour après le traitement.
Kim 2012(168)	ECR (hémifaces) Lumière pulsée intense 530-750nm ; 6-8J.cm ² Après friction du visage avec de l'acétone +une solution de 19% a, bchlorophylles.	4 (4) Acné moyenne à modérée	Réduction significative du nombre de lésions à 1 mois.	Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause des effets secondaires.
Barolet 2010(169)	ECR (hémifaces) Exposition à une diode émettant une lumière quasi infrarouge avant un traitement par (IR+ALA-PDT) vs absence de traitement Co intervention : photothérapie dynamique (ALA-PDT)	10 (10) Acné moyenne à modérée	Nombre de lésions inflammatoire (% change) IR+PDT =73.21 % +/- 19.45 PDT =37.86 % +/- 30.40 P<0.0001 Nombre de lésions non inflammatoire IR+PDT =0% +/- 41.6 PDT =0% +/- 7.80 P=0.037 Evaluation Clinique IR+PDT = 1 +/- 0.76 PDT = 2 +/- 0.70 P=0.027	Sensations de brulures pendant la photothérapie. Erythème post photothérapie disparaissant dans les 48h. 2 patients ont eu une folliculite acnéiforme pendant 3-4 jours.

Thérapies lumineuses seules

Six nouveaux essais de petite taille évaluait des traitements par laser mais ces essais présentent souvent des défauts méthodologiques importants (randomisation et allocation secrète inadéquates, évaluations non standardisées, pas de prise en compte des perdus de vue, pas de gestion de données manquantes, etc.). Par ailleurs, la plupart étaient menés sur de très petits effectifs (de 4 à 80 patients).

Au total, devant l'hétérogénéité des traitements par laser (différents appareils, fluence, réglages...), il n'est pas possible, au vu des données actuelles, de conclure sur l'efficacité du traitement de l'acné par laser.

Tableau 32 thérapie lumineuse vs placebo ou absence de traitement

Auteurs	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N final (initial)	Efficacité	Tolérance
Karsai 2010(170)	ECR Laser à colorant pulsé (PDL) Vs pas de traitement Co-intervention : Monothérapie topique par CL 1% + PB 5%	80 (89) Acné moyenne à modérée (grade IGSA 2 à 4)	IGSA CL/BP= 2.31 +/- 0.54 CL/BP+laser= 2.54 +/- 0.72 Réduction du nombre total de lésions CL/BP= - 9.2% CL/BP+laser= - 9% Différence du score Dermatology Life Quality Index par rapport à la première visite CL/BP=2.31 (54%) CL/BP+laser=3.06 (42.5%)	1 cas de purpura localisé de résolution spontanée en 3 jours dans le groupe CLPB + laser
Jung 2010(171)	ECR (hémifaces) Laser 1064nm Nd:YAG Et suspension carbonée sur la moitié traitée du visage. 3 séances à 2 semaines d'intervalle	21 (21) Acné moyenne à modérée	Amélioration clinique (sans données chiffrées ou de précision)	Pas de complication grave du traitement (absence de données chiffrées ou de précision)
Yilmaz2011(172)	ECR (A vs B) et comparaison de l'hémiface traitée avec l'hémiface non traitée dans chaque groupe A= Laser KTP 532nm, 1 séance par semaine pendant 4 semaines sur une hémiface B= Vs laser KTP532nm, 2 séances par semaine pendant	38 (44) Acné moyenne à modérée	Sévérité de l'acné (MASS) Groupe A hémiface traitée: 14.1+/-16.0 hémiface non traitée:15.1+/-12.3 (p=0.004) Groupe B hémiface traitée: 14.3+/-10.8 hémiface non traitée: 16.9+/-14.6 (p=0.005)	Aucun effet secondaire mentionné

	2 semaines sur une hémiface			
Orringer2007(173)	ECR (hémifaces) Laser Nd:YAG 1320 nm Vs pas de traitement	46 (46) Acné moyenne à modérée	Sévérité de l'acné (Score de Leed) Hémiface traitée 0.20 (+/-0.21) Hémiface non traitée 0.23 (+/-0.18) P=0.85 Production de sébum (évaluée par Sebutape) Pas de différence significative (pas de données chiffrées ou de précision)	Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans l'article
Gold2011(174)	Etude non randomisée, comparaison entre 2 lésions Lumière bleue 414nm vs placebo de laser	30 (30) Acné moyenne à modérée	Taille des lésions : p<0.025 Erythème : p<0.05	
Chang 2007 (175)	ECR (hémifaces) Traitement par lumière intense pulsée (530-750nm), 7.5J/cm ² sur une hémiface Co-intervention : PB quotidien	30 (30) Femmes uniquement Acné moyenne à modérée	Diminution du nombre de lésions Côté traité par IPL=-3.2 Côté non traité= -3.1 (p>0.05)	3 patientes ont eu de rares lésions hyperpigmentées postinflammatoires persistant moins de 2 semaines

Quels sont les éléments nouveaux depuis 2007 ?

Aucun

Synthèse de l'argumentaire 2014

Trois nouveaux essais de petite taille (respectivement 4, 10 et 44 patients) évaluent des traitements par photothérapie dynamique (3 méthodes différentes)
Six nouveaux essais de petite taille (21 à 89 patients) évaluant chacun une méthode différente. (Laser à colorant pulsé (PDL) Laser 1064nm Nd:YAG = Laser KTP

532nm, Laser Nd:YAG 1320 nm Lumière bleue 414nm lumière intense pulsée (530-750nm)

Avis du groupe de travail

En l'absence de nouvelles données, aucune modification n'est apportée par rapport aux recommandations 2007.

3 Avis externes

Synthèse audition des experts

Les experts ont émis des remarques sur les points suivants après lecture de l'argumentaire et des recommandations :

- 1-Rôle de l'alimentation dans l'acné
- 2-Place du gluconate de zinc
- 3-Place de la spironolactone
- 4-Recours possible à isotrétinoïne avant le délai de 3 mois de cyclines
- 5-Hormonothérapie comme traitement de l'acné et contraception chez la femme acnéique

Compte tenu des données de la littérature, les points 1, 2 et 3 n'ont pas été modifiés.

Concernant le point 4, il a été ajouté un alinéa aux recommandations, pour les patients ayant une acné de GRADE 5 de l'échelle GEA (acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules) : « dans les situations exceptionnelles où il existe un risque cicatriciel majeur la durée du traitement de première intention avant l'introduction de l'isotrétinoïne pourra être réduite. »

Pour le point 5, le groupe de travail à l'unanimité a jugé qu'il était effectivement important de clarifier la place de l'hormonothérapie dans la prise en charge de l'acné compte tenu

-de l'ambiguïté dans la lettre aux professionnels de santé par l'ANSM le 14 janvier 2014 sur la nature contraceptive de l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyloestradiol 35µg= (considéré jusqu'à présent en France contrairement à d'autres pays européens comme n'étant pas une contraception) : « Dans la mesure où l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyloestradiol 35µg est également un contraceptif hormonal, elle ne doit pas être utilisée en association avec d'autres contraceptifs hormonaux »

-de l'absence d'argument dans la littérature pour la supériorité d'une association estroprogestative par rapport aux autres sur l'amélioration de l'acné

Il a donc été considéré:

- qu'en l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire d'association estroprogestative dans l'objectif de traiter l'acné. (GRADE A)
- et que, compte tenu des risques thromboemboliques (GRADE A), la prescription d'estroprogestatif à visée contraceptive chez une femme présentant de l'acné sera la suivante :
 - o en première intention : lévonorgestrel (2ème génération)
 - o en deuxième intention : norgestimate (assimilé deuxième génération, seul ayant l'AMM contraception chez la femme présentant une acné).
 - o en troisième intention (intolérance des deux premiers schémas) : autre association estroprogestative y compris association estroprogestative acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyloestradiol 35 µg

Avis groupe de lecture

Nombre d'experts sollicités : 53 personnes

Nombre de questionnaires validés : 31 questionnaires

Taux de participation : 58.49%

5 recommandations ont été rejetées (selon le seuil de la méthode RPC de la HAS) sur les 63 propositions :

Recommandation 15

« Quel est votre avis sur le tableau 1 ? (sur la forme, le fond étant l'objet des questions suivantes) »

Le tableau peu clair a été supprimé et seul l'algorithme a été conservé

Recommandation 28

« L'association de peroxyde de benzoyle 2,5, 5 ou 10% **et trétinoïne (0,025% ou 0,05%) ou adapalène 0,1%*** ou acide azélaïque 15% gel ou 20% crème) est recommandée en première intention. (Grade B).

**Aucune étude n'a démontré la supériorité d'une concentration par rapport à une autre; la concentration à 10% est la moins évaluée

***La supériorité de l'association peroxyde de benzoyle et rétinoïde sur chacun des produits utilisés seul a été démontrée. En raison de l'absence d'essai comparant l'association fixe adapalène 0,1%- peroxyde de benzoyle 2,5% aux deux composants appliqués séparément et d'essai ayant démontré une adhérence au traitement local supérieure pour une application par jour versus deux, il n'est pas retenu que l'association fixe a un intérêt plus important que les deux produits appliqués séparément. En l'absence de données comparatives suffisantes entre les différentes associations, il n'est pas recommandé une association par rapport aux autres. »

Les relecteurs ont proposé de mettre comme option possible dès la première intention le traitement par cyclines orales.

Le groupe de travail a modifié comme suit :

« Il est recommandé en première intention, en fonction du retentissement sur la qualité de vie et des choix du patient :

- Soit un traitement local associant les rétinoïdes locaux (trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%)¹ et peroxyde de benzoyle². (Grade B)

- Soit un traitement antibiotique par voie orale (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300mg/j) associé à un traitement local associant les rétinoïdes locaux (trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%)¹ et peroxyde de benzoyle². (Grade B) »

A noter que l'acide azélaïque + peroxyde de benzoyle a été placé en NB comme une option alternative à l'association rétinoïdes + peroxyde de benzoyle ; cette association spécifique n'ayant pas été évaluée.

Recommandation 37

« Le médecin pourra éventuellement s'aider d'un outil d'évaluation tel que l'échelle de dépression HAD ou l'échelle de Beck (voir en fonction de l'étude ADRS) et/ou adresser à un psychiatre. (Accord d'experts) »

Les relecteurs ont suggéré qu'un entretien paraissait plus adapté que l'utilisation d'une échelle.

Le groupe de travail a reformulé comme suit :

« En plus de l'entretien, le médecin pourra éventuellement s'aider d'un outil d'évaluation tel que l'échelle de dépression ADRS et/ou demander un avis spécialisé. (Accord d'experts)

Recommandation 40

Grade 5 GEA Très sévère: Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

« Le traitement de ces formes cliniques est difficile et relève d'une prise en charge spécialisée.

Un traitement par antibiotiques (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300mg/j) par voie orale associé à un traitement local par peroxyde de benzoyle 2.5, 5 ou 10% **et (trétinoïne (0,025% ou 0,05%) ou adapalène 0,1% est recommandé en première intention (Grade B)

**Aucune étude n'a démontré la supériorité d'une concentration par rapport à une autre; la concentration à 10% est la moins évaluée »

Les relecteurs ont considéré que dans ces formes très sévères, l'isotrétinoïne per os devait pouvoir être recommandée dès la première intention en raison du risque cicatriciel important.

Ces remarques étaient en accord avec les avis des experts :

Le groupe de travail a modifié comme suit :

« Très sévère (Grade 5 GEA): Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

L'isotrétinoïne orale (au moins 0,5 mg/kg/jour en attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg) est recommandée en première intention. (Grade A). En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées. (Voir p 10 et 11) »

Recommandation 47

« - en troisième intention (intolérance des deux premiers schémas) : autre association estroprogestative y compris association estroprogestative acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 microgrammes. (GRADE A) »

Les motifs de rejet de cette proposition étaient divergents (cf. compte rendu du groupe de lecture).

Elle n'a pas été modifiée par le groupe de travail mais un encadré expliquant les diverses positions a été ajouté :

« La place de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol (Diane 35 et ses génériques) dans la stratégie thérapeutique de l'acné a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du groupe de travail, avec les experts et après avis du groupe de lecture.

Pour certains cette hormono-intervention repose sur des études de faible niveau de preuve et est associée à un risque thrombo-embolique élevé; dans cette optique elle ne doit pas être privilégiée. Pour d'autres, leur pratique leur a montré une efficacité justifiant qu'elle soit proposée précocement dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs le statut de l'association acétate de cyprotérone et éthinylestradiol comme contraceptif n'est pas uniforme en Europe et n'est pas reconnu en France.

4 Bibliographie

1. [Systemic treatment of acne: recommendations. The French Agency of Sanitary Safety of Health Products]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mars 1999;126(3):233-4.
2. AFSSAPS. [Recommendations of good clinical practice on the treatment of acne]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. janv 2008;135 Suppl 2:S73-136.
3. Shekelle PG. Updating practice guidelines. *JAMA*. mai 2014;311(20):2072-3.
4. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol*. févr 2010;71(1):19-24.
5. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. mars 2013;168(3):474-85.
6. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *BMJ*. 2013;346:f2634.
7. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 28 janv 2012;379(9813):361-72.
8. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. sept 2009;129(9):2136-41.
9. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. févr 2007;21(2):163-8.
10. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents--prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol*. mai 2009;48(5):498-505.
11. Daniel F, Dreno B, Poli F, Auffret N, Beylot C, Bodokh I, et al. [Descriptive epidemiological study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mars 2000;127(3):273-8.
12. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 28 avr 1979;1(6171):1109-10.
13. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. oct 1999;41(4):577-80.
14. Menon C, Gipson K, Bowe WP, Hoffstad OJ, Margolis DJ. Validity of subject self-report for acne. *Dermatol Basel Switz*. 2008;217(2):164-8.
15. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei H-C, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. août 2010;24(8):953-7.
16. Ballanger F, Baudry P, Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: A Prognostic Factor for Acne. *Dermatology*. 2006;212(2):145-9.
17. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am*

- Acad Dermatol. déc 2012;67(6):1129-35.
18. Poli F, Auffret N, Beylot C, Chivot M, Faure M, Moyse D, et al. Acne as seen by adolescents: results of questionnaire study in 852 French individuals. *Acta Derm Venereol.* sept 2011;91(5):531-6.
19. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* nov 2007;57(5):819-23.
20. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol.* 2012;12:13.
21. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health.* 2009;9:340.
22. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol EJD.* déc 2010;20(6):768-72.
23. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Relationships of Self-Reported Dietary Factors and Perceived Acne Severity in a Cohort of New York Young Adults. *J Acad Nutr Diet.* 9 janv 2014;
24. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* mai 2012;92(3):241-6.
25. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* juill 2007;86(1):107-15.
26. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* févr 2005;52(2):207-14.
27. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006;12(4):1.
28. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* mai 2008;58(5):787-93.
29. Block SG, Valins WE, Caperton CV, Viera MH, Amini S, Berman B. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. *J Am Acad Dermatol.* oct 2011;65(4):e114-5.
30. 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. *Fam Pract.* févr 2005;22(1):62-70.
31. Draelos ZD, DiNardo JC. A re-evaluation of the comedogenicity concept. *J Am Acad Dermatol.* mars 2006;54(3):507-12.
32. Singh S, Mann BK, Tiwary NK. Acne cosmetica revisited: a case-control study shows a dose-dependent inverse association

- between overall cosmetic use and post-adolescent acne. *Dermatol Basel Switz.* 2013;226(4):337-41.
33. Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol.* oct 2006;23(5):421-7.
34. Chivot M, Pawin H, Beylot C, Chosidow O, Dreno B, Faure M, et al. [Acne scars: epidemiology, physiopathology, clinical features and treatment]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* oct 2006;133(10):813-24.
35. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 août 2012;8:CD002086.
36. Tan J, Wolfe B, Weiss J, Stein-Gold L, Bikowski J, Del Rosso J, et al. Acne severity grading: determining essential clinical components and features using a Delphi consensus. *J Am Acad Dermatol.* août 2012;67(2):187-93.
37. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* janv 2011;25(1):43-8.
38. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, et al. S2k-guideline for therapy of acne. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* juill 2010;8 Suppl 2:s1-59.
39. Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, Finlay AY, Layton A, Leyden JJ, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol.* avr 2010;49(4):448-56.
40. Yentzer BA, Wood AA, Sagransky MJ, O'Neill JL, Clark AR, Williams LL, et al. An Internet-based survey and improvement of acne treatment outcomes. *Arch Dermatol.* oct 2011;147(10):1223-4.
41. Yentzer BA, Gosnell AL, Clark AR, Pearce DJ, Balkrishnan R, Camacho FT, et al. A randomized controlled pilot study of strategies to increase adherence in teenagers with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* avr 2011;64(4):793-5.
42. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Fleischer AB, et al. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis.* août 2010;86(2):103-8.
43. Hayashi N, Kawashima M. Study of the usefulness of moisturizers on adherence of acne patients treated with adapalene. *J Dermatol.* juill 2014;41(7):592-7.
44. Bek-Thomsen M, Lomholt HB, Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol.* oct 2008;46(10):3355-60.
45. Dumont-Wallon G, Moyse D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol.* mars 2010;49(3):283-8.
46. Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol.* oct 2012;39(10):833-7.
47. Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne

- lesions. *J Dermatol.* mai 2000;27(5):318-23.
48. Shehadeh NH, Kligman AM. THE BACTERIOLOGY OF ACNE. *Arch Dermatol.* déc 1963;88:829-31.
49. Brook I, Frazier EH, Cox ME, Yeager JK. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe.* déc 1995;1(6):305-7.
50. Brown JM, Poston SM. Resistance of propionibacteria to antibiotics used in the treatment of acne. *J Med Microbiol.* août 1983;16(3):271-80.
51. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol.* juill 1989;121(1):51-7.
52. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol.* janv 1983;8(1):41-5.
53. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol.* mars 2003;148(3):467-78.
54. Oprica C, Löfmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. Genetic basis of resistance in Propionibacterium acnes strains isolated from diverse types of infection in different European countries. *Anaerobe.* juin 2005;11(3):137-43.
55. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatol Basel Switz.* 1998;196(1):59-66.
56. Tan H-H, Tan AWH, Barkham T, Yan X-Y, Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol.* sept 2007;157(3):547-51.
57. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. *J Med Microbiol.* mai 2014;63(Pt 5):721-8.
58. Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, Kurokawa I, Nishijima S, Sasatsu M. Antimicrobial susceptibilities of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol.* déc 2008;52(12):621-4.
59. Kurokawa I, S. Nishijima, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol EJD.* févr 1999;9(1):25-8.
60. Luk N-MT, Hui M, Lee H-CS, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* janv 2013;27(1):31-6.
61. Oprica C, Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2005;11(3):204-13.
62. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe.* juin 2004;10(3):155-64.

63. Noyon V, Legallou F, Richet H, Dreno B. [The resistance of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* to cyclines. The Research and Study Group on Acne]. *Ann Dermatol Vénérologie*. déc 1998;125(12):885-7.
64. González R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol*. sept 2010;49(9):1003-7.
65. Mendoza N, Hernandez PO, Tying SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol*. juin 2013;52(6):688-92.
66. Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *Clin Evid*. 2011;2011.
67. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. avr 2011;64(4):380-2.
68. Pazoki-Toroudi H, Nassiri-Kashani M, Tabatabaie H, Ajami M, Habibey R, Shizarpour M, et al. Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat*. mai 2010;21(3):212-6.
69. Langner A, Sheehan-Dare R, Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac®) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mars 2007;21(3):311-9.
70. Morganti P, Berardesca E, Guarneri B, Guarneri F, Fabrizi G, Palombo P, et al. Topical clindamycin 1% vs. linoleic acid-rich phosphatidylcholine and nicotinamide 4% in the treatment of acne: a multicentre-randomized trial. *Int J Cosmet Sci*. oct 2011;33(5):467-76.
71. Shahmoradi Z, Iraj F, Siadat AH, Ghorbaini A. Comparison of topical 5% nicotinamid gel versus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):115-7.
72. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol*. déc 2010;49(12):1440-4.
73. Jung JY, Kwon HH, Yeom KB, Yoon MY, Suh DH. Clinical and histological evaluation of 1% nadifloxacin cream in the treatment of acne vulgaris in Korean patients. *Int J Dermatol*. mars 2011;50(3):350-7.
74. Kobayashi M, Nakagawa T, Fukamachi K, Nakamura M, Tokura Y. Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: A randomized study. *J Dermatol*. déc 2011;38(12):1163-6.
75. Özgen ZY, Gürbüz O. A randomized, double-blind comparison of nadifloxacin 1% cream alone and with benzoyl peroxide 5% lotion in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Marmara Med J [Internet]*. 2013;26(1). Disponible sur: <http://search.proquest.com/professional/docview/1286904187?accountid=137682>

76. Choudhury S, Chatterjee S, Sarkar DK, Dutta RN. Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol.* déc 2011;43(6):628-31.
77. Vali A, Faghihi G, Zaghian N, Koosha M. The efficacy of topical solution of 0.3% ciprofloxacin in treatment of mild to moderate acne vulgaris. *Iran Red Crescent Med J.* 2009;11(1):23-7.
78. Brandstetter AJ, Maibach HI. Topical dose justification: benzoyl peroxide concentrations. *J Dermatol Treat.* août 2013;24(4):275-7.
79. Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* déc 1986;25(10):664-7.
80. Yong CC. Benzoyl peroxide gel therapy in acne in Singapore. *Int J Dermatol.* août 1979;18(6):485-8.
81. Mohd Nor NH, Aziz Z. A systematic review of benzoyl peroxide for acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* oct 2013;24(5):377-86.
82. Kawashima M, Hashimoto H, Alió Sáenz AB, Ono M, Yamada M. Is benzoyl peroxide 3% topical gel effective and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Dermatol.* sept 2014;41(9):795-801.
83. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol.* nov 2008;59(5):792-800.
84. Webster G, Rich P, Gold MH, Mraz S, Calvarese B, Chen D. Efficacy and tolerability of a fixed combination of clindamycin phosphate (1.2%) and low concentration benzoyl peroxide (2.5%) aqueous gel in moderate or severe acne subpopulations. *J Drugs Dermatol JDD.* août 2009;8(8):736-43.
85. Eichenfield LF, Alió Sáenz AB. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol.* déc 2011;10(12):1382-96.
86. Langner A, Chu A, Goulden V, Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Br J Dermatol.* janv 2008;158(1):122-9.
87. Ko H-C, Song M, Seo S-H, Oh C-K, Kwon K-S, Kim M-B. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mars 2009;23(3):245-50.
88. Guerra-Tapia A. Effects of benzoyl peroxide 5% clindamycin combination gel versus adapalene 0.1% on quality of life in patients with mild to moderate acne vulgaris: a randomized single-blind study. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2012;11(6):714-22.
89. Ting W. Randomized, observer-blind, split-face study to compare

- the irritation potential of 2 topical acne formulations over a 14-day treatment period. *Cutis Cutan Med Pract.* août 2012;90(2):91-6.
90. Jackson JM, Fu J-JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator-blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/ clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* févr 2010;9(2):131-6.
91. Tanghetti E, Kircik L, Wilson D, Dhawan S. Solubilized benzoyl peroxide versus benzoyl peroxide/clindamycin in the treatment of moderate acne. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2008;7(6):534-8.
92. Thiboutot D, Eichenfield L, Shalita A, Del Rosso JQ, Swinyer L, Tanghetti E, et al. A 3-step acne system containing solubilized benzoyl peroxide versus clindamycin-benzoyl peroxide. *Cutis Cutan Med Pract.* juill 2009;84(1):48-55.
93. Dhawan SS. Comparison of 2 clindamycin 1%-benzoyl peroxide 5% topical gels used once daily in the management of acne vulgaris. *Cutis Cutan Med Pract.* mai 2009;83(5):265-72.
94. Dhawan SS, Gwazdauskas J. Clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide (5% or 2.5%) plus tazarotene cream 0.1% for the treatment of acne. *Cutis Cutan Med Pract.* févr 2013;91(2):99-104.
95. Jarratt MT, Brundage T. Efficacy and safety of clindamycin-tretinoin gel versus clindamycin or tretinoin alone in acne vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol JDD.* mars 2012;11(3):318-26.
96. Schlessinger J, Menter A, Gold M, Leonardi C, Eichenfield L, Plott RT, et al. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2007;6(6):607-15.
97. Tanghetti E, Dhawan S, Torok H, Kircik L. Tazarotene 0.1 percent cream plus clindamycin 1 percent gel versus tretinoin 0.025 percent gel plus clindamycin 1 percent gel in the treatment of facial acne vulgaris. *Dermatol Online J [Internet].* juill 2007;13(3). Disponible sur: <http://search.proquest.com/professional/docview/703838202?accountid=137682>
98. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2007;6(6):616-22.
99. Touitou E, Godin B, Shumilov M, Bishouty N, Ainbinder D, Shouval R, et al. Efficacy and tolerability of clindamycin phosphate and salicylic acid gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2008;22(5):629-31.
100. Pazoki-Toroudi H, Nilforoushzadeh MA, Ajami M, Jaffary F, Aboutaleb N, Nassiri-Kashani M, et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol.* déc 2011;30(4):286-91.
101. Kawashima M, Harada S, Czernielewski J, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% - Topical retinoid-like molecule - For the treatment of Japanese patients with acne vulgaris: A multicenter,

- randomized, investigator-blinded, dose-ranging study. *Skin Res.* oct 2007;6(5):494-503.
102. Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci.* mars 2008;49(3):241-8.
103. Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J, Kempers S, Manna V, Hwa J, et al. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2010;9(6):639-46.
104. Feldman SR, Werner CP, Saenz ABA. The efficacy and tolerability of Tazarotene foam, 0.1%, in the treatment of acne vulgaris in 2 multicenter, randomized, vehicle-controlled, double-blind studies. *J Drugs Dermatol.* avr 2013;12(4):438-46.
105. Berger R, Barba A, Fleischer A, Leyden JJ, Lucky A, Pariser D, et al. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults. *Cutis Cutan Med Pract.* août 2007;80(2):152-7.
106. Webster G, Cargill DI, Quiring J, Vogelson CT, Slade HB. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne. *Cutis Cutan Med Pract.* mars 2009;83(3):146-54.
107. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juill 2007;21(6):747-53.
108. Kubota Y, Munehiro A, Shirahige Y, Nakai K, Katsuura J, Moriue T, et al. Effect of sequential application of topical adapalene and clindamycin phosphate in the treatment of Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* févr 2012;23(1):37-45.
109. Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* 2008;7(6 Suppl):s3-10.
110. Pariser D, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Adapalene 0.1% gel compared to tazarotene 0.1% cream in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2008;7(6 Suppl):s18-23.
111. Gold LS, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Is switching retinoids a sound strategy for the treatment of acne vulgaris? *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2008;7(6 Suppl):s11-7.
112. Tanghetti E, Dhawan S, Green L, Del Rosso J, Draelos Z, Leyden J, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* mai 2010;9(5):549-58.
113. Kircik LH. Tretinoin microsphere gel pump 0.04% versus tazarotene cream 0.05% in the treatment of mild-to-moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* juill 2009;8(7):650-4.
114. Kircik L. Community-based trial results of combination clindamycin 1 %-benzoyl peroxide 5% topical gel

- plus tretinoïn microsphere Gel 0.04% or 0.1% or adapalene gel 0.1 % in the treatment of moderate to severe acne. *Cutis*. juill 2007;80(1 SUPPL.):10-4.
115. Babaeinejad SH, Fouladi RF. The efficacy, safety, and tolerability of adapalene versus benzoyl peroxide in the treatment of mild acne vulgaris: A randomized trial. *J Drugs Dermatol*. juill 2013;12(7):790-4.
116. Babayeva L, Akarsu S, Fetil E, Güneş AT. Comparison of tretinoïn 0.05% cream and 3% alcohol-based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2011;25(3):328-33.
117. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, Tan J, Jorizzo J, Kerrouche N, et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis Cutan Med Pract*. 2010;85(2):94-104.
118. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, J Fowler, Jarratt M, Kempers S, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. juin 2011;164(6):1376-82.
119. Tan J, Gold LS, Schlessinger J, Brodell R, Jones T, Cruz A, et al. Short-term combination therapy and long-term relapse prevention in the treatment of severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. févr 2012;11(2):174-80.
120. Brodell RT, Schlosser BJ, Rafal E, Toth D, Tying S, Wertheimer A, et al. A fixed-dose combination of adapalene 0.1%-BPO 2.5% allows an early and sustained improvement in quality of life and patient treatment satisfaction in severe acne. *J Dermatol Treat*. févr 2012;23(1):26-34.
121. Dréno B, Kaufmann R, Talarico S, Torres Lozada V, Rodríguez-Castellanos MA, Gómez-Flores M, et al. Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and oral lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A multicentre, randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. août 2011;165(2):383-90.
122. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis*. août 2009;84(2):110-6.
123. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol*. nov 2007;57(5):791-9.
124. Gollnick HPM, Draelos Z, Glenn MJ, Rosoph LA, Kaszuba A, Cornelison R, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: A transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol*. nov 2009;161(5):1180-9.
125. Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, Bagherani N, Dabbagh MA. Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized controlled trial. *J*

- Dermatol Treat. févr 2012;23(1):21-5.
126. Trifu V, Tiplica G-S, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol.* juill 2011;165(1):177-83.
127. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapson gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* mars 2007;56(3):439.e1-10.
128. Piette WW, Taylor S, Pariser D, Jarratt M, Sheth P, Wilson D. Hematologic safety of dapson gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol.* déc 2008;144(12):1564-70.
129. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, Jones T, Ling M, et al. Dapson gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol JDD.* oct 2007;6(10):981-7.
130. Raimer S, Maloney JM, Bourcier M, Wilson D, Papp K, Siegfried E, et al. Efficacy and safety of dapson gel 5% for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Cutis Cutan Med Pract.* févr 2008;81(2):171-8.
131. Fleischer AB, Shalita A, Eichenfield LF, Abramovits W, Lucky A, Garrett S. Dapson gel 5% in combination with adapalene gel 0.1%, benzoyl peroxide gel 4% or moisturizer for the treatment of acne vulgaris: a 12-week, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol JDD.* janv 2010;9(1):33-40.
132. Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, Mohtasham N, Kimyai-Asadi A. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol JDD.* 2008;7(12):1149-52.
133. Ansarin H, Savabynasab S, Behzadi AH, Sadigh N, Hasanloo J. Doxycycline plus levamisole: combination treatment for severe nodulocystic acne. *J Drugs Dermatol JDD.* août 2008;7(8):737-40.
134. Khorvash F, Abdi F, Kashani HK, Naeini FF, Khorvash F. Efficacy of mupirocin and rifampin used with standard treatment in the management of acne vulgaris. *Iran J Pharm Res.* 2013;12(1):223-7.
135. Babaeinejad S, Khodaeiani E, Fouladi RF. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: What is the role of age? *J Dermatol Treat.* août 2011;22(4):206-10.
136. Moravvej H, Halim AM, Yousefi M, Givrad S. Efficacy of doxycycline versus azithromycin in the treatment of moderate facial acne vulgaris. *Iran J Dermatol.* 2012;15(59):7-10.
137. Maleszka R, Turek-Urasinska K, Oremus M, Vukovic J, Barsic B. Pulsed azithromycin treatment is as effective and safe as 2-week-longer daily doxycycline treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, noninferiority study. *Skinmed.* mars 2011;9(2):86-94.
138. Basta-Juzbasić A, Lipozencić J, Oremović L, Kotrulja L, Gruber F, Brajac I, et al. A dose-finding study of azithromycin in the treatment of acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* 2007;15(3):141-7.

139. Rassai S, Mehri M, Yaghoobi R, Sina N, Mohebbipour A, Feily A. Superior efficacy of azithromycin and levamisole vs. azithromycin in the treatment of inflammatory acne vulgaris: An investigator-blind randomized clinical trial in 169 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* juin 2013;51(6):490-4.
140. Hayashi N, Kawashima M. Efficacy of oral antibiotics on acne vulgaris and their effects on quality of life: a multicenter randomized controlled trial using minocycline, roxithromycin and faropenem. *J Dermatol.* févr 2011;38(2):111-9.
141. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soy Turk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* déc 2007;299(10):467-73.
142. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* juin 2011;164(6):1369-75.
143. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):246-54.
144. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol.* oct 2009;104(10):2387-93.
145. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* sept 2010;105(9):1986-93.
146. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* févr 2013;149(2):216-20.
147. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* nov 2009;104(11):2774-8.
148. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* déc 2010;105(12):2610-6.
149. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* avr 2013;133(4):907-12.
150. Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol.* avr 2014;109(4):563-9.
151. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol.* mai 2009;36(5):255-61.
152. Simić D, Situm M, Letica E, Penavić JZ, Zivković MV, Tomić T.

- Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne. *Coll Antropol.* déc 2009;33 Suppl 2:15-9.
153. Rehn LMH, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* nov 2009;23(11):1294-7.
154. Rehn LMH, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms, suicidal ideation and acne: a study of male Finnish conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2008;22(5):561-7.
155. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* janv 2009;48(1):41-6.
156. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* déc 2010;163(6):1323-9.
157. Bozdağ KE, Gülseren S, Güven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat.* 2009;20(5):293-6.
158. Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol.* févr 2013;52(2):163-8.
159. Misery L, Fetou-Danou N, Consoli A, Chastaing M, Consoli S, Schollhammer M, et al. [Isotretinoin and adolescent depression]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* févr 2012;139(2):118-23.
160. Jeanmougin M, Beaulieu P, Doutré M-S, Jaramillo C. [Guidelines for the good use of isotretinoin in private practice: a prospective observational study of 1263 acne patients]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* janv 2009;136(1):54-6.
161. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):30-30.
162. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298.
163. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2009;(2):CD000194.
164. Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol.* août 1986;115(2):227-32.
165. Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol.* juin 2009;160(6):1273-85.
166. Hædersdal M, Togsverd-bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur*

- Acad Dermatol Venereol. mars 2008;22(3):267-78.
167. Orringer JS, Sachs DL, Bailey E, Kang S, Hamilton T, Voorhees JJ. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split-face clinical trial of topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser therapy. *J Cosmet Dermatol.* mars 2010;9(1):28-34.
168. Kim JE, Hwang JI, Lee JI, Cho BK, Park HJ. Pilot study on photodynamic therapy for acne using chlorophyll: evaluator-blinded, split-face study. *J Dermatol Treat.* févr 2012;23(1):35-6.
169. Barolet D, Boucher A. Radiant near infrared light emitting diode exposure as skin preparation to enhance photodynamic therapy inflammatory type acne treatment outcome. *Lasers Surg Med.* févr 2010;42(2):171-8.
170. Karsai S, Schmitt L, Raulin C. The pulsed-dye laser as an adjuvant treatment modality in acne vulgaris: a randomized controlled single-blinded trial. *Br J Dermatol.* août 2010;163(2):395-401.
171. Jung JY, Yoon MY, Hong JS, Suh DH. Treatment of acne vulgaris with a low fluence 1064-nm Nd: YAG laser after applying carbon suspension. *J Dermatol.* sept 2010;37:16-16.
172. Yilmaz O, Senturk N, Yuksel EP, Aydin F, Ozden MG, Canturk T, et al. Evaluation of 532-nm KTP laser treatment efficacy on acne vulgaris with once and twice weekly applications. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* déc 2011;13(6):303-7.
173. Orringer JS, Kang S, Maier L, Johnson TM, Sachs DL, Karimipour DJ, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* mars 2007;56(3):432-8.
174. Gold MH, Sensing W, Biron JA. Clinical efficacy of home-use blue-light therapy for mild-to moderate acne. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* déc 2011;13(6):308-14.
175. Chang S-E, Ahn S-J, Rhee D-Y, Choi J-H, Moon K-C, Suh H-S, et al. Treatment of facial acne papules and pustules in Korean patients using an intense pulsed light device equipped with a 530- to 750-nm filter. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* juin 2007;33(6):676-9.
176. Sanclemente G, Acosta J-L, Tamayo M-E, Bonfill X, Alonso-Coello P. Clinical practice guidelines for treatment of acne vulgaris: a critical appraisal using the AGREE II instrument. *Arch Dermatol Res.* avr 2014;306(3):269-77.
177. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 1 mai 2013;131(SUPPL. 3):S163-86.
178. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Sporbeck B, Rzany B. Methods report on the development of the European S3 guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2012;26 Suppl 1:e1-41.

Annexe 1. Traitements médicamenteux ayant une AMM pour l'acné en 2014

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

Annexe 2. Méthode de travail

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

La méthode suivie par pour l'élaboration de ces recommandations est celle des recommandations pour la pratique clinique de la HAS dont la méthodologie détaillée peut être consultée sur le site de la HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_431294/fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc)

Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Les ajouts apportés dans les recommandations « traitement de l'acné par voie locale et générale » par rapport à cette méthode sont :

- l'utilisation de l'outil d'évaluation du risque de biais de la collaboration Cochrane http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
- les fiches d'extractions détaillées pour les essais contrôlés randomisés inclus (document annexe)

S'agissant de l'actualisation de recommandations élaborées en 2007, les modifications par rapport aux recommandations 2007 et les éléments sur lesquelles elles s'appuient ont été spécifiés pour chaque type de traitements dans un chapitre dédié de l'argumentaire.(3)

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué. Il comprenait (voir liste des participants)

7 dermatologues (4 d'exercice libéral ou mixte et 3 hospitaliers)

2 médecins généralistes

2 gynécologues

1 endocrinologue

1 pharmacologue-pharmacovigilant

1 pédiatre

1 infectiologue

1 microbiologiste

1 psychiatre

1 usager (la personne n'a pu assister à aucun des groupes de travail pour raison de santé)

Le président a coordonné le travail du groupe, le chef de projet a identifié, sélectionné, et coordonné la rédaction de l'argumentaire et des recommandations, 6 chargés de projet, dont deux n'appartenant pas au groupe de travail (leur déclaration d'intérêt a été envoyée et validée par la HAS) ont analysé la littérature.

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée. La chef de projet a participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste de la HAS. Elle a été effectuée sur la période de 2007 date de fin de recherche des dernières recommandations (2) à septembre 2014.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par le chef de projet.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats selon une grille d'extraction spécifique prédéfinie (Tableau A).

- Les guidelines ont été analysés selon la grille AGREE (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_430333/fr/grille-devaluation-de-la-qualite-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-traduction-francaise-de-la-grille-agree-appraisal-of-guidelines-for-research-and-evaluation-instrument) de manière indépendante par le chef de projet et le président du groupe de travail.
- Les revues systématiques ont été analysées selon la grille AMSTAR (<http://amstar.ca/index.php>) (Tableau B).
- Le risque de biais des essais contrôlés randomisés a été analysé selon la Risk of Bias tool de la Cochrane collaboration (<http://www.cochrane.org/handbook>) (Tableau C).

Tableau A Grille d'extraction

Refs de l'étude: Vancouver N° enregistrement clinicaltrials	
Méthodes	Type d'étude Nombre de centre et localisation inclusion de X à Y
Participants	Critères d'inclusion Critères d'exclusion

	<p>Données à l'inclusion: -Nombre de patients randomises par bras: -Age moyen (SD) : -Homme/femme : -Durée d'évolution (médiane mois) : -Type et sévérité de l'acné des patients inclus : Nombre de patients sortis d'étude par bras : et raison</p>
Intervention	<p>Durée du traitement: Durée du suivi: Intervention 1: Intervention 2: Intervention 3: Co-intervention:</p>
Critères de jugement	<p>Principal Secondaire Mode d'évaluation du critère de jugement: (par qui, comment ex photos, quand)</p>
Résultats	<p>Par groupe avec IC Nbre de patients analysés Mode de gestion des données manquantes</p>
Organisations finançant l'étude	

Tableau B AMSTAR évaluation méthodologique des revues systématiques

<p>1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>

- 4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?**
 The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 5. Was a list of studies (included and excluded) provided?**
 A list of included and excluded studies should be provided.
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 6. Were the characteristics of the included studies provided?**
 In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?**
 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?**
 The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?**
 For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 10. Was the likelihood of publication bias assessed?**
 An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable
- 11. Was the conflict of interest stated?**
 Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.
- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Tableau C Evaluation du risque de biais des essais contrôlés randomisés

Entry	Judgement Low risk or High risk or unclear	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)		Quote: Comment:
Allocation concealment (selection bias)		Quote: Comment:
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Quote: Comment:
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		
Selective reporting (reporting bias)		

L'analyse de la littérature a précisé le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis 4 fois (30 janvier 2014, 20 mai 2014, 26 juin 2014, 18 septembre 2014), pour élaborer les recommandations à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le chef de projet. La version initiale des recommandations a été soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail (voir liste des participants), il comprenait 53 professionnels et représentants de patients et d'utilisateurs du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (citations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont également donné leur avis sur l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de travail et complétés par échange de mail, le 19 février 2015. Des modifications ont été effectuées tenant compte des remarques du groupe de lecture. La version finale a été validée par mail par chacun des membres du groupe de travail.

Validation par le Collège de la HAS

En attente

Diffusion

En attente

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du Guide des déclarations d'intérêts et de gestions des conflits d'intérêts http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de.

Financement des recommandations

La réalisation des recommandations a été financée par la Société Française de Dermatologie. Le budget et les postes de dépenses sont précisés ci-dessous. La HAS a géré les déclarations d'intérêts d'une part et mis à la disposition du groupe de travail une documentaliste (MmeFanelli) qui a réalisé les équations de recherche sur Medline et Embase et adressé les listes de références retrouvées, et deux chefs de projet qui ont apporté un soutien méthodologique (Mmes Ertel-Pau et Lavie)

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 3. Recherche documentaire, évaluation Amstar revues systématique et AGREE recommandations

Méthode de recherche documentaire

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : EMBASE, MEDLINE
- la Cochrane Library ; CENTRAL et DARE
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ; les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Liste des sites consultés :

Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
Bibliothèque médicale Lemanissier
Campus de dermatologie (université médicale virtuelle francophone).
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
Collège National des Enseignants de Dermatologie
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
Expertise collective INSERM
Société Française de Médecine Générale - SFMG
Syndicat National des Dermatologues-Vénéréologues

AdelaideHealthTechnologyAssessment - AHTA
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
American Academy of Dermatology -AAD
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
British Association of Dermatologists: Homepage
British Society for Medical Dermatology
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Development and Evaluation Committee - DEC (ex NCCHTA : rapports de 1995 à 2000)

Euroscan
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines International Network - GIN
Guidelines Finder (National Library for Health)
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Horizon Scanning
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Institute Health & Life Sciences - INTUTE
Medical Services Advisory Committee - MSAC
Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee
(jusqu'à 2002) - HTAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques a été construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils ont été combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Plusieurs stratégies de recherche ont été construites pour embase et medline

- Recommandations :
 - Stratégie de recherche dans les bases de données Medline : Etape 1 MESH.EXACT("Acne Vulgaris") OR MJEMB.EXACT("acnevulgaris") OR TI (acne) ET Etape 2 TI(consensus) OR TI(guidance[*1]) OR TI(guide) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(Consensus DevelopmentConferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus DevelopmentConferences, NIH as topic) OR MESH.EXACT(guidelines as topic) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus developmentconference) OR

- DTYPE(consensus development conference, NIH) OR
DTYPE(Government Publications) OR DTYPE(guideline) OR
DTYPE(practice guideline)
- Recherche sur les sites dédiés (cf. site consultés)
 - Revue systématique et méta-analyse :
 - Stratégie de recherche dans les bases de données Medline Etape 1 ET Etape 3
TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(méta-analyse[*3])
OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR
TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR
TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0
review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR
EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR
DTYPE(meta-analysis) OR PUB(cochrane database syst rev)
 - Recherche sur la Cochrane Databases of Systematic Review et la Database of Abstracts of Reviews of Effect avec les mots clefs « acné vulgaris »
 - ECT intervention thérapeutique :
 - Stratégie de recherche dans les bases de données Medline Etape 1 ET Etape 4
MESH.EXACT("Therapeutics") OR
MJEMB.EXACT("therapy") OR TI(Treatment) OR TI(therap*) ET Etape 5
TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR
MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR
MESH.EXACT(single-blind method) OR
EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR
EMB.EXACT(randomization) OR
EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR
DTYPE(randomized controlled trial)
 - Recherche Cochrane Central Register of Controlled Trials avec les mots clefs « acné vulgaris »
 - ECT et CT sur adhésion au traitement
 - Stratégie de recherche dans les bases de données Medline Etape 1 ET Etape 8
(MESH.EXACT("Patient Compliance") OR
MJEMB.EXACT("patient compliance") OR TI(Compliance))
 - ECT et CT sur effets secondaires de l'isotrétinoïne
 - Stratégie de recherche dans les bases de données Medline (MESH.EXACT("Isotretinoin") OR
MJEMB.EXACT("isotretinoin") OR TI(Isotretinoin)) AND
((MJEMB.EXACT("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Drug Toxicity") OR
TI(adverse effects))) TI,AB(random*) OR
MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR
MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR
MESH.EXACT(random allocation) OR
MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR
MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR
EMB.EXACT(crossover procedure) OR

EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)

- ECT et CT surla résistance aux antibiotiques :
 - Stratégie de recherche dans les bases de données Medline
Etape 1 ET
Etape 9 (MESH.EXACT("Drug Resistance, Bacterial") OR TI(AntibioticResistance) OR TI(Antibioticresistant) OR MJEMB.EXACT("antibioticresistance"))

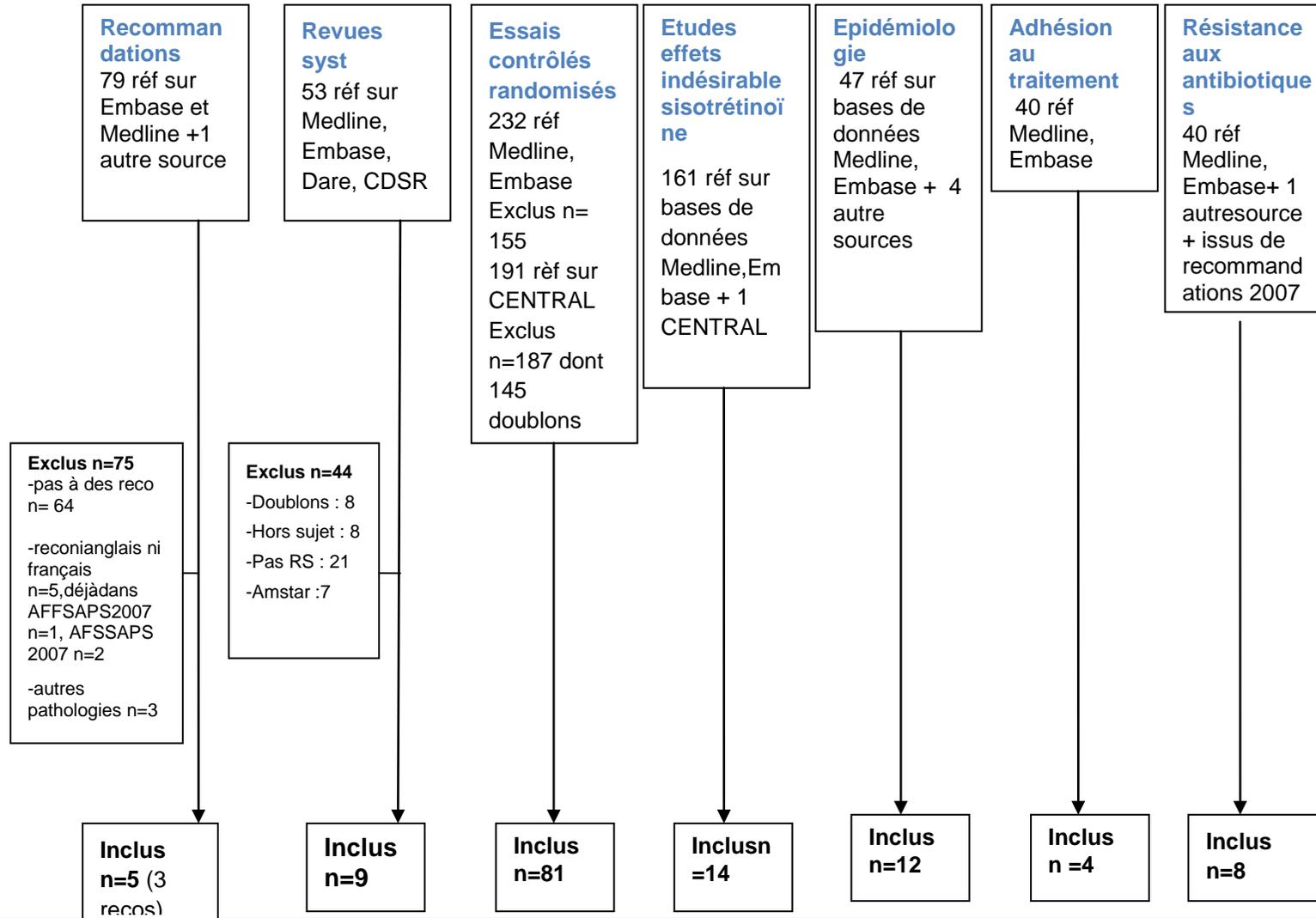
Critères de sélection des articles

Les critères de sélections des études étaient

- Rapports d'études en français ou anglais publiés entre 1 janvier 2007 à septembre 2014
- Recommandations de bonne pratique définies comme un processus de revue systématique associé à un avis d'experts pluridisciplinaires et de représentants d'usagers. La qualité des recommandations identifiées a été analysée par deux lecteurs indépendamment selon la grille AGREE II (www.agreetrust.org) ; le tableau récapitulatif de ces évaluations est dans le chapitre résultat ci-dessous. Les seuls les recommandations conformes aux critères de qualité AGREE ont été retenus
- Revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans métaanalyse, Seuls les revues systématiques conformes aux critères de qualité de la grille AMSTAR ont été retenues.
- Essais contrôlés randomisés (ECT). Cas particulier :
 - concernant les questions pour lesquelles une revue systématique a été incluse, n'ont été inclus que les ECT publiés à une date postérieurs à la date de recherche de cette revue systématique.
 - Pour les ECT évaluant les lasers, la photothérapie dynamique et la lumière bleue n'ont été sélectionnés que les essais versus placebo ou comparateur de référence.
 - Les essais évaluant un cosmétique (hors peeling) ou des médecines alternatives (plantes, acupuncture, homéopathie) n'ont pas été inclus.
- Etudes observationnelles pour les effets indésirables de l'isotrétinoïne, la résistance aux antibiotiques et les études évaluant l'observance médicamenteuse

Résultats

Figure 1 : Flow chart



Recommandations

79 références sur les bases de données Embase et Medline

Exclus n =75

- Ne correspondaient pas à des recommandations (consensus d'experts, éditoriaux, revues) n= 62
- Références correspondaient à deux guidelines ni anglais ni français (polonais, néerlandais) n=5
- Autres pathologies n=3
- Recommandations américaines déjà dans AFFSAPS 2007 n=1
- Recommandations AFSSAPS 2007 n=2
- Dans la liste des revues systématiques n=2

Inclus n=4

3 références correspondaient à 2 recommandations (voir tableau D) et une étude de la qualité méthodologique des recommandations acné disponibles selon la grille AGREE (176)

Parmi les recommandations évaluées dans Sancllemente 2014 recommandations Malaisiennes (accessible via recherche via sites)

Tableau D'évaluation AGREE des recommandations publiées après 2007 (% du maximum score total (moyenne des évaluations de 2 évaluateurs))

	C*	B*	A*
Domaine1 Champs et objectifs	83%	80%	41%
Domaine 2 Participation des groupes concernés	30%	30%	13%
Domaine 3 Rigueur d'élaboration	61%	63%	21%
Domaine 4 Clarté et présentation	77%	66%	64%
Domaine 5 Applicabilité	23%	27%	17%
Domaine 6 Indépendance éditoriale	79%	58%	54%

*A) Eichenfield 2013(177)

Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne

B) Nast 2012(38)(178)

Methods report on the development of the European S3 guidelines for the treatment of acne

C)Clinical practice guidelines: Management of acne. Malaysia Ministry of Health, Dermatological Society of Malaysia, Academy of Medicine Malaysia (2012) <http://www.moh.gov.my>.

Revue systématique

53 références sur bases de données medline, Embase, Dare, cochrane databases of systematic review

Exclus n= 44

- Doublons : 8
- Hors sujet : 8
- Pas une revue systématique : 21
- Qualité méthodologique (Analyse AMSTAR) : 7

Inclus: 9

Revue systématique et évaluation Amstar

Titre auteur	comparaison	Population	Date de recherche	Evaluation Amstar
Gardner 2012 (35)	Minocycline vs placebo ou traitement actif (oral ou local)	Acne visage, tronc, ou les deux. Etudes avec acné inflammatoire papulopustuleux ou polymorphe. Pas de restriction sur âge, genre ou la sévérité. Essais n'incluant que des patients avec une acné nodulaire inclus mais analysés séparément.	Novembre 2011 Pour les effets indésirables février 2012	10/11
Aworajulu 2012(161)	Contraception orale contenant un oestrogène et une progestérone comparé à un placebo ou absence de traitement ou traitement actif local ou général	Femme acné du visage	Janvier 2012 Pour ICTRP Aout 2011	10/11
Brown 2009(163)	Spirolactone versus placebo ou contraception orale ou spironolactone à des dosages différents	Femmes avec hirsutisme et/ ou acné Sont exclus : les essais portants sur des femmes ayant un hirsutisme secondaire à une tumeur androgénique, à une cause iatrogène, hyperandrogénie /hirsutisme de cause non endocrinienne.	Avril 2008	9/10
Seidler EM, Kimball AB.J Am	Au moins un bras de traitement avec	Non précisé	Non précisé	5/10

AcadDermatol. juill 2010;63(1):52-62. Seidler EM, Kimball AB. J Am AcadDermatol. oct 2011;65(4):e117-9.	5% BPO (avec ou sans produits contenant de l'aide salicylique), clindamycine 1% à 1.2% ou combinaison BPO clindamycine			
Haedersdal 2008(166)	Lasers, light sources and photodynamictherapyused for acnetreatment. (i) pas de treatment; (ii) lasers, light sources, or thérapie photodynamique differentes de l'intervention expérimentale; (iii) traitements topiques traditionnels	Non précisé	Mars 2007	5/10
Hamilton 2009(165)	Laser lampes Non précisé	Non précisé	31 juillet 2008	6/10
Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Br J Dermatol. 2008;158(2):208-16.	Tétracyclines par voie orale (oxytétracycline, lymécycline, doxycycline et minocycline)	Patients avec acné inflammatoire légère à modérée Exclus : essais ayant inclus des patients acné sévère nodulo- kystiques ou autres formes spécifiques ou en échec d'une antibiothérapie Essais de moins de 6 patients Cyclines évaluées en association avec autre traitement de l'acné	2006	3/10
Stegeman 2013(162)	Etudes observationnelles (cohortes ou	Femme en bonne santé utilisant un	22 avril 2013	8/10

	<p>(nichées) études cas-contrôles) avec 20 µg ethinylestradiol et levonorgestrel (20LNG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 µg ethinylestradiol et levonorgestrel (30LNG) 50 µg ethinylestradiol et levonorgestrel (50LNG) • 20 µg ethinylestradiol et gestodene (20GSD) • 30 µg ethinylestradiol et gestodene (30GSD) • 20 µg ethinylestradiol et desogestrel (20DSG) • 30 µg ethinylestradiol et desogestrel (30DSG) • 35 µg ethinylestradiol et norgestimate (35NRG) • 35 µg ethinylestradiol et cyproterone acetate (35CPA) • 30 µg ethinylestradiol et drospirenone (30DRSP) 	<p>contraceptif oral oestroprogestatif</p>		
<p>Barratt H et al. Br J Dermatol.2009;160(1):132-6.</p>	<p>focus the review, we excluded scoring systems for acne scarring, as well as outcome measures that were participant assessed, such as scores of patient satisfaction et treatment. Other tools such as measurements of sebum production and cultures of P. acnes were also excluded, along et secondary outcome measures such as quality of life assessment, adverse outcomes and economic impact</p>		<p>?</p>	<p>3</p>

Modh Nor 2013(81)	Toute préparation contenant du peroxyde de benzoyle à l'exclusion des préparations rinçables et des essais en association avec un traitement physique ou systémique associé	Acné du visage	Octobre 2011	6/10
Purdy 2011(66)	essais ayant inclus au moins 20 patients évaluant les traitements locaux (adapalene, azelaicacid, benzoylperoxide, clindamycin, erythromycin; isotretinoin, tetracycline, tretinoin); et traitement par voie orale (doxycycline, isotretinoin, lymecycline, minocycline, oxytetracycline, tetracycline).	Non précisé	Février 2010	7/10
Brandt S. J Drugs Dermatol. 2013;12(5):542-5.	Zinc Non précisé	Non précisé		3/10
Brandstetter2013 (78)	Peroxyde de benzoyle Non précisé	Non précisé	Aout 2011	1/10
Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. J Am AcadDermatol. 2014;71(3):450-9.	ECT avec au moins un bras de traitement antibiotiques ou oestroprogestatifs Exclus: traitement concomitant par antibiotiques topiques ou rétinoïdes par voie orale	acné diagnostiqué cliniquement ou des critères diagnostics validés	Non précisé	2/10
Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. J Clin Psychiatry. 2012;73(1):37-50.	Tous les articles traitant de dépression et isotrétinoïne sans critères de sélection			revue narrative

Essais randomisés contrôlés traitements

- 232 références sur bases de données medline, Embase

Exclus n= 155

Inclus n=77

- 191 références sur base de données CENTRAL

145 doublons avec EMBASE et Medline

Inclus n=4

Essais contrôlés randomisés et des essais contrôlés non randomisés sur isotrétinoïne et effets secondaires

161 références sur bases de données Medline, Embase

Inclus 6 pour isotrétinoïne et MICI et 7 isotrétinoïne et effets psychiatriques

1 essai inclus depuis recherche central

Epidémiologie

Les données actualisées sur l'épidémiologie ont été recherchées à partir des données de la revue narrative (5) dont la méthode de recherche et de sélection bibliographique était clairement décrite et large

Cette recherche a été complétée à partir des listes de bibliographie des articles analysés. La recherche concernant le rôle de l'alimentation a été complétée par une recherche Medline avec les mots clefs acne vulgaris (MESH) AND diet (MESH) dernière recherche en septembre 2014 : les études de cohorte, cas témoins ou transversales et ECT évaluant l'impact de l'alimentation sur la survenue ou la gravité de l'acné ont été sélectionnées :

49 références depuis 2007 : 41 exclues: 8 inclus

4 études incluses provenaient d'autres sources.

Adhésion au traitement

Critères d'inclusions : les ECT évaluant une méthode pour améliorer l'adhésion au traitement

Medline et embase : 40 références

36 exclus

4 inclus (3 RCT et une étude transversale incluse au regard du grand nombre de patients inclus)

Résistance aux antibiotiques

Medline et embase : 51 références

7 inclus + 1 référence d'une autre source + références issues des recommandations 2007

Annexe 4. Document ANSM d'aide à la prescription de contraceptifs oraux combinés



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION
CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

Veillez utiliser ce document d'aide à la prescription conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - lors de la reprise d'une contraception hormonale combinée après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norqestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- La décision d'utiliser tout autre CHC que l'un de ceux associés au risque le plus faible de TEV doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
 - le risque thromboembolique associé à ce CHC ;
 - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
 - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :	
<input type="checkbox"/>	des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	un trouble personnel connu de la coagulation ?
<input type="checkbox"/>	des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	un diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mmHg ou une pression diastolique ≥ 100 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u>

Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC	
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui</u>

	<u>conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.</u>
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un événement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?
La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.	

Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :

- doit subir une intervention chirurgicale ;
 - doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
 - présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC ;
 - a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez conseiller à votre patiente de vous informer en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez encourager vivement vos patientes à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.**

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ou dans le dictionnaire Vidal®.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et de lecture :

Collège de la médecine générale

Société Française de microbiologie*

Collège National des Gynécologues et Obstétriques Français*

Société Française d'Endocrinologie*

Fédération Française de Formation Continue et d'Évaluation en Dermatologie-Vénérologie*

Société Française de Pédiatrie*

Fédération Française de Psychiatrie

Société Française de Pharmacie Clinique

Société française de dermatologie*

Fédération française d'Infectiologie *

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Groupe de travail

Pr Bernard Guillot, dermatologue, Montpellier - président du groupe de travail

Dr Laurence Le Cleach, dermatologue, Créteil – chef de projet

Dr Giao Do, dermatologue, Créteil- chargé de projet (n'a pas participé aux réunions)

Pr MaruaniAnnabel, dermatologue, Tours - chargé de projet (n'a pas participé aux réunions)

Dr Olivier Join-Lambert, microbiologiste, Paris- chargé de projet

Dr Bénédicte Lebrun-Vignes, dermato-pharmacologue, Paris – chargée de projet

Dr Bruno Sassolas, dermatologue, Brest- chargé de projet- chargé de projet

Dr Viet-ThiTran, médecin généraliste, Paris- chargé de projet

Mme Valérie Ertel-Pau, Saint-Denis - méthodologiste, HAS

Mme Estelle Lavie, Saint-Denis – méthodologiste, HAS

Dr Anne Bachelot, endocrinologue, Paris

Dr Jocelyne Gand-Gavanou, dermatologue, Dijon

Dr Françoise Beer, dermatologue, Dijon

Dr Béatrice Guigues, gynécologue, Caen

Dr Patricia Berger, dermatologue, Caen

Dr Philippe Henry, médecin généraliste, Royan

Dr Sandrine Brugère, gynécologue, Bordeaux

Dr RandaKhallouf, dermatologue, Saint-Avertin

Dr MyriamChastaing, psychiatre, Brest

Dr Olivier Romain, pédiatre, Paris

Pr Tristan Ferry, infectiologue, Lyon

Groupe de lecture

Dr AnneBellut, dermatologue, Neuves Maisons

Dr Eric Bonnet, infectiologue, Toulouse

Dr Laure Bleton, psychiatre, Brest

Dr Lucie Bunge, médecin généraliste, Paris

Dr Bernard Castan, infectiologue, Ajaccio	Dr Marie-Hélène Jégou, dermatologue, Blanquefort
Pr Nathalie Chabbert-Bufferet, endocrinologue, Paris	Dr Mathilde Kemula, dermatologue, Charenton
Dr Guillaume Chaby, dermatologue, Amiens	Dr Rémi Maghia, dermatologue, Brive-la-gaillarde
Pr Sophie Christin-Maître, endocrinologue, Paris	Dr Stéphanie Mallet, pédiatre,
Dr David Michel, médecin généraliste, Fabregues	Pr Laurent Misery, dermatologue, Brest
Dr Renaud de Tournemire, pédiatre, Poissy	Dr Aude Nassif, microbiologiste, Paris
Dr Jean Derrien, gynécologue-obstétricien, Lyon	Dr André Nguyen Van Nhieu, médecin généraliste, Montreuil
Pr Brigitte Dreno, dermatologue, Nantes	Dr Dominique Penso, dermatologue, Clamart
Dr Lise Duranteau, endocrinologue, Le Kremlin-Bicêtre	Dr Isabelle Raingard, endocrinologue, Montpellier
Pr Anne Gompel, endocrinologue, Paris	Dr Catherine Rongières, gynécologue-obstétricien, Strasbourg
Pr Bernard Hédon, gynécologue-obstétricien, Montpellier	Dr Jean-François Sei, dermatologue, Saint Germain en Laye
Dr Sylvie Hiéronimus, endocrinologue, Nice	Dr Maria Squillante, psychiatre, Nantes
Pr Claude Hocke, gynécologue-obstétricien, Bordeaux	
Dr Pascale Hoffmann, gynécologue-obstétricien, Grenoble	
Pr Isabelle Jalenques, psychiatre, Clermont-Ferrand	

Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

Pr Claire Beylot, dermatologue, Bordeaux
Dr Florence Poli, dermatologue, Paris
Pr Geneviève Plu-Bureau, gynécologue, Paris
Dr Jean-Paul Claudel, dermatologue, Tours

