



TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR VOIE GÉNÉRALE

Janvier 1999

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE METHODOLOGIE

METHODE GENERALE

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé la mission d'établir les références médicales et les recommandations de bonne pratique, concernant le médicament. Elle stipule d'autre part que les références et recommandations de bonne pratique existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé propose une actualisation des références et recommandations de bonne pratique : "traitement de l'acné par voie générale: indications, problèmes posés", établies par l'ANDEM en 1994 (1).

Ce texte résulte de l'analyse de la littérature scientifique disponible, des autorisations de mise sur le marché (AMM) et des avis de la Commission de Transparence, de l'avis des membres du groupe de travail et des remarques formulées par des experts et praticiens auquel ce document a été soumis. La Société Française de Dermatologie a été consultée pour proposer des membres des groupes.

Le groupe de travail constitué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a regroupé des personnes de compétence (dermatologie, gynécologie, médecine générale), de mode d'exercice (hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers. Il comprenait un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres), un chargé de projet (qui, en collaboration directe avec le président, a analysé la littérature et rédigé le document) et des représentants de l'Agence du Médicament.

Une recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique de la banque de données MEDLINE. Elle a identifié préférentiellement les recommandations pour la

pratique clinique, les conférences de consensus et les revues de synthèse (méta-analyses, analyses de décision) publiées après 1993, en langue française ou anglaise. Elle a été généralement complétée par la recherche d'essais cliniques contrôlés, randomisés, publiés en langue française ou anglaise sur un ou plusieurs aspects du thème.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Celle-ci a consisté en le dépouillement systématique des sommaires de revues générales (British Medical Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine) et de revues spécialisées définies par le président du groupe (Acta Dermato Venerologica, Annales de Dermatologie, Archives of Dermatology, British Journal of Dermatology, Dermatology, European Journal of Dermatology, Journal of Dermatological Treatment), pendant la période du 1^{er} septembre 1997 à février 1998. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Enfin, les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

La recherche bibliographique automatisée s'est basée sur les mots clés suivants :

acne vulgaris, drug therapy , retinoids, antibiotics, estrogens, zinc, contraceptives, dermatologic agents, macrolides, cyclines.

973 références ont été obtenues par ces interrogations.

Ajoutés aux articles obtenus par recherche manuelle, 277 articles ont été sélectionnés et analysés, dont 74 références utilisées pour l'élaboration du texte actualisé des recommandations (références appelées dans le texte).

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie proposée par l'ANDEM (ANDEM : les recommandations pour la pratique clinique: base méthodologique pour leur réalisation en France - 1997). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent. (Cf Tableau infra)

Pour ce faire des grilles de lecture de l'ANDEM destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de l'analyse de la littérature, des dossiers d'autorisation de mise sur le marché et des avis de la Commission de Transparence, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été basées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel fort, pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture, composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités, comprenait 33 personnes externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié le contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail

qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le texte a ensuite été soumis à l'avis du Comité de Validation des références médicales de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Grands essais comparatifs randomisés de forte puissance avec résultats indiscutables - Méta-analyse - Analyse de décision	A (plusieurs études concordantes de fort niveau de preuve)
Niveau 2 : - Petits essais comparatifs randomisés de faible puissance et/ou résultats incertains	B
Niveau 3 : - Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle contemporain - Suivi de cohorte Niveau 4 : - Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle historique - Etudes cas-témoins Niveau 5 : - Pas de groupe contrôle - Séries de patients	C

GROUPE DE TRAVAIL

Président : J. REVUZ (dermatologue, Créteil)

Chargé de projet : I. BOURGAULT (dermatologue, Boulogne Billancourt)

N. AUFFRET (dermatologue, Paris)

C. BEYLOT (dermatologue, Peyssac)

C. BODEMER (dermatologue, Paris)

O. CHOSIDOW (dermatologue, Paris)

E. GROSSHANS (dermatologue, Strasbourg)

J.C. GUILLAUME (dermatologue, Colmar)

J. HOUSET (dermatologue, Bruay la Buissonnière)

J.P. ORTONNE (dermatologue, Nice)

G. REUTER (dermatologue, Strasbourg)

O. REVEILLAUD (médecin généraliste, Bièvres)

L. VAILLANT (dermatologue, Tours)

D. VEXIAU-ROBERT (gynécologue, Paris)

Agence du Médicament

Coordinateur du projet : C. BÉLORGEY-BISMUT

M. PAVLOVIC

F. MANCEL

C. DENIS

GROUPE DE LECTURE

- AVRIL Marie-Françoise (dermatologue, Villejuif)
- BEANI JC (dermatologue, Grenoble)
- BELAICH S (dermatologue, Paris)
- BLANCHET-BARDON Claudine (dermatologue, Paris)
- BODOKH Isaac (dermatologue, Cannes)
- BOIRET M (médecin généraliste, Noyers Sur Serein)
- BOISNIC Sylvie (dermatologue, Paris)
- BONNETBLANC JM (dermatologue, Limoges)
- CHIVOT Martine (dermatologue, Paris)
- DANIEL François (dermatologue, Paris)
- DELAIRE Pierre-Louis (dermatologue, La Roche Posay)
- DELANOE Jocelyne (dermatologue, Arpajon)
- DE PROST Yves (dermatologue, Paris)
- DRENO Brigitte (dermatologue, Nantes)
- DUBOURDIEU Sophie (endocrinologue, Nantes)
- FITOUSSI Camille (dermatologue, Paris)
- GROB Jean-Jacques (dermatologue, Marseille)
- HUMBERT P (dermatologue, Besançon)
- LABELLE Bruno (dermatologue, Valence)
- LANDEAU Marie-Chantal (gynécologue, Paris)
- LEHUCHER CEYRAC Dominique (dermatologue, Paris)
- LEMAITRE F (dermatologue, Caen)
- LEMASSON Jean-Louis (médecin généraliste, Castillon la Bataille)
- ORMIERES Jean-Jacques (médecin généraliste, St Orens de Gameville)
- PENSO Dominique (dermatologue, Issy les Moulineaux)
- POLI Florence (dermatologue, Paris)
- ROSSIGNOL Marie-Christine (médecin généraliste, Montauban)
- SAIAG Philippe (dermatologue, Boulogne)
- SEBBAH Rémy (médecin généraliste, Marseille)
- SEI Jean-François (dermatologue, Saint Germain en Laye)
- SHALITA Alan (dermatologue, USA)
- THOMAS L (dermatologue, Lyon)
- WOLLNER Alain (pédiatre, Nogent sur Marne)

COMITE DE VALIDATION

- **Coordinateur** : BOUVENOT Gilles (Marseille)
- ALEXANDRE Jean-Michel (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
 - FLEURETTE Frédéric (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
 - ABADIE Eric (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
 - BELORGEY-BISMUT Chantal (Agence française de sécurité sanitaire des produits de

- santé)
- BERGMANN Jean-François (Paris)
 - CAMELLI Bruno (Paris)
 - CAULIN Charles (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
 - COSTAGLIOLA Dominique (Paris)
 - DENIS Catherine (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
 - DUPUIS Bernard (Lille)
 - GUILLEVIN Loïc (Bobigny)
 - PAINAUD Gilles (Tours)
 - POYNARD Thierry (Paris)
 - ROSTOKER Guy (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)
 - WONG Olivier (Paris)

RECOMMANDATIONS

Ces recommandations ne concernent pas les traitements locaux de l'acné. Le Groupe de Travail s'est limité aux traitements de l'acné par voie générale et il suggère que le texte ici proposé soit complété dans les meilleurs délais, par un travail sur les traitements locaux.

L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé, fréquente, sévère dans 15% des cas, pouvant avoir des répercussions psychologiques importantes.

Les patients doivent être informés de l'évolution de l'acné, de la durée prévisible des traitements et de leurs effets indésirables. Les traitements médicamenteux de l'acné agissent lentement ; la durée du traitement ne peut généralement pas être inférieure à 3 mois ; elle peut excéder une année.

Les modalités de la prise en charge thérapeutique de l'acné dépendent de sa forme clinique et de sa sévérité. Les traitements par voie locale sont généralement indiqués dans les acnés mineures et moyennes, les traitements par voie générale principalement dans les acnés moyennes et sévères.

Antibiothérapie orale

- Les cyclines par voie orale sont indiquées dans l'acné inflammatoire moyenne et sévère (recommandation de grade B) et dans la composante inflammatoire des acnés mixtes (accord professionnel).
- Certains macrolides (érythromycine, roxithromycine, josamycine) peuvent être prescrits lorsque les cyclines ne peuvent être utilisées (femme enceinte, enfant...).
- La posologie standard est de 1 g/jour pour la tétracycline et l'érythromycine, de 100 mg/j pour la doxycycline et la minocycline et de 300 mg/j pour la lymécycline.
- La durée d'utilisation des antibiotiques dans l'acné ne peut généralement pas être inférieure à 3 mois (accord professionnel).
- Les cyclines ne doivent pas être associées à l'isotrétinoïne, en raison du risque d'hypertension intracrânienne.
- Compte tenu du risque de phototoxicité, l'exposition au soleil est à éviter lors d'un

traitement par cyclines, surtout pour la doxycycline.

- Des effets indésirables rares mais graves, plus fréquents avec la minocycline qu'avec les autres cyclines, ont été rapportés (notamment hépatites, syndromes d'hypersensibilité).

Isotrétinoïne orale

nouvelles mises en garde et précautions d'emploi

- L'isotrétinoïne orale est indiquée dans les acnés sévères : acné nodulaire, acné conglobata et acné résistant à un traitement mixte d'au moins 3 mois ayant associé antibiotique oral à posologie standard et traitement local (recommandation de grade B).
- La posologie optimale est comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j (recommandation de grade B). Dans cette fourchette, la dose quotidienne la plus forte compatible avec la tolérance est recommandée.
- La durée de la cure est fonction de la dose cumulée optimale (dose totale prise pendant une cure) qui est de 100 à 150 mg/kg (recommandation de grade B). A la posologie de 1 mg/kg/j, la durée de la cure est de l'ordre de 4 mois. A une posologie quotidienne plus basse, le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention de la dose cumulée recommandée.
- Une rechute est possible dans 20 à 40% des cas après une cure à posologie optimale ; dans la majorité des cas, elle peut être traitée par un traitement local voire par une antibiothérapie par voie générale ; une deuxième cure d'isotrétinoïne, selon le même schéma posologique peut également être prescrite.
- La plupart des effets indésirables, hors tératogénicité, dépendent de la dose quotidienne (recommandation de grade B) ; ils nécessitent un traitement local symptomatique et/ou une diminution de la posologie.
- Du fait de sa tératogénicité, la prescription d'isotrétinoïne est soumise à des conditions strictes:
 - contre indication chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, et chez la femme enceinte ;
 - information de tous les patients sur le risque tératogène ;
 - chez toutes les femmes en âge de procréer :
 - contrôle des tests sanguins qualitatifs de grossesse (HCG), datant de moins de 3 jours avant le début du traitement, au moins tous les 2 mois pendant le traitement, et 5 semaines après la fin du traitement.
 - mise en oeuvre d'une contraception efficace un mois avant le début du traitement, à poursuivre pendant toute la durée du traitement et un mois après son arrêt. On entend par contraception efficace un contraceptif oral estroprogestatif (sans oubli), ou un dispositif intra-utérin, si possible associé à une contraception locale. Les pilules micro-progestatives sont réservées aux contre-indications des méthodes contraceptives précitées, et doivent être associées à une contraception locale. L'association éthynyl estradiol 35µg - acétate de cyprotérone 2mg n'a pas d'autorisation de mise sur le marché comme contraceptif et n'est pas indiquée comme tel lors d'un traitement par l'isotrétinoïne.
 - il convient, avant de débiter le traitement, de s'assurer de la bonne

compréhension par les patientes des risques notamment tératogènes, de recueillir leur accord de soin et de contraception signé.

Il sera mentionné sur l'ordonnance que ces précautions ont été vérifiées (article R5143-5-5 du code de la santé publique).

- Un dosage des transaminases (ASAT, ALAT), du cholestérol total et des triglycérides est recommandé avant le début de traitement, après un mois à posologie maximale, et régulièrement en cas d'anomalie constatée précédemment ou en cas d'existence de facteur de risque (diabète, obésité, alcoolisme, hépatite virale B ou C, trouble du métabolisme lipidique...).

Hormonothérapie

L'association éthinyliestradiol 35µg - acétate de cyprotérone 2 mg peut être utilisée chez la femme en cas d'acné de sévérité mineure et moyenne, avec une durée du traitement d'au moins 6 mois.

Gluconate de zinc

Les arguments en faveur de l'efficacité du gluconate de zinc sont faibles. On peut l'utiliser dans les acnés inflammatoires mineures et moyennes, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux traitements précédents.

Associations thérapeutiques

- L'association d'un antibiotique oral et d'un ou deux traitements locaux est une pratique courante consensuelle.
- Il n'y a pas d'argument en faveur de la supériorité de l'association de deux traitements par voie générale par rapport à la monothérapie.

Régime alimentaire

- Aucune étude ne permet d'envisager le bénéfice d'un régime alimentaire dans l'acné.

ARGUMENTAIRE

Le Groupe de Travail s'est limité aux traitements de l'acné par voie générale. Il rappelle que les traitements locaux (y compris la petite chirurgie des lésions rétentionnelles) représentent un élément fondamental du traitement de l'acné et suggère que le texte ici proposé soit complété dans les meilleurs délais, par un travail sur les traitements locaux.

Le Groupe de Travail souligne la regrettable rareté de travaux contributifs de haut niveau de preuve.

I. INTRODUCTION

L'acné, maladie du follicule pilo-sébacé, atteint la plupart des adolescents et des adultes jeunes avec une sévérité variable. L'acné des adolescents est une acné moyenne ou mineure dans 85% des cas. Parmi les 15% restants ayant une acné sévère, 3 à 4% des hommes et 0,4% des femmes ont une acné nodulaire et chronique. (2, 3, 4)

L'affection peut avoir des conséquences psycho-sociales qu'il importe de ne pas sous-estimer (5).

Les mécanismes de survenue de l'acné ne sont pas encore totalement élucidés mais les facteurs physiopathologiques sont connus: une sécrétion sébacée souvent anormale androgène-dépendante; une kératinisation anormale des parois du follicule pilo-sébacé entraînant une occlusion et une rétention sébacée; une pullulation de germes saprophytes de la peau au premier rang desquels le *Propionibacterium acnes*, germe anaérobie ayant une action pro-inflammatoire.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES

2.1. Lésions élémentaires de l'acné

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

- les lésions rétentionnelles correspondent à des follicules pilo-sébacés distendus :
 - *comédons* (points noirs)
 - *microkystes* (élevure blanche)
- les lésions inflammatoires se développent à partir des lésions rétentionnelles. Il s'agit :
 - de *papules* et *pustules*,
 - de *nodules* plus profonds, d'un diamètre supérieur à 5 mm, pouvant évoluer vers la rupture et l'abcédation.
- les *cicatrices* s'observent surtout après les nodules mais aussi après n'importe quelle lésion inflammatoire.

2.2. Formes cliniques de l'acné

Les formes les plus fréquentes sont les suivantes :

- Acné juvénile, débutant par quelques lésions rétentionnelles avant la puberté, se

terminant le plus souvent avant 20 ans, atteignant surtout le visage. Elle est habituellement mixte c'est à dire rétentionnelle et inflammatoire en même temps ; elle peut être à forte prédominance rétentionnelle ou inflammatoire. Sa sévérité et sa durée sont variables.

- Acné nodulaire, chronique, sévère, à évolution cicatricielle. Elle survient surtout chez l'homme de 18-30 ans, plus fréquemment sur le tronc. L'acné conglobata est une variante d'acné nodulaire sévère définie par l'existence en plus des nodules, de comédons multipores et de tunnels suppuratifs.
- Acné papuleuse et/ou nodulaire de la femme adulte. Elle est chronique et résistante et siège dans les régions mandibulaires.
- Acné médicamenteuse : androgènes ou progestatifs à effet androgénique, anticomitiaux, antituberculeux, halogénés, gluco-corticoïdes...
- Acné cosmétique.
- Acné excoriée, surtout observée chez la femme.

Plus rarement :

- Acné fulminans, forme aiguë fébrile, sévère, de l'adolescent le plus souvent de sexe masculin.
- Acné du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant.

2.3 Sévérité

La sévérité peut être classée en trois niveaux - sévère, moyenne, mineure.

Il n'y a pas de consensus sur la définition des limites entre les catégories de sévérité, d'autant que les facteurs de sévérité sont multiples.

L'âge de début des lésions, en particulier prépubertaire, est un facteur prédictif de sévérité (6).

La sévérité d'une acné s'évalue en fonction :

- **du type de lésions élémentaires** (visibilité et risque de cicatrices) :
 - - nodules > papules et pustules > lésions rétentionnelles.
- **de la topographie** :
 - - tronc > visage ;
 - - bas du dos > haut du dos.
- **de l'extension des lésions.**
- **du nombre (densité) des lésions** par zone atteinte
- **de la durée** : de quelques mois à plus de 20 ans.
- **de la résistance au traitement** : L'insuffisance de résultat ou l'échec se jugent en général après trois mois de traitement (6 mois pour les traitements hormonaux).
- Une diminution du nombre des lésions de moins de 50% à trois mois ou une ré-aggravation rapide (en moins d'un mois) à l'arrêt du traitement peuvent être considérés comme des échecs(7).

- **de la rechute précoce à l'arrêt du traitement** (en 3 à 6 mois)
- **mais également du retentissement sur la qualité de vie..**

Ces éléments sont à la base de l'établissement de scores dont aucun ne fait l'objet d'un consensus (8, 9, 10, 11, 12).

On peut simplement désigner des exemples "typiques":

- Exemple d'acné sévère : acné nodulaire du visage et du tronc.
- Exemple d'acné moyenne : acné mixte à prédominance inflammatoire du visage comportant une cinquantaine d'éléments (inflammatoires et rétentionnels).
- Exemple d'acné mineure : acné mixte d'une vingtaine d'éléments du visage en période pubertaire.

III. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX PAR VOIE GÉNÉRALE

Les médicaments disponibles permettent, lorsque le traitement est bien conduit et bien suivi, une amélioration importante de la majorité des patients. Les traitements agissent lentement; par conséquent, ils ne peuvent généralement pas durer moins de trois mois et peuvent excéder une année. Les médications les plus actives ont des effets secondaires fréquents et gênants.

La mauvaise observance, source de nombreux échecs thérapeutiques, peut être améliorée par des explications claires sur l'acné et son évolution spontanée, sur la durée prévisible du traitement et ses effets indésirables.

Le traitement de l'acné est souvent plurimédicamenteux. La cible de chacun des produits est néanmoins définie ci-dessous dans l'optique d'une monothérapie.

Les traitements par voie générale appartiennent à 4 classes.

3.1. Antibiothérapie orale

Indication :

L'efficacité des antibiotiques oraux a été prouvée dans l'acné inflammatoire (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Ils ont une action antibactérienne et anti-inflammatoire.

L'antibiothérapie générale est indiquée dans l'acné inflammatoire moyenne et sévère et dans la composante inflammatoire des acnés mixtes (accord professionnel).

Les antibiotiques qui ont fait l'objet d'études publiées, sont les suivants (cités dans l'ordre alphabétique) :

- doxycycline (18)
- érythromycine (13, 15)
- josamycine (20)

- lymécycline (21)
- minocycline (16)
- roxithromycine (22)
- tétracycline (13, 17)

Les cyclines (doxycycline, minocycline, tétracycline, lymécycline) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'acné. Certains macrolides (érythromycine, josamycine, roxithromycine) peuvent être utilisés dans l'acné, en alternative au traitement par les cyclines, lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées (femme enceinte, enfant...).

Posologie - durée d'administration

La posologie standard est de 1 g/jour pour la tétracycline et l'érythromycine, de 100 mg/j pour la doxycycline et la minocycline et de 300 mg/j pour la lymécycline ; certaines études ont montré une efficacité à demi-doses (16, 19, 21).

Il n'existe pas d'étude de suivi au delà de la période de prescription des antibiotiques. L'efficacité des antibiotiques dans l'acné a été validée avec un traitement et une surveillance de 3 mois. D'autres schémas thérapeutiques n'ont pas été validés mais il est consensuel de faire des traitements longs, supérieurs ou égaux à 3 mois.

La bonne tolérance de traitements de durée supérieure à 3 mois a été démontrée pour l'érythromycine, la tétracycline et la minocycline (7, 15, 23).

Les cyclines ne doivent pas être associées à l'isotrétinoïne, en raison du risque d'hypertension intracrânienne. Leur utilisation en cours de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans est contre-indiquée du fait du risque de coloration des dents de lait.

Des réactions de phototoxicité ont été observées avec les cyclines, plus fréquentes avec la doxycycline (24, 25).

Des effets indésirables rares mais graves ont été rapportés avec les cyclines (notamment hépatites et syndromes d'hypersensibilité). Ils sont plus fréquents avec la minocycline qu'avec les autres cyclines (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43).

Résistance de *Propionibacterium acnes* aux antibiotiques

Une augmentation du pourcentage de souches résistantes de *P. acnes* à l'érythromycine a été observée in vitro (44), à la tétracycline et à la doxycycline (45). La pertinence clinique de ce phénomène n'est pas établie.

3.2. Isotrétinoïne orale

Indication :

Compte tenu de ses effets indésirables, l'isotrétinoïne n'est indiquée que dans les acnés

sévères: - acné nodulaire

- acné conglobata
- acné ayant résisté à un traitement mixte d'au moins trois mois, ayant associé antibiotique per os à posologie standard et traitement local.
(46, 47, 48, 49, 50, 51)

Certains auteurs suggèrent de traiter d'emblée les acnés papulo-pustuleuses à évolution cicatricielle par isotrétinoïne (12, 49). Aucune étude ne valide cette indication.

Il a également été suggéré de traiter d'emblée les acnés avec dépression sévère ou dysmorphophobie par isotrétinoïne (12, 49). Aucune étude ne valide cette indication. En outre, de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées sous isotrétinoïne, devant rendre prudente sa prescription dans cette indication.

Souvent, dans ces deux dernières situations, l'indication d'isotrétinoïne sera justifiée par l'échec d'un traitement classique prescrit pendant 3 mois.

Posologie et durée d'administration

La posologie optimale d'administration est comprise entre 0.5 mg/kg/j et 1 mg/kg/j (51, 52, 53, 54, 55). **Dans cette fourchette, il est souhaitable d'utiliser la dose quotidienne la plus forte compatible avec la tolérance de façon à ce que le traitement soit le plus court possible.** Dans certains cas, la posologie initiale peut être plus faible (voir infra).

La durée de la cure est fonction de la dose cumulée optimale (dose totale d'isotrétinoïne orale prise par les patients pendant une cure) (55, 56). La dose cumulée optimale n'est pas formellement établie mais la seule étude prospective de bon niveau montre que le taux de rechute dépend de la dose cumulée optimale (51), qui ne doit pas être inférieure à 100 mg/kg ni supérieure à 150 mg/kg (49, 57, 58). A la posologie de 1 mg/kg/j, la durée de la cure de traitement est de l'ordre de 4 mois (53, 54, 55) ; à une posologie plus réduite, le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la dose cumulée d'isotrétinoïne soit atteinte.

L'absence de rémission complète à l'issue de cette dose cumulée est au maximum de l'ordre de 15% (49, 52).

Les facteurs d'échecs primaires et de rechutes sont : l'existence de macro-comédons multiples et un dysfonctionnement hormonal (49, 52).

Malgré l'obtention d'une rémission complète à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j et une dose cumulée d'isotrétinoïne supérieure à 120 mg/kg, une rechute est possible dans 20 à 40% des cas (55, 56, 59, 58). Les deux tiers des rechutes peuvent être traités par d'autres moyens que l'isotrétinoïne et en particulier par un traitement local voire par une antibiothérapie par voie générale (49). Dans les autres cas, une deuxième cure d'isotrétinoïne, administrée selon le même schéma posologique peut être prescrite. Exceptionnellement, plus de deux cures peuvent être nécessaires. La dose cumulée totale peut dans ces conditions atteindre et dépasser 400 mg/kg sans qu'apparaissent des effets indésirables chroniques ou persistants jugés sérieux (56).

L'utilisation d'une dose cumulée inférieure à 100 mg/kg expose probablement à des rechutes plus fréquentes, d'autant plus que le sujet est jeune (56, 57, 58). Cependant à une posologie inférieure à 0,5 mg/kg/j, même si la dose cumulative de 120 mg/kg est atteinte, aucune donnée n'est connue sur le pourcentage de guérison et de rechutes à l'arrêt du traitement.

La plupart des effets indésirables, hors tératogénicité, dépendent de la dose quotidienne (51). Ils nécessitent d'utiliser des moyens symptomatiques et/ou d'envisager de diminuer la posologie.

Dans de rares cas, à la phase d'initiation du traitement, on peut observer des aggravations importantes de l'acné, conduisant à réduire les doses, voire à arrêter le traitement. Ces aggravations semblent plus fréquentes chez le sujet masculin de moins de 20 ans et en cas d'acné à forte composante rétentionnelle (60). Dans ces cas et pour éviter une poussée inflammatoire, le traitement peut être débuté à des doses inférieures à 0,5 mg/kg/j et ce, pendant une courte période. (Accord professionnel).

Conditions de prescription

nouvelles mises en garde et précautions d'emploi

L'isotrétinoïne est hautement tératogène.

La survenue d'une grossesse en cours de traitement ou dans le mois qui suit son arrêt comporte un risque élevé d'embryopathies telles que: malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies cérébelleuses), des oreilles (microtie, anotie, hypoplasie ou absence de conduit auditif externe), du thymus et du système cardiovasculaire (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux..) (61, 62, 63, 64).

En dépit de la contre-indication chez la femme enceinte et des mises en garde chez la femme en âge de procréer, des expositions à l'isotrétinoïne pendant la grossesse ont été rapportées et ont conduit à des interruptions de grossesse (65).

La prescription d'isotrétinoïne est donc soumise à des conditions strictes.

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Avant la prescription d'isotrétinoïne:

- il convient d'informer tous les patients du risque tératogène et d'éviter notamment que le médicament soit conseillé ou distribué par les patients eux mêmes.
- pour toutes les femmes en âge de procréer, il est impératif de mettre en place ou de poursuivre un moyen efficace de contraception, de prescrire un test de grossesse sérique qualitatif (HCG) et de remettre le document concernant l'accord de soin et de contraception.

La prescription d'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire qu'après :

- un mois de contraception efficace et bien suivie (cf chapitre 3.3),
- contrôle de la négativité du test sanguin qualitatif de grossesse datant de moins de trois jours,
- vérification de la bonne compréhension par la patiente des risques du traitement,
- recueil de son accord de soin et de contraception signé et mention sur l'ordonnance de la vérification de tous ces éléments (article R5143-5-5 du code de la Santé Publique).

Au moins tous les deux mois, la poursuite de la contraception sera vérifiée, les tests sanguins qualitatifs de grossesse datant de moins de trois jours seront contrôlés et leur réalisation mentionnée sur l'ordonnance.

Lors de l'arrêt du traitement, la contraception sera poursuivie un mois après l'arrêt du traitement, compte tenu de l'élimination lente du médicament, et un test de grossesse effectué cinq semaines après l'arrêt du traitement.

Surveillance du traitement (annexe 1)

Des anomalies biologiques, dose-dépendantes, peuvent survenir sous isotrétinoïne : hypertriglycéridémie, généralement modérée (66) ; hypercholestérolémie, en particulier lors de l'utilisation de fortes posologies et chez les patients à risque (dyslipidémie familiale, diabète, obésité, alcoolisme) (67) ; élévation transitoire et réversible des transaminases. Exceptionnellement, il a été observé une modification de la glycémie chez des patients diabétiques.

En conséquence, outre la surveillance obligatoire des tests de grossesse sériques qualitatifs (voir supra) une surveillance biologique est recommandée. Un bilan biologique sanguin préalable à la mise sous isotrétinoïne doit être systématique. Il sera répété après un mois de traitement à la posologie maximale. Il comprend un dosage des transaminases (ASAT, ALAT), du cholestérol total et des triglycérides. Une surveillance régulière de ces paramètres n'est nécessaire qu'en cas d'anomalie constatée précédemment et chez les sujets présentant des facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, hépatite virale B ou C, trouble du métabolisme lipidique...).

3.3. Hormonothérapie et contraception

Hormonothérapie

L'association éthinyl estradiol 35µg et acétate de cyprotérone 2 mg peut être utilisée dans l'acné de la femme. Il s'agit de la seule association estroprogestative ayant une activité anti-androgène qui ait une AMM dans l'indication acné. Elle peut être prescrite dans le cas d'acné de sévérité mineure et moyenne. Son efficacité est modérée et lente à apparaître (6 mois) (68, 69). L'effet de cette association sur l'inhibition de l'ovulation est admis. Cependant, son effet n'est pas validé par la mesure de l'indice de Pearl et cette association n'a pas l'AMM en France comme contraceptif. **Donc, elle n'est pas indiquée comme contraceptif au cours d'un traitement par isotrétinoïne.**

Contraception

Tous les progestatifs, dérivés de la 19 nortestostérone, y compris les progestatifs contenus dans les associations estroprogestatives, ont des propriétés androgéniques susceptibles d'entraîner la survenue ou l'aggravation d'un acné. Ces manifestations sont résolutive à l'arrêt du traitement.

En théorie, les progestatifs de troisième génération (désogestrel, norgestimate, gestodène), existant dans la composition de certains contraceptifs estroprogestatifs, ont un pouvoir androgénique plus faible mais la pertinence clinique de cet avantage n'est pas clairement établie dans l'acné.

En cas d'acné traitée par isotrétinoïne, on considère que l'activité androgénique du progestatif n'a pas d'importance ; tout contraceptif efficace peut être utilisé (cf annexe 2) :

- au mieux, pilule estroprogestative sans oubli,
- ou dispositif intra-utérin (une contraception locale associée pourra également être conseillée (préservatif, spermicide...))
- s'il existe une contre-indication aux méthodes contraceptives précitées, pilule micro progestative associée à une contraception locale (préservatif, spermicide, ...).

L'association éthynyl estradiol 35µg - acétate de cyprotérone 2mg n'a pas d'autorisation de mise sur le marché comme contraceptif et n'est pas indiquée comme tel lors d'un traitement par l'isotrétinoïne.

Cependant le risque théorique de rebond de l'acné induit par le progestatif à l'arrêt de l'isotrétinoïne ne peut être exclu.

3.4. Gluconate de Zinc

Les arguments en faveur de l'efficacité du gluconate de zinc 200 mg/j sont faibles (70). On peut l'utiliser dans les acnés inflammatoires mineures et moyennes, en cas d'intolérance, de contre-indication ou de refus aux traitements précédents.

3.5. Associations thérapeutiques

L'association d'un antibiotique systémique et d'un ou deux traitements locaux est une pratique courante et consensuelle.

Il n'existe pas d'argument en faveur de la supériorité de l'association de deux traitements par voie générale par rapport à la monothérapie.

3.6. Situations particulières

Acné et hyperandrogénie : l'association d'acné avec des signes d'hyperandrogénie - oligo-spanioménorrhée persistant deux ans après l'apparition des premiers cycles et/ou hirsutisme et/ou alopécie androgénogénétique - doit faire réaliser un dosage de la testostérone totale ou

de la delta 4-androstènedione (3 mois après l'arrêt de la contraception orale et en début de cycle). C'est un examen de dépistage qui, si positif, doit conduire à consulter un spécialiste.

Folliculites à bacilles Gram négatif : elles sont secondaires à (ou aggravées par) une antibiothérapie prolongée. Un consensus professionnel fort est en faveur de l'arrêt de toute antibiothérapie locale et générale, de toute antiseptie externe, et de l'institution d'un traitement standard par l'isotrétinoïne à la posologie de 1 mg/kg/j (49).

Acné fulminans : le traitement initial est la corticothérapie par voie générale (71, 72). Dans les cas rarissimes où l'acné fulminans a été déclenchée par isotrétinoïne, celui-ci doit être arrêté.

IV. REGIME ALIMENTAIRE

Aucune étude ne permet d'envisager le bénéfice d'un régime alimentaire au cours de l'acné (73).

V. INDICATIONS

Les traitements par voie locale sont généralement indiqués dans les acnés rétentionnelles ou dans les acnés inflammatoires de sévérité mineure et moyenne.

Les traitements par voie générale sont principalement indiqués dans les acnés moyennes et sévères. L'isotrétinoïne est réservée aux acnés sévères : acné nodulaire, acné conglobata ou acné résistant à un traitement mixte d'au moins trois mois ayant associé antibiotique oral (à posologie standard) et traitement local.

Annexe 1 : Surveillance biologique du traitement par isotrétinoïne

- avant traitement :

- transaminases - (ASAT, ALAT)
- cholestérol total
- triglycérides

- 3 jours avant traitement :

- test de grossesse sérique qualitatif (HCG)

- après 1 mois à posologie maximale :

- transaminases - (ASAT, ALAT)
- cholestérol total
- triglycérides

- tous les 2 mois au moins :

- test de grossesse sérique qualitatif (HCG) pratiqué 3 jours avant la consultation.

- régulièrement : si anomalies constatées aux bilans précédents ou si facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, hépatite virale B ou C, trouble du métabolisme lipidique...) :

- transaminases - (ASAT, ALAT)
- cholestérol total
- triglycérides

- 5 semaines après la fin de la cure de traitement :

- test de grossesse sérique qualitatif (HCG) pratiqué 3 jours avant la consultation

Annexe 2 : Contraception - indice de Pearl*

Contraceptifs estroprogestatifs minidosés	0 à 0.43%**
Dispositif intra utérin	0 à 2%***
Contraceptifs progestatifs microdosés	0,9 à 3%**

* indice de Pearl : rapport du nombre de grossesses sur le nombre total de cycles observés pour l'ensemble des femmes étudiées pour un an ; plus l'indice de Pearl est proche de 0, plus la contraception est efficace.

**source : dossiers de demande d'AMM

***source : (74).

BIBLIOGRAPHIE

1- Recommandations et Références Médicales (ANDEM) : Acné : traitement de l'acné par voie générale : indications, problèmes posés.
Conc Med 1997 ; 30 : 2233-37

2- CUNLIFFE WJ, COTTERILL JA : The acne : Clinical features, pathogenesis and treatment.

London : WB Saunders 1975.

3- KLIGMAN AM : An overview of acne.

J Invest Dermatol 1974 ; 62 : 268-287

4- PLEWIG G, KLIGMAN AM : Acne and rosacea

Berlin : Springer Verlag 1993 : 2ème Ed. : 726P

5- KOO J : The psychosocial impact of acne : patient's perceptions.

J Am Acad Dermatol 1995 ; 32 : S26-S30

6- LUCKY AW, BIRO FM, LORETTA A, SIMBARTI LA, MORRISON JA, SORG NW : Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls : results of a five-year longitudinal study.

J Pediatr 1997 ; 130 (1) : 30-9

7 - American Academy of Dermatology : Systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris: Efficacy and safety.

Arch dermatol 1975 ; 111 : 1630-6

8- ALLEN BS, SMITH G : Various parameters for grading acne vulgaris

Arch Dermatol 1982 ; 118 : 23-25

9- BURKE BM, CUNLIFFE WJ : The assessment of acne vulgaris - the Leeds technique.

British J Dermatol 1984 ; III : 83-92.

10- COOK CH, CENTNER RL, MICHAELS SE : An acne grading method using photographic standards.

Arch Dermatol 1979 ; 115 : 571-575

11- PLEWIG G, KLIGMAN AM : Classification of acne vulgaris in : Acne : morphogenesis and treatment.

Berlin : Springer - Verlag 1975

12- POCHI PE, SHALTA AR, STRAUSS JS, WEBSTER SB : Report of the consensus conference on acne classification.

J Am Acad Dermatol 1991 ; 24 : 495-500

13- GAMMON WR , MEYER C, LANTIS S et al : Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. A double-blind study.

J Am Acad dermatol 1986 ; 14 : 183-6

14- GRATTON D, RAYMOND GP, GUERTIN-LAROCHELLE S, MADDIN SW, LENECK CM, WARNER J, COLLINS JP, GAUDREAU P, BENDL BJ : Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne

J Am Acad Dermatol 1982 ; 7 : 50-3

15- GREENWOOD R, BURKE B, CUNLIFFE WJ : Evaluation of a therapeutic strategy for the treatment of acne vulgaris with conventional therapy.

Br J Dermatol 1986 ; 114 : 353-8

16- HUBBELL CG, HOBBS ER, RIST MT, WHITE CJ : Efficacy of minocycline compared with tetracycline in treatment of acne vulgaris

Arch dermatol 1982 ; 118 : 989-92

17- KHANNA N : Treatment of acne vulgaris with oral tetracyclines.

Indian J Dermatol Venereol Leprol 1993 ; 59 : 74-6

18- PLEWIG G, PETROZZI JW, BERENDES U : Double-blind study of doxycycline in acne vulgaris

Arch Dermatol 1970 ; 101 : 435-8

19- WASKIEXICZ W, GROSSHANS E : Traitement de l'acné juvénile par les cyclines de deuxième génération : étude comparative randomisée doxycycline 50 mg/jour versus minocycline 100 mg/jour.

Nouv Dermatol 1992 ; 11 : 8-11

20- BUNDINO S, SALOMONE R, ZINA AM : Valutazione clinica della josamicina nella terapia dell'acne.

Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 1989 ; Nov-Dec-124 : 11-12

21- CUNLIFFE WJ, GROSSHANS E, BELAICH S, MEYNADIER J, ALIREZAI M, THOMAS L : A comparison of the efficacy and safety of lymecycline and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris.

Eur J Dermatol 1998 ; 8 (3) : 161-166

22- AKAMATSU H, NISHIJIMA S, ADAMATSU M, KUROKAWA I, ASADA Y : Clinical evaluation of roxithromycin in patients with acne.

J Intern Med Res 1996 ; 24 (1) : 109-14.

23- GOULDEN V, GLASS D, CUNLIFFE WJ : Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne.

Br J Dermatol 1996 ; 134(4) : 693-5.

24- BJELLERUP M, LJUNFFREN B : Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema.

Br J Dermatol 1994 ; 130 : 356-60

25- BJELLERUP M, LJUNFFREN B : Double-blind cross-over studies on phototoxicity of three tetracycline derivatives in human volunteers.

Photodermatol 1987 ; 4 : 281-7

- 26- BENETON N, BOCQUET H, COSNES A, REVUZ J, ROUJEAU JC : Benefit-risk assessment of acne therapies.
Lancet 1997 ; 349 (9060) : 1252
- 27- BOUDREAUX JP, HAYES DH, MIZRAHI S, HUSSEY J, REGENSTEIN F, BALART L: Fulminant hepatic failure, hepatorenal syndrome, and necrotizing pancreatitis after minocycline hepatotoxicity.
Transplantation Proceedings 1993 ; 25 (2) : 1873.
- 28- DUSSOPT C, MORNEX JF, CORDIER FJ, BRUNE J : Poumon éosinophile aigu après prise de minocycline.
Rev Mal Resp 1994 ; 11 (1) : 67-70.
- 29- DYKHUISEN RS , LEGGE JS : Minocycline induced pulmonary eosinophilia.
Resp Med 1995 ; 89 (1) : 61-2
- 30- ELKAYAM O, YARON M, CASPI D : Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and pANCA.
Ann Rheum Dis 1996 ; 55 (10) : 769-71.
- 31- GOLSTEIN PE, DEVIERE J, CREMER M : Acute hepatitis and drug-related lupus induced by minocycline treatment.
Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 143-6
- 32- GORDON PM, WHITE MI, HERRIOT R, MARTIN JC, REID DM : Minocycline-associated lupus erythematosus.
Br J Dermatol 1995 ; 132 (1) : 120-1.
- 33- GOUGH A, CHAPMAN S, WAGSTAFF K, EMERY P, ELIAS E : Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome
BMJ 1996 ; 312 (7024) : 169-72
- 34- KAUFMANN D, PICHLER W, BEER JH : Severe episode of high fever with rash, lymphadenopathy, neutropenia, and eosinophilia after minocycline therapy for acne.
Arch Intern Med 1994 ; 154(17) : 1983-4.
- 35- KNOWLES SR, SHAPIRO L, SHEAR NH : Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature.
Arch Dermatol 1996 ; 132 (8) : 934-39
- 36- MACNEIL M, HAASE DA, TREMAINE R, MARRIE TJ : Fever, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, hepatitis, and dermatitis : a severe adverse reaction to minocycline.
J Am Acad Dermatol 1997 ; 36 (2 Pt 2) : 347-50.
- 37- MALCOLM A, HEAP TR, ECKSTEIN RP, LUNZER MR : Minocycline-induced liver injury.
Am J Gastroenterology 1996 ; 91(8) : 1641-3.

- 38- MASSON C, CHEVAILLER A, PASCARETTI C, LEGRAND E, BREGEON C, AUDRAN M: Minocycline related lupus.
J Rheumatol 1996 ; 23 (12) : 2160-1
- 39- LIENART F, MORISSENS M, JACOBS P, DUCOBU J : Doxycycline and hepatotoxicity.
Acta Clin Belg 1992 ; 74 (3) : 205-8
- 40- CARSON JL, STROM BL, DUFF A, GUPTA A, SHAW M, LUNDIN FE, DAS K : Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines.
Ann Intern Med 1993 ; 119 : 576-583
- 41- HUNT CM, WASHINGTON K : Tetracycline induced bile duct paucity and prolonged cholestasis.
Gastroenterology 1994 ; 107 : 1844-47
- 42- BJÖRNSSON E, LINDBERG J, OLSSON R : Liver reactions to oral low-dose tetracyclines.
Scand J Gastroenterol 1997 ; 32 (4) : 390-5
- 43- SHAPIRO LE, KNOWLES SR, SHEAR NH : Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline.
Arch Dermatol 1997 ; 133 : 1224-1230
- 44- EADY EA, COVE JH, HOLLAND KT, CUNLIFFE WJ : Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients : association with therapeutic failure.
Br J Dermatol 1989 ; 121 : 51-7
- 45- EADY EA, JONES CE, TIPPER JL , COVE JH, CUNLIFFE WJ, LAYTON AM : Antibiotic resistant propionibacteria in acne : need for policies to modify antibiotic usage.
BMJ 1993 ; 306 (6877) : 555-6
- 46- DRAKE LA et al : Guidelines of care for acne vulgaris
J Am Acad Dermatol 1990 ; 22 : 676-80
- 47- FARRELL LN, STRAUSS JS, STRANIERI AM : The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid.
J Am Acad Dermatol 1980 ; 3 : 602-11
- 48- KAUFFMAN RE, BANNER W, BERLIN C, GORMAN RL, LAMBERT GH, WILSON G: American Academy of Pediatrics Committee on Drugs : Retinoid therapy for severe dermatological disorders.
Pediatrics 1992 ; 90 : 119-20
- 49 - LAYTON AM, CUNLIFFE WJ : Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne.
J Am Acad Dermatol 1992 ; 27 : S2-7

50- PECK GL, OLSEN TG, BUTKUS D, PANDYA M, ARNAUD-BATTANDIER J, GROSS EG, WINDHORST DB, CHERIPKO J, NUTLEY NJ : Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study.

J Am Acad Dermatol 1982 ; 6 : 735-45

51- STRAUSS JS, RAPINI RP, SHALITA AR, KONECKY E, POCHI PE, COMITE H, EXNER JH : Isotretinoin therapy for acne : results of a multicenter dose-response study.

J Am Acad Dermatol 1984 ; 10 : 490-6

52 - CUNLIFFE WJ, LAYTON AM : Oral isotretinoin : patient selection and management.

J Dermatol Treat 1993 ; 4 : S10-5

53 - CUNLIFFE WJ, NORRIS JFB : Isotretinoin an explanation for long-term benefit

Dermatologica 1987 ; 175 : 133-7

54- JONES DH, KING K, MILLER AJ, CUNLIFFE WJ : A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris

Br J Dermatol 1983 ; 108 : 333-43.

55 - LAYTON AM, KNAGGS H, TAYLOR J, CUNLIFFE WJ : Isotretinoin for acne vulgaris; 10 years later : a safe and successful treatment.

Br J Dermatol 1993 ; 129 (3) : 292-6.

56- GOULDEN V, LAYTON AM, CUNLIFFE WJ : Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris.

Br J Dermatol 1994 ; 131 (3) : 360-3.

57- WHITE GM : Recurrence rates after the first course of isotretinoin.

Arch Dermatol 1998 ; 134 : 376-378

58 - LEHUCHER-CEYRAC D, WEBER-BUISSET MJ : Isotretinoin and acne in practice : a prospective analysis of 188 cases over 9 years.

Dermatology 1993 ; 186 (2) : 123-8

59- HARMS M : Isotretinoin : 10 years on.

Dermatology 1993 ; 186 (2) : 81-2.

60- LEHUCHER CEYRAC, CHAPSOUX C, SULIMOVIC L, MOREL P, LEFRANCQ : Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne. 6 cas, facteurs prédictifs.

Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125 : 496-9

61- BRAUN JJ, FRANCIOSI RA, MASTRI AR, DRAKE RM, O'NEIL BL : Isotretinoïn dysmorphic syndrom.

Lancet 1984 ; 1 : 506-7

62- LAMMER EJ, CHEN DJ, RICHARD MH, HOAR RM, AGNISH ND, BENKE PJJ, BRAUN JT, CURRY CJ, FERNHOFF PM, GRIX AW, LOTT IT, RICHARD JM, SUN SC : Retinoïc acid

embryopathy.

N Engl J Med 1985 ; 313 : 837 - 41.

63- ROSA FW : Teratogenicity of isotretinoin.

Lancet 1983 ; 2 : 513.

64- STERN RS : Sounding board. When a uniquely effective drug is teratogenic. The case of isotretinoin.

N Engl J Med 1989 ; 320 : 1007-9

65- AUTRET E, RADAL M, JONVILLE-BERA AP, GOEHRS JM : Isotrétinoïne (Roaccutane) chez la femme en âge de procréer : insuffisance de suivi des recommandations de prescription.

Ann Dermatol Venereol 1997 ; 124 : 518-22

66- BERSHAD : Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne.

N Engl J Med 1985 ; 313 : 981-5

67- WILLOUGHBY JS, ROSENTHAL D : Monitoring Isotretinoin Therapy in Acne : Rational Use of Laboratory Tests.

J Cut Med Surg 1997 ; 2 (2) : 72-77

68 - ERKKOLA R, HIROVEN E, LUIKKU J, LUMME R, MANNIKKO H, AYDINLIK S : Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms.

Acta Obstet Gynecol Scand 1990 ; 69 : 61-5

69- FUGERE P, PERCIVAL-SMITH KL, LUSSIER-CACAN S, DAVIGNON J, FARQUHAR D: Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component.

Contraception 1990 ; 42 : 225 - 34

70- DRENO B, AMBLARD P, AGACHE P, SIROT S, LITOUX P : Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne.

Acta Derm Venereol (Stockh) 1989 ; 69 : 541-3

71- KARVONEN SL : Acne fulminans : report of clinical findings and treatment of twenty-four patients.

J Am Acad Dermatol 1993 ; 28 (4) : 572-9

72- KARVONEN SL, VAALASTI A, KANTIAINEN H, REUNALA T : Systemic corticosteroid and isotretinoin treatment in cystic acne.

Acta Derm Venereol (Stockh) 1993 ; 73 : 452-5.

73- ROSENBERG EW, KIRK BS : Acne diet reconsidered

Arch Dermatol 1981 ; 117 : 193-5

74- MENSIER A, LOPES P : Contraception : méthode, efficacité, choix, contre-indications, surveillance, risque.

Rev Prat 1996 ; 46 : 119-128

-

