

COMMENT JE TRAITE ...

Une acné par isotrétinoïne

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), A.F. NIKKELS (3) G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : L'acné est une affection qui bénéficie d'une grande variété de traitements. L'avènement de l'isotrétinoïne a représenté une des avancées thérapeutiques majeures qui a bouleversé l'évolution et le pronostic de l'affection. Les indications de ce rétinoïde n'ont cessé de se modifier depuis une vingtaine d'années. De nouvelles situations cliniques sont apparues, parmi lesquelles la prise en charge de récurrences de l'affection. Les doses quotidiennes d'isotrétinoïne doivent être choisies en fonction du type d'acné, du sexe du patient et des arguments pharmaco-économiques, sans jamais négliger la tératogénicité qui représente l'effet indésirable le plus grave de la médication. Une Directive Européenne balise maintenant l'emploi de ce rétinoïde.

MOTS-CLÉS : Acné - Rétinoïde - Isotrétinoïne - Tératogénicité

INTRODUCTION

Acné est un terme générique désignant un ensemble de pathologies qui ont pour point commun une atteinte du follicule sébacé. Cette dermatose se caractérise par la combinaison de comédons, de papules et de pustules. On en retrouve des variantes s'échelonnant dans les diverses tranches de la vie (1). Les adolescents en sont les cibles privilégiées. Le nouveau-né peut cependant en être la victime. L'adulte n'est pas épargné, qu'il s'agisse de jeunes femmes souffrant de troubles hormonaux ou de patients sous diverses médications (stéroïdes aux propriétés androgéniques, anti-épileptiques, anti-tuberculeux, ...). Une éruption acnéiforme touche même le patient cancéreux traité par des inhibiteurs du récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) (2). L'acné fait également partie des effets indésirables de plusieurs médications immunosuppressives et d'autres nouvelles immuno-biothérapies.

Les mécanismes immuno-physiopathologiques impliqués dans l'acné sont complexes. Les méthodes de diagnostic se sont raffinées ces dernières années (3, 4). Les traitements ont également beaucoup évolué (5-8). Parmi ceux-ci, les rétinoïdes ont révolutionné les traitements topiques et systémiques de l'acné (9). L'isotrétinoïne ou acide 13-cis-rétinoïque (Roaccutane® Roche, Isocural® Pierre Fabre) est le traitement majeur par voie générale, réputé capable de

HOW I TREAT ... ACNE BY ISOTRETINOIN

SUMMARY : Acne benefits from a series of treatments. The introduction of isotretinoin was a therapeutic breakthrough which considerably improved both the evolution and the prognosis of the disease. Indications of this retinoid kept changing over the past twenty years. New clinical conditions emerged including the management of disease recurrences. The daily dosages must be selected according to the type of acne, the gender of the patient and the pharmaco-economical implications. Teratogenicity must never be neglected as it represents the dreadful adverse event of the drug. A European Directive currently marks out the way to use this retinoid.

KEYWORDS : Acne - Retinoid - Isotretinoin - Teratogenicity

stopper l'évolution naturelle de l'acné et d'obtenir une rémission à long terme. Ce médicament a suscité un engouement chez certains médecins, mais ses effets indésirables graves et les précautions qu'ils imposent l'ont rendu rédhibitoire aux yeux d'autres cliniciens.

INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES DE L'ISOTRÉTINOÏNE

L'effet de l'isotrétinoïne sur l'acné est corrélé à son activité sébo-suppressive (10). De plus, ce médicament agit de manière positive sur les autres facteurs impliqués dans la pathogénie de l'acné, en particulier la comédogenèse, la colonisation par le *Propionibacterium acnes* et l'inflammation. Cependant, il n'a pas d'action sur les kystes constitués et l'acné fulminans n'est pas une bonne indication.

Les effets indésirables cutanéomuqueux (xérose, lèvres sèches et fissurées, yeux secs, saignements du nez) sont nombreux et fréquents (11, 12). Une photosensibilisation ainsi qu'une perte de cheveux anormale sont possibles. De plus, la fonction hépatique peut s'altérer et les taux de lipides sanguins (triglycérides, cholestérol) peuvent s'accroître chez 15 à 25% des patients. Des troubles visuels nocturnes, des altérations fonctionnelles des nerfs périphériques, des céphalées, des arthralgies et des myalgies sont d'autres effets secondaires plus rares (13-15). Une hypertension intracrânienne peut survenir en cas d'association avec des cyclines. De rares cas de syndromes dépressifs et d'hypersensibilité à l'isotrétinoïne sont rapportés. Des anomalies squelettiques liées à une hypervitaminose A ont été rapportées pour des traitements prolongés à hautes doses (16). Mais surtout, la tératogénicité est l'effet indésirable majeur qui demeure un danger essentiel à ne jamais négliger,

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire,
(3) Maître de Conférences, Chargé de Recherche,
(4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.
(2) Dermatologue, Chef de Service, CHR Hutois, Service de Dermatologie.

et qui s'avère parfois difficile à gérer (12, 17). La grossesse est une contre-indication formelle, ainsi que la période d'allaitement.

Des millions de patients acnéiques ont bénéficié de ce traitement dans le monde depuis vingt ans, contribuant à enrichir l'expérience clinique et à établir un code de bon usage de la molécule. Celui-ci comporte plusieurs volets qui sont les indications, les doses cumulatives et quotidiennes, le traitement des récidives, la tératogénicité et le rapport bénéfice-coût (18).

Une Directive Européenne a été établie pour l'isotrétinoïne. Elle stipule que ce médicament ne devrait être prescrit qu'en deuxième ligne pour des acnés sévères ne répondant pas à des antibiothérapies systémiques et topiques (9). Cette position est nettement en retrait et beaucoup moins permissive que celle encouragée il y a une dizaine d'années (19). A l'heure actuelle, l'isotrétinoïne n'est plus recommandée chez les enfants de moins de 12 ans (20).

Une conférence de consensus menée par l'Académie Américaine de Dermatologie (21) a stipulé que la prescription de l'isotrétinoïne devait être précédée d'une information adéquate au patient en tenant compte de la sévérité de l'acné, du risque cicatriciel, du rapport bénéfice-risque, des autres options thérapeutiques, et des estimations pharmaco-économiques.

DOSES CUMULÉES TOTALES (DCT) ET QUOTIDIENNES (DQ)

Des résultats spectaculaires de l'isotrétinoïne à la dose quotidienne de 1 à 2 mg/kg ont été rapportés dans l'acné kystique et conglobata (22). Des poussées inflammatoires sévères à type d'acné fulminans ont cependant été rapportées (23). En raison des effets indésirables, presque intolérables, des doses quotidiennes (DQ) plus faibles (0,5 mg/kg/j) ont été préconisées. L'efficacité est apparue conservée, mais les récidives s'avéraient plus fréquentes pour une même durée de traitement (24).

L'importance de la dose cumulée totale (DCT) ajoute à la notion de DQ et à celle de la durée du traitement (25). Elle démontre que la fréquence des récidives est réduite lorsque la DCT est supérieure à 100 mg/kg. En fait, la DCT devrait approcher 120 mg/kg, avec une dose maximale de 150 mg/kg, qu'il est inutile de dépasser car cela n'accroît pas le bénéfice thérapeutique (25). Deux facteurs d'échec individualisés sont les troubles gynéco-endocriniens et les acnés rétentionnelles. La DCT administrée pendant une période de 4 à 6 mois, devrait idéalement s'appuyer sur une DQ comprise entre 0,5 et 1 mg/

kg/j répartie en 2 prises au cours des repas. Cette DQ peut être adaptée en fonction de la tolérance individuelle (10, 26, 27). En raison de la tératogénicité, il importe de clôturer la cure aussitôt que possible chez la jeune femme, et donc de ne pas descendre au-dessous de 0,5 mg/kg/j. Il existe cependant des circonstances, l'acné rétentionnelle en particulier, qui imposent une DQ réduite. En outre, certains patients développent rapidement des effets indésirables muco-cutanés difficilement tolérables, ce qui conduit également à une réduction de la DQ.

ACNÉ RÉTENTIONNELLE

L'acné rétentionnelle, riche en comédons, peut être à l'origine de poussées inflammatoires incontrôlables, tant au début qu'au cours du traitement par isotrétinoïne. Il s'agit alors d'une acné paroxystique (28) potentiellement responsable de séquelles cicatricielles importantes. Pour éviter ces poussées, les lésions rétentionnelles doivent être extirpées avant l'initiation du traitement avec une DQ de 0,1 ou 0,2 mg/kg/j. Cette dose doit être maintenue jusqu'à l'arrêt de la formation de lésions rétentionnelles. Dans ces cas, une DQ inférieure à 0,5 mg/kg/j est compatible avec une guérison durable à condition que la DCT soit correcte, alors qu'une DQ supérieure à 0,5 mg/kg/j est néfaste pour la guérison des acnés rétentionnelles (29-31).

ACNÉ APRÈS L'ADOLESCENCE

L'acné peut se prolonger chez l'adulte jeune et même chez l'adulte mûr, au-delà de 50 ans (1). L'acné est souvent plus discrète qu'à l'adolescence, affectant principalement le visage. Pour des raisons de tolérance et de coût, un traitement intermittent par isotrétinoïne peut être proposé chez l'adulte à raison de 0,5 mg/kg/j, une semaine par mois, pendant 6 mois (32). Cela permet d'obtenir 80 à 90% de rémissions à la fin du traitement, et près de la moitié des rémissions persistent un an après l'arrêt du traitement.

Un autre schéma thérapeutique a été proposé pour le sujet acnéique sexagénaire (33). La dose de 0,25 mg/kg/j, maintenue pendant 6 mois, permettrait d'obtenir 90% de rémissions stables trois ans après l'arrêt de la prise d'isotrétinoïne. Dans ce cas, la tolérance clinique et biologique s'est avérée bonne. Le coût du traitement était réduit de 3 à 7 fois par rapport à une cure standard d'isotrétinoïne et par rapport à la prise d'antibiotiques au long cours. Il restait même réduit, en cas de cures devant être répétées.

RÉCIDIVES APRÈS ISOTRÉTINOÏNE

Parmi les facteurs favorisant les récurrences d'acné, il semble que le jeune âge, pré-adolescent ou adolescent, le sexe féminin, les doses faibles et la topographie tronculaire jouent un rôle important (26, 30). Les récurrences après isotrétinoïne ont fait l'objet d'études. Les résultats étaient variables en raison des critères non reproductibles de diagnostic et du suivi insuffisant à long terme. Elles constituent un problème essentiel car elles incitent à des cures répétées, et donc de DCT élevées dont le risque d'effets indésirables est inconnu (26, 30). En effet, dans la mesure où l'efficacité à long terme de l'isotrétinoïne dépend de la DCT, il est vraisemblable que les effets indésirables à long terme dépendent aussi de la DCT (34).

Une acné récidivant après une ou deux cures bien conduites d'isotrétinoïne (DCT \geq 120 mg/kg) a de grands risques de récidiver après d'autres cures. Il est donc inutile de les répéter. Cependant, chez le garçon, un traitement micro-dosé peut être proposé à raison de 10 mg/j ce qui représente 3.600 mg/an. Ce schéma posologique représente le tiers d'une cure standard d'une durée moyenne de six mois. Ce traitement pourrait ainsi être poursuivi trois ans avant d'atteindre la DCT d'une seule cure standard. Le rapport bénéfice-coût est favorable.

Chez l'adulte dont l'acné récidive après une ou plusieurs cures standard d'isotrétinoïne, des schémas micro-dosés au long cours ont été proposés (35, 36) à raison de 20 mg une à deux fois par semaine, ce qui représente une DCT annuelle de 15 à 30 mg/kg. Ce schéma permet une stabilisation de l'acné dans des conditions acceptables de tolérance et de coût. Une autre alternative consiste à prescrire l'isotrétinoïne 1 à 2 mois par an à la dose de 20 mg/j et à renouveler éventuellement cette prescription chaque année.

TÉRATOGENICITÉ, PRÉVENTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

En raison des programmes de prévention de grossesse institués partout dans le monde, personne ne peut ignorer le problème tératogène majeur de l'isotrétinoïne (12, 17). Il faut éduquer et documenter chaque patient. La mise en place de tels programmes aux Etats-Unis a permis de diminuer le taux de grossesses sous isotrétinoïne à 9/1000 femmes/année, alors que ce taux dans la population générale était de 109/1000 femmes/année. A l'heure actuelle, les règles de prescription de l'isotrétinoïne chez l'adolescente et la jeune femme imposent de réaliser un test de

grossesse chaque mois, et la prescription d'isotrétinoïne, pour un mois de traitement au maximum, doit être faite dans les 3 jours suivant un résultat négatif (20). La combinaison simultanée de deux méthodes contraceptives est de rigueur.

Comme l'a souligné la conférence de consensus de l'Académie Américaine de Dermatologie au sujet de ce médicament (21) «éviter une grossesse relève en dernier lieu de la responsabilité de l'homme et de la femme concernés» malgré tout ce que peuvent faire les médecins et l'industrie pharmaceutique. Il est certain que ce problème rend pratiquement impossible tout traitement au long cours chez la femme en âge de procréer.

Dans cette problématique, il faut se rendre à l'évidence que toutes les jeunes femmes concernées ne sont pas à même de comprendre la gravité de la situation et d'appliquer avec rigueur et intégralement les recommandations. Faut-il également rappeler que la prise incontrôlée d'isotrétinoïne peut exister. Un patient peut en effet offrir le «médicament miracle» à une amie sans l'en avertir du revers de la médaille. De même, le don de sang est contre-indiqué lors d'un traitement par rétinoïdes.

Au-delà de la double contraception impérative, un suivi biologique avec contrôle des tests hépatiques et des tests lipidiques est indispensable chez tout patient traité, avant de débiter le traitement, après le premier mois et ensuite tous les 2 à 3 mois, voire plus fréquemment en cas de valeurs perturbées. Une insuffisance hépatique, une hyperlipidémie ou une hypervitaminose A documentées par le bilan pré-thérapeutique constituent une contre-indication au traitement. Les capsules ne devraient pas être administrées chez les patients allergiques à l'arachide ou au soja (18). Même si les interactions médicamenteuses sont très limitées, il est en outre toujours utile de s'enquérir des autres médications en cours.

CONCLUSION

Les indications de l'isotrétinoïne par voie orale se sont progressivement affinées au cours des dernières décennies. L'efficacité remarquable, en particulier dans les acnés sévères, a pu conduire à un engouement, mais qui doit rester contrôlé car les effets indésirables de la molécule ne peuvent être scotomisés. La prise de position européenne devrait brider certains enthousiasmes. Il n'en reste pas moins vrai que dans les limites des règles actuellement en vigueur, les données établies il y a une quinzaine d'années pour les acnés sévères restent toujours d'actualité,

à savoir qu'il faut traiter vigoureusement pendant un temps déterminé afin d'obtenir une rémission durable. Pour les autres acnés des adultes mûrs et les acnés récidivantes, il apparaît nécessaire d'adapter le traitement en gardant pour objectif l'équilibre du rapport bénéfice-risque. Compte tenu du risque particulier chez les femmes, une antibiothérapie ou une hormonothérapie par anti-androgènes, en l'absence de contre-indications, reste un traitement de choix.

BIBLIOGRAPHIE

- White GM.— Recent findings in the epidemiology, classification and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1998, **39**, 534-537.
- Piérard-Franchimont C, Blaise G, Paquet P, Quatresooz P, et al.— Acné iatrogène paroxystique et les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 11-14.
- Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Petit L, Piérard GE.— The conundrum of skin pores in dermocosmetology. *Dermatology*, 2005, **210**, 3-7.
- Xhaufnaire-Uhoda Piérard GE.— Skin capacitance imaging of acne lesions. *Skin Res Technol*, 2007, **13**, 9-12.
- Petit L, Piérard-Franchimont C, Uhoda E, et al.— Coping with mild inflammatory catamenial acne. A clinical and bioinstrumental split-face assessment. *Skin Res Technol*, 2004, **10**, 278-282.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Comment je préviens par des soins dermo-cosmétiques l'expression d'une acné qui couve. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 741-743.
- Flagothier C, Vroome V, Borgers M, et al.— Effect of a single overnight topical application of miconazole nitrate paste on acne papules. *Int J Dermatol*, 2006, **45**, 316-319.
- Xhaufnaire-Uhoda E, Goffin V, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment je traite... l'acné de l'adolescent: un algorithme stratégique sans antibiotique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 667-670.
- Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H.— Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*, 2006, **19**, 272-279.
- Orfanos CE, Zouboulis CC.— Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology*, 1998, **196**, S45-S48.
- McLane J.— Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **45**, S188-S194.
- Charakida A, Mouser PE, Chu AC.— Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Exp Opin Drug Saf*, 2004, **3**, 119-129.
- Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P.— Isotretinoin : more adverse reactions. *Ann Dermatol Venerol*, 2007, **134**, 803.
- Chroni E, Pasmatzis E, Monastirli A, et al.— Effects of oral isotretinoin therapy on peripheral nerve functions. *Clin Exp Dermatol*, Epub, 2007 Dec. 10.
- Halpagi P, Grigg J, Klistorner A, Damian DL.— Night blindness following low-dose isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, Epub 2007, Nov 19.
- DiGiovanna JJ.— Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **45**, S176-S182.
- Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, et al.— Fetal exposure to isotretinoin. An international problem. *Reprod Toxicol*, 2008, **25**, 124-128.
- Berbis P.— Retinoïdes par voie générale (acitretine, isotretinoïne). *Ann Dermatol Venerol*, 2007, **134**, 935-941.
- Cunliffe WJ, Van de Kerkhof PCM, Caputo R, et al.— Roaccutane treatment guidelines : results of an international survey. *Dermatology*, 1997, **194**, 351-357.
- Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, et al.— A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2006, **20**, 773-776.
- Godsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, et al.— American Academy of Dermatology consensus conference on the safe and optimal use of Isotretinoin : Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**, 900-906.
- Peck GL, Osen TG, Yoder FW, et al.— Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13 cis retinoic acid. *N Eng J Med*, 1979, **300**, 329-333.
- Chivot M.— Poussées inflammatoires et aggravation d'acné sous isotrétinoïne orale. *Ann Dermatol Venerol*, 2001, **128**, 224-228.
- Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al.— Isotretinoin for acne : results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Derm*, 1984, **10**, 490-496.
- Harms M, Massouye I, Radef B.— The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age related : a long term follow-up study. *Dermatologica*, 1986, **172**, 148-153.
- 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**, 292-296.
- Leyden JL.— The role of isotretinoin in the treatment of acne : personal observations. *J Am Acad Dermatol*, 1998, **39**, S45-S48.
- Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Acnés paroxystiques. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 177-179.
- Lehucher-Ceyrac D, de la Salmonière P, Chastang C, Morel P.— Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients : results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*, 1999, **198**, 278-283.
- Hirsch RJ, Shalita AR.— Isotretinoin dosing : past, present, and future trends. *Semin Cutan Med Surg*, 2001, **20**, 162-165.
- Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, et al.— Low dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharm Res*, 2003, **23**, 41-46.
- Goulden V, Clark SM, Mcgeown C, Cunliffe WJ.— Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol*, 1997, **137**, 106-108.
- Seukeran DC, Cunliffe WJ.— Acne vulgaris in the elderly : the response to low dose isotretinoin. *Br J Dermatol*, 1998, **139**, 99-101.
- Azoulay L, Oraichi D, Bérard A.— Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse : a nested case-control study. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 1240-1248.
- Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG.— Microdose isotretinoin. *Br J Dermatol*, 2000, **143**, 205-206.
- Amichai B.— Long term minidoses of isotretinoin in the treatment of relapsing acne. *J Dermatol*, 2003, **30**, 572.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be