

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Lowette[®], un contraceptif pour traiter l'acné de la jeune femme

V. GOFFIN (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : L'acné est une affection multifactorielle touchant la vaste majorité des adolescents et des jeunes adultes. Parmi l'arsenal thérapeutique, la contraception estro-progestative peut être proposée aux jeunes femmes. Le choix doit cependant être bien ciblé car les associations estro-progestatives n'ont pas une activité anti-acnéique équivalente. Un nouveau contraceptif associant 20 µg d'éthinyl estradiol et 100 µg de lévonorgestrel (Lowette[®]) a prouvé son efficacité clinique dans cette indication.

INTRODUCTION

L'acné est une affection multifactorielle sous la dépendance d'une stimulation androgénique des follicules sébacés. Les quatre acteurs principaux impliqués par la suite dans les lésions sont la séborrhée, la comédogenèse, la colonisation par *Propionibacterium acnes* et la réaction inflammatoire folliculaire (1, 2). Il reste beaucoup d'incertitudes dans la connaissance approfondie de la physiopathologie de l'acné. Le rôle des récepteurs aux androgènes n'est pas totalement élucidé. L'atteinte clinique limitée à une infime minorité des follicules reste un mystère. La comédogenèse n'est pas complètement expliquée. La colonisation ciblée de certains infundibulums par *P. acnes* est énigmatique (fig. 1). La libération de diverses cytokines pro-inflammatoires d'origine bactérienne et non bactérienne stimule des réactions de type Th1 ou Th2 selon une régulation incomplètement comprise (1). Enfin, on ne comprend pas pourquoi l'acné gué-

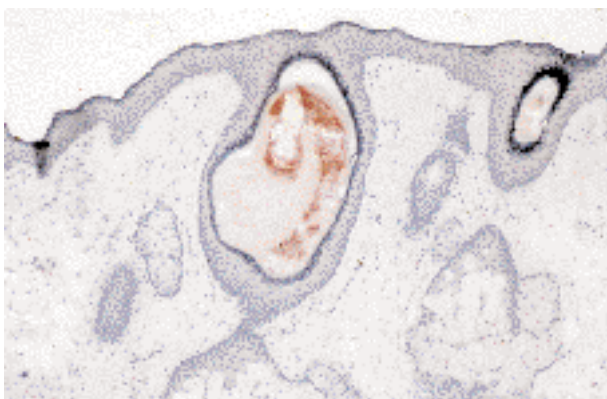


Fig. 1. Follicule sébacé acnéique. Un large comédon renferme des amas bactériens (rouge).

(1) Chargé de Recherche, (2) Chargé de Cours associé, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

LOWETTE[®], A CONTRACEPTIVE FOR TREATING ACNE OF YOUNG WOMAN

SUMMARY : Acne is a multifactorial disorder affecting the vast majority of adolescents and young adults. Among the therapeutic armamentum, estroprogestative contraception can be offered to young women. The choice must, however, be carefully targeted because the estroprogestative associations do not show similar anti-acne efficacy. A new contraceptive associating 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel (Lowette[®]) has proven its clinical efficacy in this indication.

KEYWORDS : Acne - Contraception

rit spontanément, alors que les taux des androgènes, l'activité de leurs récepteurs périphériques et la sévérité de la séborrhée restent inchangés.

Toutes les évaluations indiquent la très profonde altération de la qualité de vie des adolescentes et des jeunes femmes atteintes d'acné. L'image de soi est dégradée. De plus, des répercussions néfastes sont nombreuses sur la vie personnelle, la vie affective et la vie professionnelle. La chance d'obtenir un emploi est nettement amoindrie lorsque le visage porte les marques d'une acné. Ces impacts sur la qualité de vie ne doivent pas être négligés dans la prise en charge de ces patientes.

ESTRO-PROGESTATIFS ANTI-ACNÉIQUES

Un traitement hormonal de l'acné se conçoit dans la mesure où l'affection est androgéno-dépendante. L'acné peut en effet traduire une hyperandrogénie, périphérique, liée à une sensibilité exagérée des cellules cibles. La maladie est d'origine endocrinienne chez d'autres jeunes femmes (3). Les anomalies le plus souvent rapportées sont alors un taux sérique élevé de testostérone totale, de testostérone libre, de déhydroépiandrostérone (DHEAS), de 3 α -androstane diol glucuronide et d'androstène-dione (3). Des taux sériques bas de "sex hormone binding globulin" (SHBG) sont également rapportés (3). Dans la peau, un excès de dihydrotestostérone (DHT) peut être rencontré.

Un traitement hormonal de la jeune femme acnéique peut être envisagé en présence ou non d'anomalies endocriniennes. Il implique des hormones capables d'activité anti-androgénique directe (acétate de cyprotérone et spironolactone) ou indirecte (contraceptifs estro-progestatifs) et des glucocorticoïdes freinateurs surrénaliens (4).

La contraception associant l'éthinyl estradiol à un progestatif de synthèse est classée en fonction d'une part, de la quantité de l'estrogène (50, 30, 20 ou 15 mg) et d'autre part, de la répartition des doses des composants durant le cycle (combinés - mono-, bi- ou triphasiques -, séquentiels).

Les progestatifs sont des dérivés de la progestérone ou de la testostérone. Ils peuvent exercer un effet androgénique par une action directe en périphérie du fait de leur affinité plus ou moins grande pour le récepteur aux androgènes. Un effet androgénique indirect peut aussi survenir en élevant la fraction libre de la testostérone circulante par leur propre fixation sur la SHBG. Les progestatifs appartiennent aux 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} générations selon leur structure plus ou moins proche de celle de la testostérone. Ainsi, ceux de 1^{ère} génération et, dans une certaine mesure, quelques-uns de la 2^{ème} génération sont androgéniques à certains dosages. Les progestatifs de 3^{ème} génération (norgestimate, desogestrel, gestodène) ne sont pas androgéniques, mais ils peuvent parfois majorer ou révéler une hyperandrogénie cutanée.

L'effet anti-androgénique de certains estro-progestatifs est uniquement lié à leur action antigonadotrope et à leur capacité d'augmenter les concentrations de SHBG circulante et de diminuer les taux de testostérone libre et totale (5-7). Il est cependant difficile de prédire l'efficacité éventuelle d'une association estro-progestative selon les résultats obtenus en termes de taux circulants d'androgènes et de SHBG, car il n'existe pas toujours une corrélation entre ces valeurs et la sévérité d'une acné (3, 8). L'acétate de cyproterone, le dienogest et la drospirénone sont des anti-androgènes directs.

EFFICACITÉ CLINIQUE DES ESTRO-PROGESTATIFS DANS L'ACNÉ

Malgré une abondance de publications, rares sont les études qui répondent aux exigences de validation thérapeutique lorsque les estro-progestatifs sont évalués pour leur efficacité anti-acnéique (9-12). Ces études ont rapporté un effet placebo important probablement lié à la prise en charge psychologique et aux conseils de soins d'hygiène. Des rechutes furent observées en

cours d'étude, même chez les patientes appartenant aux groupes des bonnes réponses. Le nombre de ces rechutes a augmenté avec le nombre de cycles, mais la durée de stabilisation entre la constatation de l'amélioration et la rechute restait plus importante sous norgestimate que sous placebo (9, 10, 13).

Comme les estro-progestatifs ne touchent que le facteur hormonal en amont des mécanismes ayant une implication clinique directe dans l'acné, il est souvent recommandé de leur associer un traitement topique approprié. Beaucoup d'études montrent en effet que l'amélioration de l'acné sous contraceptifs s'installe plus lentement qu'avec les traitements dermatologiques oraux ou topiques. C'est la prise à long terme du contraceptif, souvent au-delà de 12 cycles, qui peut espérer réduire d'au moins 75 % le nombre des lésions acnéiques (14).

Diverses méthodes objectives biométriologiques peuvent être mises en œuvre pour objectiver un effet anti-acnéique (14-16). Elles n'ont été utilisées que de manière exceptionnelle pour évaluer l'effet de contraceptifs estro-progestatifs (14).

LOWETTE®, ASSOCIATION DE 20 µG D'ÉTHINYL ESTRADIOL ET DE 100 µG DE LÉVONORGESTREL

Une amélioration des marqueurs biologiques d'une androgénie a été rapportée lors de la prise d'un contraceptif combinant 20 µg d'éthinyl estradiol et 100 µg de lévonorgestrel (11, 12, 17). Cet estro-progestatif est disponible en Belgique sous le nom Lowette® (Wyeth). Son efficacité contraceptive et sa tolérance ont été bien prouvées (18-20). La dose d'estrogènes est parmi les plus faibles qui garantisse la contraception. Elle minimise les effets secondaires potentiels des contraceptifs oraux (18, 19).

Deux études récentes randomisées en double insu contre placebo ont démontré l'efficacité clinique de Lowette® dans les cas d'acné modérée de l'adolescente et de la jeune femme (11, 12). Le nombre total des lésions acnéiques et celui des papules inflammatoires et des lésions non inflammatoires ont diminué le plus rapidement au cours des 3 premiers cycles. L'amélioration a

TABLEAU I. POURCENTAGE D'ÉVOLUTION DE L'ACNÉ SOUS LOWETTE® OU PLACEBO AU COURS DE 6 CYCLES OVARIENS. DIFFÉRENCES SIGNIFICATIVES : ** = p<0.01, *p<0,05

Lésions acnéiques	Selon Thibautot et coll. (11)		Selon Leyden et coll. (12)	
	Lowette®	Placebo	Lowette®	Placebo
Totales	- 39,9 ± 40,2**	- 23,4 ± 46,2	- 22,8 ± 50**	- 9 ± 54,9
Inflammatoires	- 46,8 ± 40,6*	- 32,6 ± 48,4	- 31,6 ± 53,7	- 22,3 ± 50,2
Non inflammatoires	- 25 ± 67,2	- 13,5 ± 64,7	- 13 ± 72,8*	4,4 ± 97,1

continué au cours des 3 cycles suivants, mais avec une intensité moins importante. La variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique s'est avérée grande. Les résultats atteints à l'issue des 6 cycles sont résumés dans le tableau I.

Le bénéfice thérapeutique perçu par les jeunes femmes était significativement supérieur chez celles ayant reçu Lowette par rapport au groupe contrôle. L'évaluation par les médecins était similaire à partir du 3^e cycle jusqu'à la fin des 6 cycles de traitement.

Au risque d'une simplification outrancière, Lowette® améliore de 20 à 40 % la sévérité de l'acné après 6 cycles, ce qui correspond au double de l'effet placebo.

RÉFÉRENCES

- Piérard GE.— Quelles sont la définition et la pathogénie de l'acné? in *Acné en 25 questions*. Ed. par H. Degreef, J.M. Lachapelle, G.E. Piérard. Publ. Galderma Belgilux, 1999, 15-24.
- Toyoda M, Morohashi M.— Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*, 2001, **34**, 29-40.
- Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, et al.— The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol*, 2000, **143**, 399-404.
- Thiboutot D, Chen WC.— Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*, 2003, **206**, 57-67.
- Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, et al.— Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm venereol*, 1984, **64**, 517-523.
- Mango D, Ricci S, Manna P, et al.— Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception*, 1996, **53**, 163-170.
- Lemay A, Poulin Y.— Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J Obstet Gynaecol Can*, 2002, **24**, 559-567.
- Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D.— Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*, 1999, **135**, 1041-1045.
- Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al.— Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **37**, 746-754.
- Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al.— Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris : a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1997, **89**, 615-622.
- Thiboutot D, Archer D, Lemay A, et al.— A randomized, controlled trial of a low dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril*, 2001, **76**, 461-468.
- Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al.— Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne : a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 399-409.
- Olson WH, Lippman JS, Robisch DM.— The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. *Int J Fertil Wom Med*, 1998, **43**, 286-290.
- Piérard-Franchimont C, Gaspard V, Lacante P, et al.— A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000, **5**, 275-286.
- Piérard-Franchimont C, Goffin V, Arrese JE, et al.— Lymecycline and minocycline in inflammatory acne. A randomized, double-blind study on clinical and in vivo antibacterial efficacy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, **15**, 112-119.
- Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comedolysis by α lipohydroxyacid formulation in acne prone subjects. *Eur J Dermatol*, 2003, **13**, 65-68.
- Thornycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, et al.— Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception*, 1999, **60**, 255-262.
- Archer DF, Maheux R, DelConte A, et al.— A new low-dose monophasic combination oral contraceptive (Alesse®) with levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg. *Contraception*, 1997, **55**, 139-144.
- Archer DF, Maheux R, DelConte A, et al.— Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinyl estradiol (Alesse®). *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **181**, S30-S44.
- Coney P, Washenik K, Langley RGB, et al.— Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive : two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception*, 2001, **63**, 297-302.
- Van Hooff MHA, Hirasing RA, Kaptein MBM, et al.— The use of oral contraceptives by adolescents for contraception, menstrual cycle problems or acne. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998, **77**, 898-904.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.