



PLACE DE LA SPIRONOLACTONE DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ

Mémoire présenté par :

Dr MEJJATI KAOUTAR

Née le 25 décembre 1994 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en Médecine

Option : Dermatologie–Vénérologie

Sous la direction de Professeur : Mernissi Fatima Zahra

Pr MERNISSI Fatima Zahra
Chef de Service de Dermatologie
Hôpital des Spécialités
CHU HASSAN II - FES

Session Septembre 2024

REMERCIEMENTS

A mon maître Madame la Professeure Fatima Zahra Mernissi

J'ai eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Je vous remercie de m'avoir soutenue, encouragée à avancer dans mon parcours professionnel, d'avoir partagé avec moi votre passion pour cette discipline, et d'avoir pris le temps de m'aider et de m'avoir accompagnée dans la maîtrise de mes connaissances.

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées des livres mais d'enseignants tels que vous. Vous êtes et vous serez pour moi l'exemple de l'excellente enseignante et l'exemple à suivre en termes de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

C'est avec une grande émotion et un profond respect, que j'ai l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot, afin de vous rendre hommage, Je vous remercie d'avoir guidé mes pas durant ces quatre années au cours de ma formation en dermatologie et vénéréologie.

J'espère être à la hauteur de la confiance que vous avez bien placée en moi.

Et c'est pourquoi je vous suis chère maître, à jamais reconnaissante, et sincèrement respectueuse.

A mon maître Madame la Professeure BayBay Hanane

Je vous remercie pour la gentillesse, la spontanéité et la disponibilité avec lesquelles vous m'avez accueillie et guidée dans cette discipline passionnante.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. J'ai été marquée autant par votre savoir et votre expérience confirmée que par votre bienveillance.

Grâce à vos directives, j'ai bénéficié d'un encadrement sans faille et d'une formation autant pratique que théorique.

Veillez, chère maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître Madame la Professeure Elloudi Sara

J'ai pu au cours de mon passage dans le service bénéficier de votre savoir et de votre expérience.

Vous êtes l'exemple à suivre par vos connaissances et expériences dans ce milieu. Grâce à vos directives et orientations, j'ai pu bénéficier d'un encadrement de taille et d'une formation complète.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

A mon maître Madame la Professeure Soughi Meryem

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien inestimable durant ces années de résidanat. Votre dévouement, le temps que vous m'avez consacré et votre générosité ont été des piliers essentiels de mon parcours académique et professionnel.

Votre expertise, votre patience et votre capacité à partager vos connaissances ont grandement enrichi mon expérience d'apprentissage. Chaque conseil, chaque correction, chaque encouragement que vous m'avez prodigués ont été d'une valeur inestimable. Vous avez su me guider avec bienveillance et m'inspirer à donner le meilleur de moi-même.

A mon maître Madame la Professeure Douhi Zakia

Je vous adresse mes sincères remerciements, de m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée. Je voudrais vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre accueil dès mon arrivée au service.

Votre patience, votre disponibilité, votre gentillesse, votre sympathie et votre écoute, et surtout vos judicieux conseils, ont contribué à alimenter ma réflexion.

Vous avez toujours accepté de répondre avec pertinence à toutes mes questions.

Veillez, chère professeur, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération.

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	9
GÉNÉRALITÉS	11
I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL PILOSÉBACÉ	12
1. Le follicule pilo-sébacé.....	12
2. La glande sébacée	14
a. Structure	14
b. Densité	15
c. Composition chimique du sébum :	15
d. Variabilités de la composition du sébum dans l'acné.....	16
e. La régulation de la sécrétion sébacée :.....	17
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE.....	21
1. Hyperséborrhée et dysséborrhée	22
2. Hyperkératinisation infundibulaire	23
3. Colonisation bactérienne :.....	24
4. L'inflammation	26
III. Acné et spironolactone.....	28
1. Mécanisme d'action de la spironolactone et sa biodisponibilité	28
2. Indications approuvées de la spironolactone	30
3. Effets indésirables et toxicités	30
IV. Caractéristiques cliniques	32
1. Lésions d'acné	32
2. L'hyperandrogénie clinique.....	33
a. Acné et hyperséborrhée.....	34
b. Hirsutisme :	34
c. Alopécie androgéno-génétique (AAG)	35
V- Scores d'évaluation de la sévérité d'acné.....	36
MATERIELS ET METHODES	39
I. Type de l'étude	40
II. Lieu de l'étude	40

III. Date de l'étude	40
IV. Population étudiée	40
V. Paramètres étudiés	41
VI. Recueil des données.....	42
VII. Considérations éthiques	42
RÉSULTATS	43
Étude descriptive.....	44
1. Répartition selon l'âge	44
2. Répartition selon la profession	44
3. ATCD personnels :	45
4. L'âge de début d'acné :	47
5. Caractéristiques cliniques.....	48
a. Phototype	48
b. Type d'acné.....	49
c. Topographie :	49
d. Répartition selon le score de sévérité de l'acné (GEA).....	50
e. Répartition selon le score de sévérité de l'acné mandibulaire.....	51
f. Signes d'hyper androgénie clinique	51
i. Hyperséborrhée	51
ii. Hirsutisme.....	51
6. Signes d'hyper androgénie biologique	53
7. Signes d'hyperandrogénie radiologique	53
8. Traitement et évaluation	54
DISCUSSION	67
1. L'âge des patientes	68
2. Les caractéristiques de l'acné.....	69
3. Les indications de la spironolactone	70
4. La posologie	71
5. L'efficacité de la spironolactone	72
6. Les effets secondaires.....	74

LIMITES DE L'ETUDE	77
CONCLUSION	79
ANNEXE.....	81
RÉSUMÉ	86
RÉFÉRENCES.....	91

LISTE DES ABRÉVIATIONS

C. acnes	: Cutibacterium acnes
AV	: Acné vulgaire
FPS	: Follicule pilo-sébacé
DHT	: Dihydrotestostérone
SHBG	: Sex hormone-binding globulin
PPAR	: Peroxisome proliferator activated receptors
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
Alpha-MSH	: α -melanocyte-stimulating hormone
DHT	: Dihydrotestosterone
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
SDHEA	: Sulfate de déhydroépiandrostérone
HHS	: Hypothalamo-hypophysaire-surrénalien
FoxO1	: Forkhead box class O transcription factor 1
IGF-1	: Insulin-like growth factor-1
SREBP-1c	: Élément régulateur des stérols
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
AKT	: Serine-threonine protein kinase
UVB	: Ultraviolets B
UVA	: Ultraviolets A
mTOR	: Mechanistic target of rapamycin
IL	: Interleukine
TLR	: Toll-like récepteur
NMDA	: N-méthyl-d-aspartate
TNF- α	: Facteur de nécrose tumoral alpha

NFK	: Nuclear factor-kappa
IFN- γ	: Interféron gamma
MMP	: Métalloprotéinases matricielles
EPS	: Substance polymère extracellulaire
Th	: T helper
TGF- β	: Facteur de croissance bêta
AND	: Acide désoxyribonucléique
GEA	: Score Global Acne Evaluation
AFAST	: Adult Female Acne Scoring Tool
FDA	: Food and Drug Administration
LH	: Hormone lutéinisante
OMS	: Organisation mondiale de la santé
MPM	: Métalloprotéinases matricielles
PSU	: Unité pilo-sébacée
GEA	: Global Acne Evaluation
SOPK	:Syndrome des ovaires polykystiques
RC	:Rémission complète
RP	:Rémission partielle

INTRODUCTION

L'acné vulgaire (AV) est une dermatose inflammatoire chronique fréquente, se classe au huitième rang des maladies les plus courantes dans le monde (1) .

Bien que souvent associée à l'adolescence, touchant 15% à 20% de la population avec des symptômes modérés à sévères, l'acné peut persister à l'âge adulte (2) et laisser des cicatrices permanentes. Cette pathologie inflammatoire peut avoir des conséquences psychologiques importantes , affectant l'estime de soi et la qualité de vie des individus touchés .

Face à cette problématique, de nombreuses approches thérapeutiques ont été développées, allant des traitements topiques aux interventions systémiques, avec des résultats variables.

Dans ce contexte, la spironolactone, un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone utilisé depuis des décennies dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, a émergé comme un agent prometteur dans la gestion de l'acné, en particulier chez les femmes présentant des caractéristiques hormonales sous-jacentes telles que l'hyperandrogénie périphérique ,du fait de son action antiandrogénique .

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Objectif principal : Évaluer l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné .

Objectif secondaire : Déterminer la place de la spironolactone dans les stratégies thérapeutiques de l'acné chez la femme

GÉNÉRALITÉS

I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL PILOSÉBACÉ

1. Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé (Figure1) comporte le poil et ses gaines, la glande sébacée et, dans certains territoires, un muscle arrecteur et/ou une glande sudorales apocrine (3), et peut être divisé en deux parties distinctes par l'isthme, ou la zone d'abouchement de la glande sébacée en :

- ▲ Partie sous-isthmique : formée par la racine du poil entouré de ses gaines, faite d'un épithélium kératinisant dépourvu de la couche granuleuse, à kératinisation incomplète et cellules peu adhérentes, ce qui facilite leurs élimination avec le sébum
- ▲ Partie sus-isthmique : contenant la tige pileaire et l'infundibulum, cavité communicant avec la surface de la peau, bordée par un épithélium en continuité avec l'épiderme, ayant une structure analogue à ce dernier.

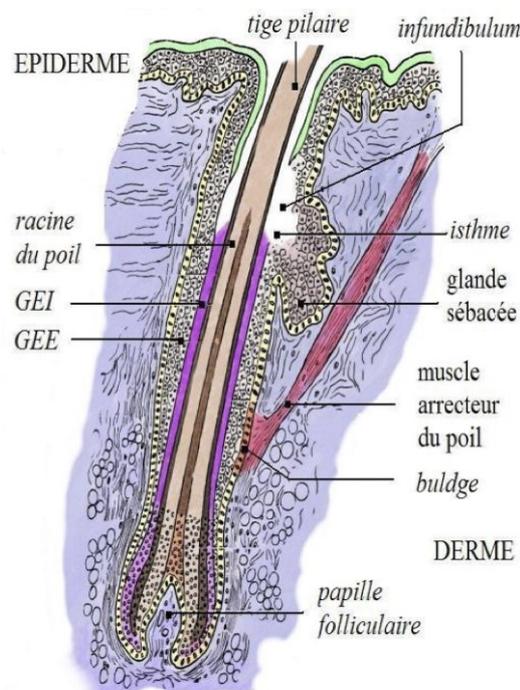


Figure 1 : structure de l'unité pilo-sébacé (4)

Les follicules pilo-sébacés sont distribués sur toute la surface de la peau, à l'exception des paumes, des plantes et des faces latérales des doigts et des orteils.

Les rapports entre le poil et les glandes sébacées déterminent trois types de FPS (figure 2) :

- ▲ Le follicule sébacé de Horner, propre à l'Homme : caractérisé par une glande sébacée multi lobulaire, de grande taille, qui débouche par de multiples canaux sébacés dans un infundibulum très profond, traversé par un poil insignifiant qui n'occupe que le 1/10e de sa largeur. Ces follicules sébacés sont impliqués dans la pathogénie de l'acné et sont distribués principalement au niveau du visage, et plus particulièrement sur le front, le nez, les joues et le menton, ainsi que sur la partie haute de la poitrine, la nuque, les épaules et le dos.
- ▲ Le follicule terminal : constitué d'un poil de raide, épais et long profondément implanté dans la peau, arrivant jusqu'à l'hypoderme et occupant la totalité du canal infundibulaire, avec une glande sébacé rudimentaire. Il est retrouvé au niveau des régions pubiennes et axillaires, du cuir chevelu, et la barbe chez l'homme .
- ▲ Le follicule lanugineux ou vellus : follicule miniature n'élaborant en général que des duvets chez la femme et des poils plus épais et plus longs chez l'homme. Sa glande sébacée bien développée, est la principales productrices de sébum de la peau.

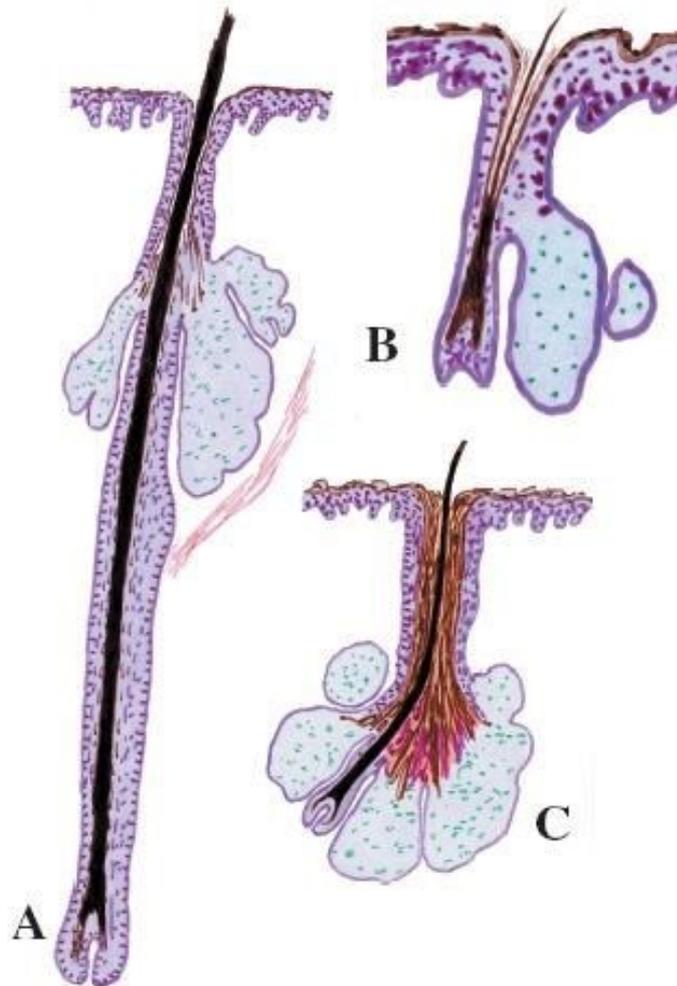


Figure 2 : Les différents types de FPS : follicules terminaux (A), follicules duveteux (B), et follicules sébacés (C) (4)

2. La glande sébacée (4) :

a. Structure :

Les glandes sébacées sont en général annexées aux poils, mais il existe quelques régions où elles ne le sont pas comme les lèvres, le gland, la face interne du prépuce, les petites lèvres, l'aréole des mamelons et les paupières. Leur taille est inversement proportionnelle à celle du poil .

Il s'agit de glandes exocrines tubulo-alvéolaires dont la portion sécrétrice est située dans le derme. Leur produit de sécrétion qui est le sébum

est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé (figure 3).

Les cellules de la portion sécrétrice des glandes sébacées, dénommées sébocytes, subissent une différenciation de la périphérie de la glande vers son centre, puis la cellule éclate et son contenu, ainsi que les débris cellulaires, sont rejetés par l'intermédiaire du canal excréteur dans le conduit pilo-sébacé. Il s'agit d'une sécrétion holocrine .

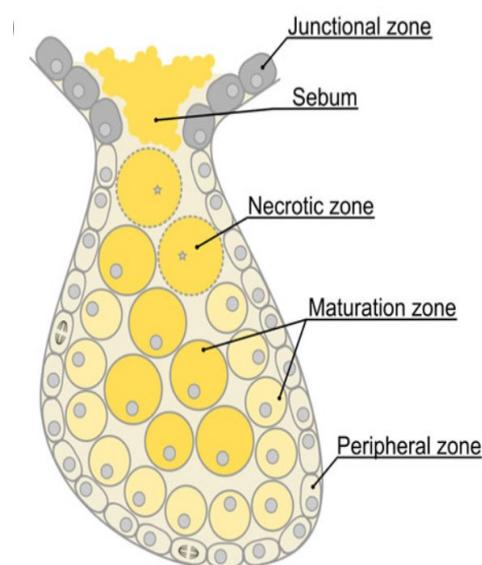


Figure 3 : structure et homéostasie cellulaire de la glande sébacée (5)

b. Densité :

La densité de répartition des glandes sébacées est variable. Sur le visage, elles sont volumineuses et en grande quantité (400 à 900/cm²) au niveau de la région médio-faciale (front, nez, menton). On en compte 60 à 80/cm² au niveau de la poitrine et de la partie supérieure du dos (6).

c. Composition chimique du sébum :

Natif, le sébum est constitué de cires (25 %), de triglycérides (60 %) et de squalène (15 %). À ce sébum, s'ajoutent à la surface de la peau les lipides

d'origine épidermique de types stérols, céramides, triglycérides, esters de stérols (6) (7).

- ✓ Triglycérides : le constituant majeur du sébum à la surface de la peau. Ce sont la cible de micro-organismes résidant dans le canal pilosébacé. Ils sont transformés en di- et monoglycérides, acide gras libres et glycérol sous l'effet des lipases bactériennes.
- ✓ Squalène : marqueur de la sécrétion sébacée. Sa forte concentration, estimée de 10 à 15 % dans le sébum, est interprétée comme étant le reflet de l'inhibition de la transformation du squalène en cholestérol dans la glande sébacée.
- ✓ Les cires : les monoesters et les diesters. Elles sont synthétisées puis libérées par les glandes.

A la surface de la peau, des lipides d'origine épidermiques comme les stérols, céramides, triglycérides et les esters de stérols, s'ajoutent à ce sébum dit natif.

d. Variabilités de la composition du sébum dans l'acné

Des études chromatographiques apportent des arguments plaidant pour une modification de la composition chimique du sébum chez les patientes acnéiques (6) (8).

Le sébum dans ce contexte renfermerait des lipoperoxydes résultant de la peroxydation du lipide squalène avec une diminution du niveau de la vitamine E, le principal antioxydant du sébum. Ces lipoperoxydes influencent la prolifération et la différenciation des kératinocytes, contribuant à l'hyperkératinisation folliculaire (8) .

Une déficience en acides gras essentiels y compris l'acide linoléique a été retrouvée dans le sébum et les kératinocytes de la paroi de l'infundibulum favorisant la comédogénèse (8) .

e. La régulation de la sécrétion sébacée :

➤ La régulation hormonale :

La régulation hormonale de la prolifération et la sécrétion sébacée est traduite par les variations quantitatives du sébum observées avec l'âge, le sexe, la grossesse et lors des différentes pathologies endocriniennes.

Plusieurs types de récepteurs situés à la surface de la glande sébacée ont été identifiés, dont la stimulation induit une hyperséborrhée, facteur initiateur majeur de l'acné (Figure 4). Parmi ces récepteurs on peut citer (9)(10) :

➤ Les récepteurs aux androgènes :

L'augmentation de la production du sébum par la glande sébacée est essentiellement induite par les androgènes.

Les androgènes sont des hormones masculines qui exercent d'importants effets physiologiques sur la peau en régulant divers processus, tels que le renouvellement cutané, la croissance des follicules pileux, la prolifération des glandes sébacées (notamment sur le visage), la sécrétion de sébum et même l'embryogénèse (11)(12) (28)(29). Ces hormones peuvent être synthétisées localement dans la peau à partir du cholestérol ou des précurseurs de la testostérone tel que la delta-4 androstènedione (d'origine principalement ovarienne), la Déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfat (SDHEA) (d'origine principalement surrénalienne) (figure 4).

Le récepteur des androgènes, membre de la superfamille des récepteurs de stéroïdes nucléotidiques, est un facteur de transcription dépendant du ligand. Lorsqu'il interagit avec son ligand, il entraîne la dissociation des protéines de choc thermique et la migration du complexe récepteur-ligand vers le noyau cellulaire. Là, il se lie aux éléments de réponse aux androgènes dans la région promotrice des gènes régulés par les androgènes, stimulant leur transcription. De plus, les récepteurs peuvent agir indépendamment de la liaison à l'ADN en activant rapidement des cascades de seconds messagers et d'autres mécanismes (12) (13) → (19) (32). Ces récepteurs sont abondants dans les cellules basales, les sébocytes, les papilles dermiques, la gaine externe des follicules pileux, les glandes sudoripares, l'endothélium vasculaire, les cellules musculaires lisses et les kératinocytes (14) (33).

La testostérone circule dans le sang liée à une protéine de transport SHBG (sex hormone-binding globulin), et seule sa fraction libre (1%) peut atteindre les cellules cibles de la peau dont les sébocytes.

La glande sébacée a des systèmes enzymatiques (5α réductase+++ , 3β hydroxystéroïde déshydrogénase et 17β hydroxystéroïde déshydrogénase) lui permettant de transformer la testostérone et ses précurseurs en dihydrotestostérone (DHT) le stimulus électif de la synthèse du sébum (15) (34). Le DHT se fixe ensuite sur un récepteur cytosolique spécifique, ce qui active les gènes codant pour la formation du sébum.

Les niveaux d'androgènes sont souvent élevés chez les patients atteints d'acné, et l'absence d'acné chez les personnes atteintes du syndrome d'insensibilité aux androgènes souligne le rôle crucial des androgènes dans cette pathologie cutanée (14) (33).

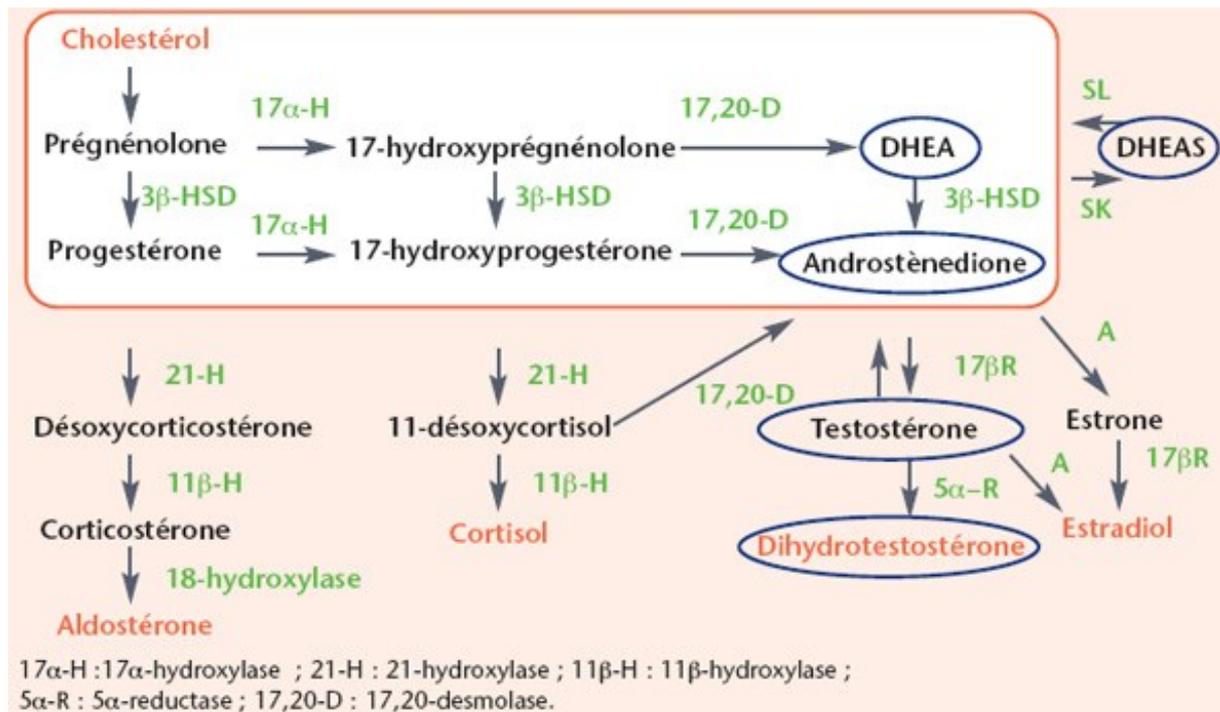


Figure 4 : Régulation hormonale du sébum

- ⤴ **Les récepteurs aux neuromédiateurs:** sont activés par la substance P, la corticotropin-releasing hormone (CRH) et l'alpha-melanocyte-stimulating hormone (α MSH) libérées par les fibres nerveuses périphériques sous l'effet du stress psychologique, des infections ou des blessures.
- ⤴ **Les récepteurs à l'histamine :** régulent la synthèse du squalène.
- ⤴ **Les Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)** (alpha, bêta et gamma) modifient la différenciation et la production sébacée, activés par les acides gras libres, le cholestérol et les androgènes.
- ⤴ **Les récepteurs à l'insulin-like growth factor1 (IGF-1):** activés par le sucre, régulent la glande sébacée, induisent la synthèse des androgènes, augmentent la disponibilité cutanée de la DHT, et désinhibent le facteur de transcription Forkhead box O1 (FoxO1), qui réprime normalement le récepteur aux androgènes, active le PPAR γ et la protéine de liaison à l'élément régulateur des stéroïdes-1c (SREBP-1c) via l'activation de la voie de

la phosphoinositide 3-kinase/serine-threonine protein kinase /mechanistic target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR).

- ▲ **Le récepteur de la leptine** :Activé par les graisses, régule la création de gouttelettes lipidiques et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, reliant l'alimentation à l'acné inflammatoire (figure5) .

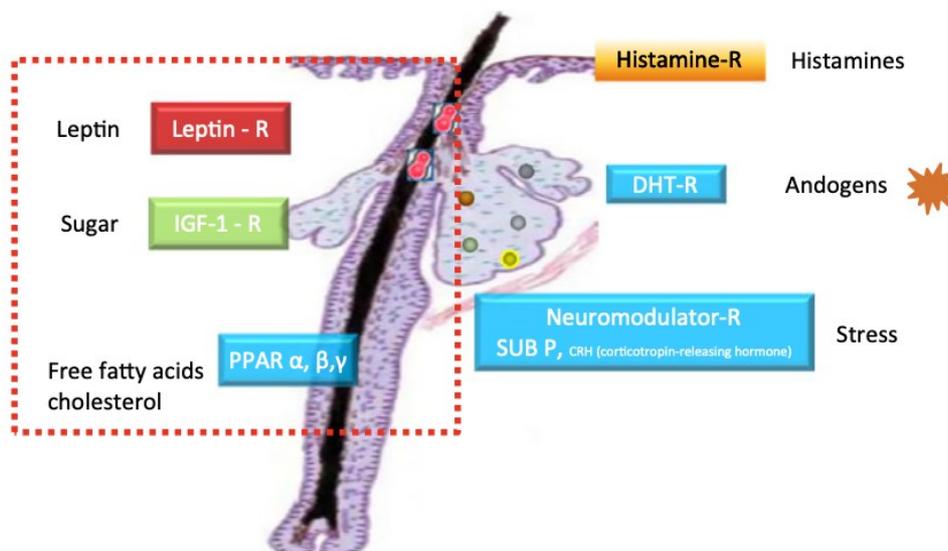


Figure 5 : Les différents récepteurs activant la production de sébum de la glande sébacée (10)

➤ **La régulation physico-chimique :**

Le débit d'excrétion sébacée dépend des propriétés physico-chimiques du sébum. Les variations de sa composition et de la température de la peau influenceraient la viscosité et le flux des lipides à la surface de la peau. Ceci pourrait expliquer les variations de l'excrétion sébacée observées au cours de l'année et du cycle menstruel. Un rythme circadien atteignant son acmé en fin de matinée a été rapporté, avec des variations intra- et interindividuelles très importantes (6) .

Le diamètre de l'ostium folliculaire peut modifier le flux selon la loi de Poiseuille. Ce diamètre peut être diminué à cause de l'hyperkératinisation infundibulaire et de l'altération de l'état d'hydratation des cornéocytes qui se produisent pendant le cycle menstruel, après photo-chimiothérapie, ainsi que lors de l'acné et de la dermatite séborrhéique, ce qui pourrait expliquer les variations du flux de sébum (6).

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE

L'acné vulgaire est un trouble inflammatoire chronique cutané dont la pathogenèse est complexe.

Quatre facteurs jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'acné : l'hyperséborrhée et la dyséborrhée, l'altération de la kératinisation du canal pilo-sébacé, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) et l'inflammation (16) :

Les recherches expérimentales actuelles sur la physiopathologie de l'acné ont révélé un contexte plus complexe que l'étiologie classique à quatre facteurs (Figure 6). Les cellules de l'unité pilo-sébacée, qui représentent le modèle de développement des lésions acnéiques, semblent être affectées parallèlement par des facteurs endocrinologiques/métaboliques ainsi que par des facteurs inflammatoires/immunologiques qui contribuent à la différenciation des sébocytes et à la lipogenèse (17) .

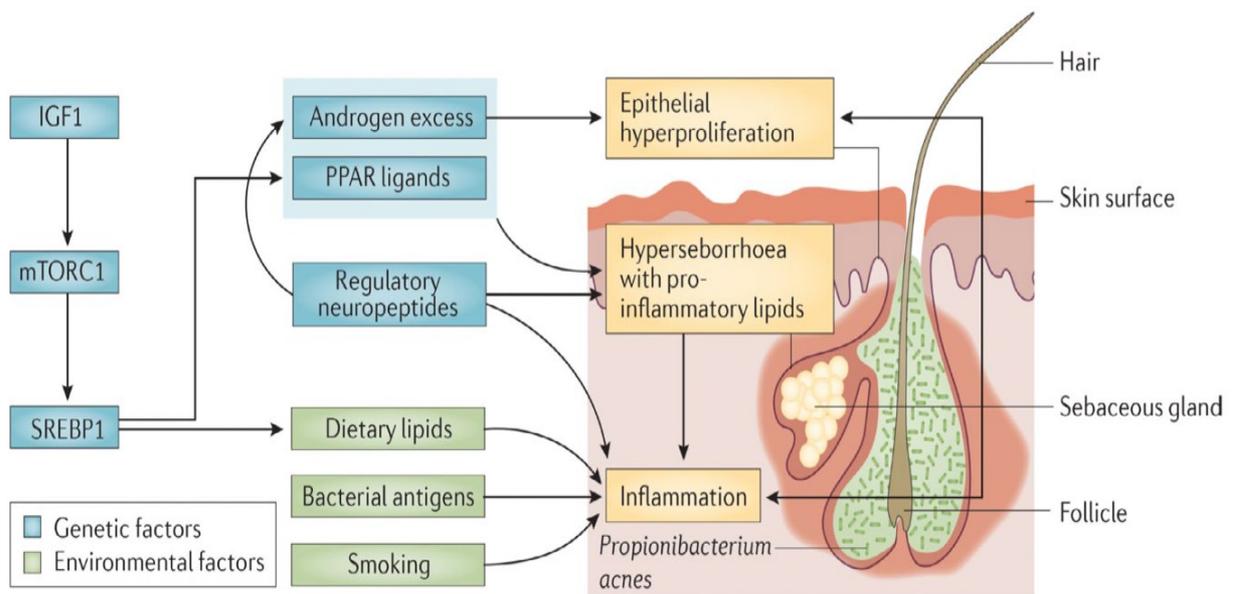


Figure 6 : les facteurs principaux incriminés dans la pathogenèse de l'acné (17)

1. Hyperséborrhée et dysséborrhée

Le principal facteur impliqué dans le processus pathogénique de l'acné réside dans l'hypertrophie des glandes sébacées et une production excessive de sébum, principalement sous l'effet des androgènes (18). L'hyperséborrhée est définie par une aberration de la quantité de sébum, tandis que la dysséborrhée est le changement qualitatif de la composition du sébum.

L'élévation de la concentration du squalène, particulièrement sous sa forme peroxydée, joue un rôle prépondérant dans la genèse des lésions, la potentialisation de la toxicité bactérienne et l'inflammation (16).

Des modifications du ratio entre les acides gras monoinsaturés et des acides gras totaux, marquées par une diminution de l'acide linoléique avec une augmentation de l'acide oléique. Ces variations induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires, favorisant ainsi le déclenchement du processus inflammatoire (19)(20).

Ces altérations, tant au niveau quantitatif que qualitatif, de la sécrétion séborrhéique sont enclenchées par l'activation non seulement des récepteurs aux androgènes, mais également d'autres récepteurs précédemment décrits, exprimés par la glande sébacée (16).

2. Hyperkératinisation infundibulaire (figure 7) :

Le microcomédon, lésion précurseur de l'acné, résulte à la fois de la kératinisation folliculaire et d'une différenciation anormale des kératinocytes infundibulaires, associés à une accumulation de sébum et de kératine au niveau l'infundibulum (21).

Il a été rapporté que les kératinocytes infundibulaire ont une capacité accrue de métabolisme des androgènes, suggérant que les androgènes pourraient être liés à l'hyperkératose (16) .

L'interleukine-1 α libérée par le kératinocyte infundibulaire en réponse à l'activation TLR (récepteurs Toll-Like) médiée par C. acnes peut contribuer à la fois à la création d'un milieu cytokinique comédogène et à l'hypercornification sébocytaire éventuelle, caractéristique des lésions acnéiques (21).

Les altérations de la composition du sébum sont également associées à l'hyperkératose. Katsuta et al. ont trouvé que les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) augmentaient les concentrations intracellulaires d'ions calcium et la production d'IL-1 α , qui sont associées à une kératinisation folliculaire anormale induite par l'acide oléique (22).

En plus de l'hyperkératose, une adhérence excessive aberrante des kératinocytes infundibulaires est également impliquée dans le développement de l'acné, favorisée par le biofilm qui agit comme une colle biologique (16)(21).

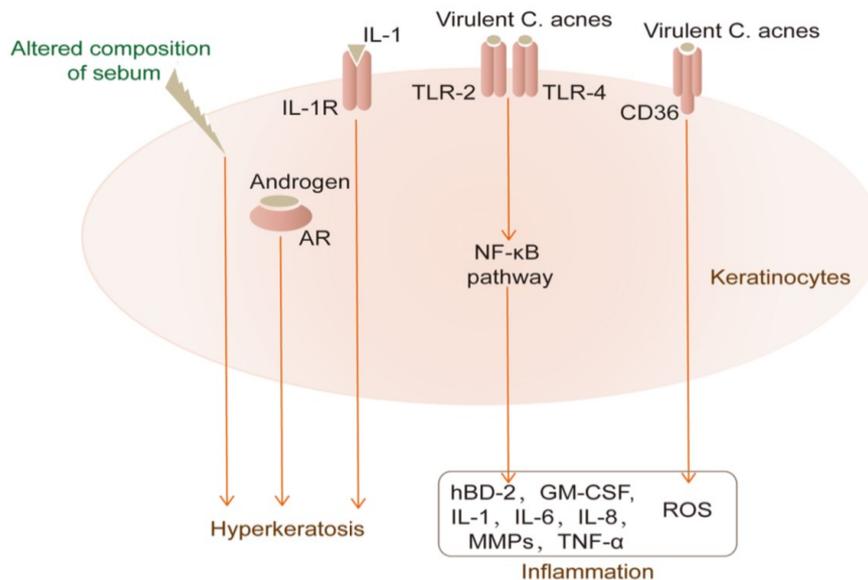


Figure 7 : Les principaux processus pathologiques associés au kératinocytes infundibulaires impliqués dans l'acné (16)

3. Colonisation bactérienne :

Le C.acnes est une bactérie commensale cutanée dominante aussi bien chez les patients acnéiques que chez les individus normaux.

Des études récentes ont montré que le développement de l'acné n'est pas simplement associé à une hyperprolifération de C. acnes, mais plutôt à une perte d'équilibre entre les différents phylotypes en association avec une dysbiose du microbiome cutané (23)(24) . La sélection d'un sous-ensemble de souches de C. acnes, y compris le phylotype IA1, ainsi que la perte de diversité des autres phylotypes, déclenche l'activation du système immunitaire inné et conduit à une inflammation cutanée (25) .

Les facteurs de virulence sécrétés par C. acnes, qui induisent une dégradation et une inflammation des tissus de l'hôte, comprennent (16) :

- ▲ Les lipases : qui ont une chimioattraction pour les neutrophiles et peuvent également hydrolyser les triglycérides du sébum en acides gras libres avec un effet pro-inflammatoire et kératosique.

- ▲ Les protéases, la hyaluronate lyase, les endoglycocéramidases et les neuraminidases contribuent potentiellement à l'invasion de *C. acnes* en dégradant la matrice extracellulaire.

Lorsque la matrice extracellulaire se décompose, les cellules inflammatoires telles que les cellules dendritiques, les monocytes, les neutrophiles et les monocytes infiltrent la paroi folliculaire et l'inflammation se propage progressivement jusqu'au derme.

Un autre processus pathologique de *C. acnes* est la formation de biofilms qui est une agrégation complexe de microbes sessiles enfermés dans une substance polymère extracellulaire (EPS) sécrétée par des organismes afin d'adhérer à la surface de la peau et qui confère une résistance aux cellules inflammatoires de l'hôte et aux agents antibactériens (16).

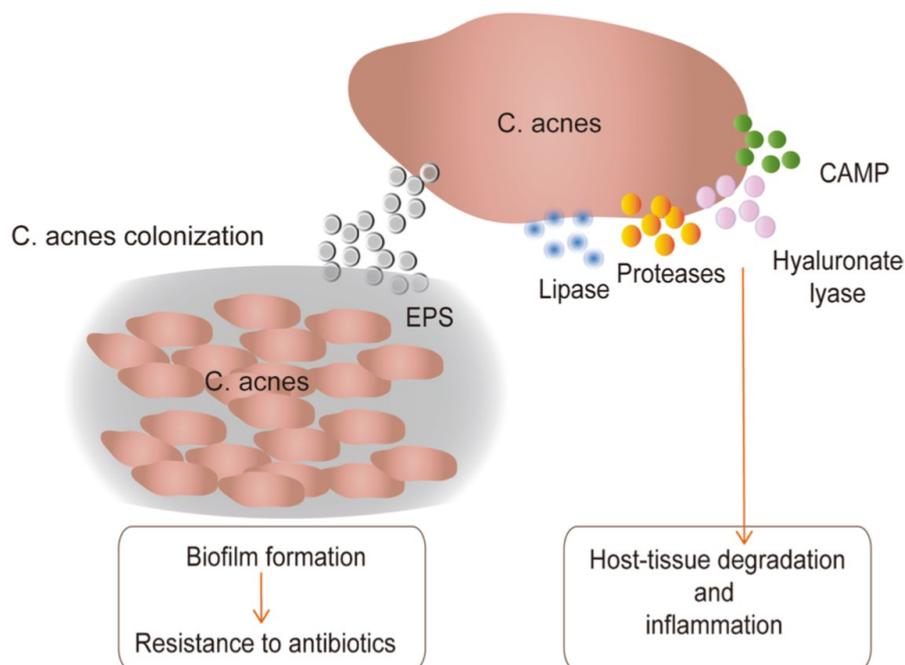


Figure 8 : Les principaux processus pathologiques induits par *C. acnes* dans l'acné vulgaire (16)

En effet, Il a été démontré que dans un microbiome cutané équilibré, le *Staphylococcus epidermidis* contrôle la prolifération de *C. acnes* via la libération de l'acide succinique, un produit de fermentation des acides gras qui inhibe les TLR de surface des kératinocytes, et du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α) et supprime la production d'IL-6 induite par *C. acnes* (26)(27). A son tour, ce dernier limite la croissance de *Staphylococcus aureus*, ainsi que celle de *Staphylococcus pyogenes* par le maintien d'un pH acide du follicule pilosébacé en hydrolysant les triglycérides de sébum et en sécrétant de l'acide propionique (28).

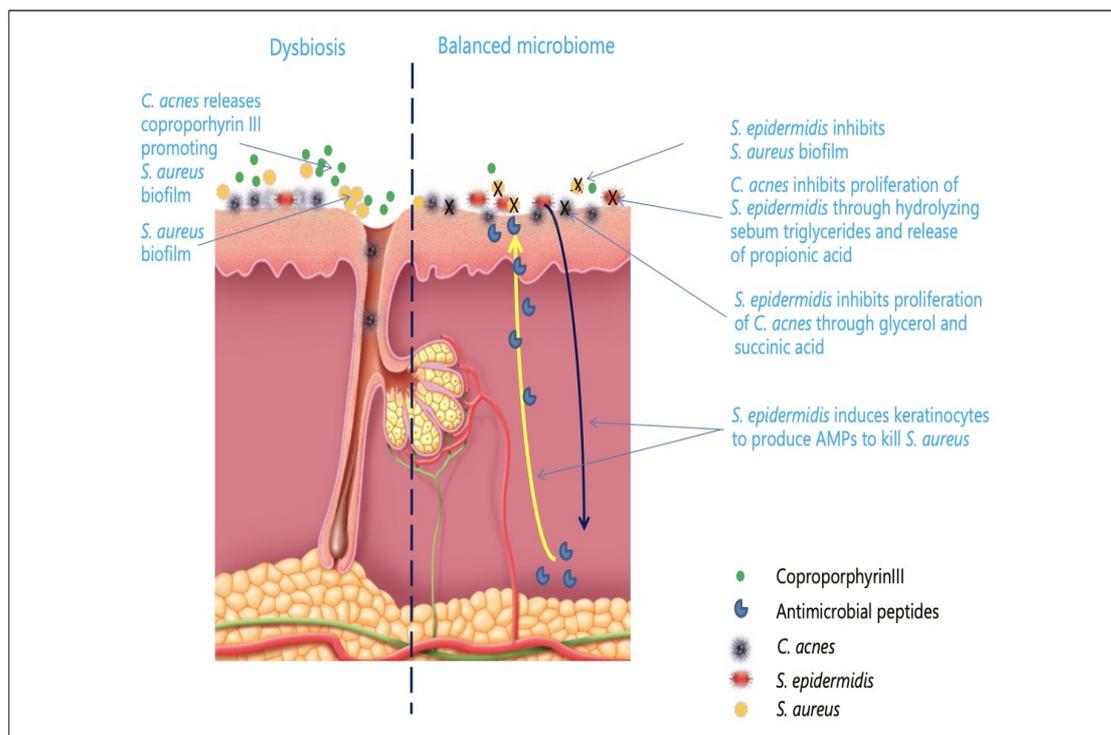


Figure 9 : L'interaction entre *S. epidermidis* et *C. acnes* dans l'acné (29)

4. L'inflammation (figure 10):

L'inflammation est considérée comme un composant clé dans la pathogenèse de l'acné. L'IGF-1 et le *C. acnes* virulent sont les facteurs les plus importants pour induire une réponse inflammatoire dans l'acné.

Diverses études ont clairement établi que l'IGF-1 est en mesure de déclencher l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans les sébocytes. En effet, la stimulation des sébocytes en culture par l'IGF-1 conduit à une augmentation remarquable de l'expression de NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-8 et TNF α (30)(31).

En plus de l'IGF-1, les androgènes pourraient avoir des effets similaires, car les androgènes peuvent augmenter le taux d'IGF-1 dans le sérum chez les hommes normaux. Après stimulation de l'IGF-1, les sébocytes libèrent des cytokines et des MMP et recrutent des cellules inflammatoires dans l'unité pilo-sébacée (16).

Les ligands microbiens (tels que C.acnes) peuvent activer plusieurs voies qui déclenchent le facteur de transcription du facteur nucléaire (NF)- κ B qui provoque la libération de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 et TNF- α)(21).

L'activation des récepteurs Toll-like plus particulièrement TLR-2 et TLR-4 qui semblent être spécifiques de la pathogenèse de l'acné, entraîne également la libération de peptides antimicrobiens (β -défensine 1 et β -défensine 2 humaines) qui jouent un rôle important dans les réponses immunitaires innées (21).

Les cytokines induites par les récepteurs Toll-like stimulent également les métalloprotéinases matricielles (MPM) qui contribuent à l'inflammation, à la destruction de la matrice dermique et à la formation de cicatrice (21).

Le C.acnes a également un effet mitogène sur les lymphocytes T CD4, plus précisément les cellules T helper (Th) 1 et 17. Il déclenche la sécrétion d'IL-1 β , IL-6 et du facteur de croissance transformant- β (TGF- β) dans les

cellules mononucléaires du sang périphérique, induisant la différenciation des cellules T CD4 + CD45RA naïves en cellules Th17, et ainsi une augmentation de la sécrétion des cytokines effectrices des LTh (l'IL-17 et l'interféron (IFN)- γ) (16).

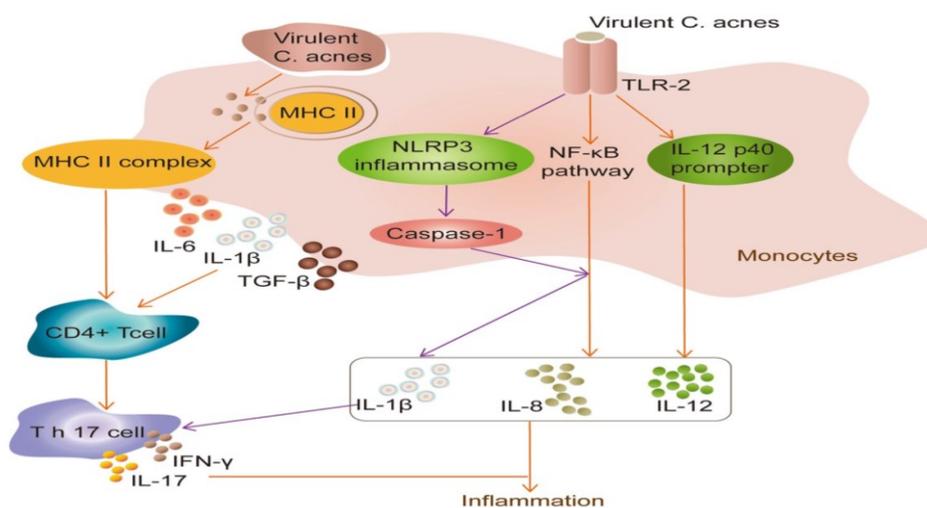


Figure 10 : Cascade de phénomènes inflammatoires dans l'acné (16)

III. Acné et spironolactone

1. Mécanisme d'action de la spironolactone et sa biodisponibilité

(figure 11)

La spironolactone est classiquement utilisée comme diurétique et agent antihypertenseur, en raison de son antagonisme combiné avec le récepteur de l'aldostérone. Ses propriétés anti-androgènes résident dans sa compétition avec la testostérone et la dihydrotestostérone pour se lier aux récepteurs androgènes (32)(33). Comme d'autres anti-androgènes tels que l'acétate de cyprotérone, il n'est pas seulement un antagoniste, mais peut être un faible agoniste partiel. Cependant, en présence de fortes concentrations de testostérone et de dihydrotestostérone, il se comporte comme un antagoniste pur (34).

D'autre part, elle dégrade un cofacteur du cytochrome p450, nécessaire à la synthèse de la testostérone au niveau des gonades et des surrénales, et augmente les taux de globuline de transport des hormones sexuelles, ce qui réduit les taux de testostérone libre. L'effet de la spironolactone sur la réduction de l'activité de la 5- α -réductase est controversé (32)(33).

Sa biodisponibilité orale est d'environ 90 % et elle est liée à 98 % aux protéines.

Son principal métabolite, la canrénone, est lié à 90 % aux protéines. Ce métabolite contribue aux propriétés anti-androgènes de la spironolactone (33)(35). La nourriture augmente l'absorption de la spironolactone et son métabolisme est principalement hépatique, avec une demi-vie de 12,5 heures. Ses métabolites sont excrétés dans l'urine et la bile (33).

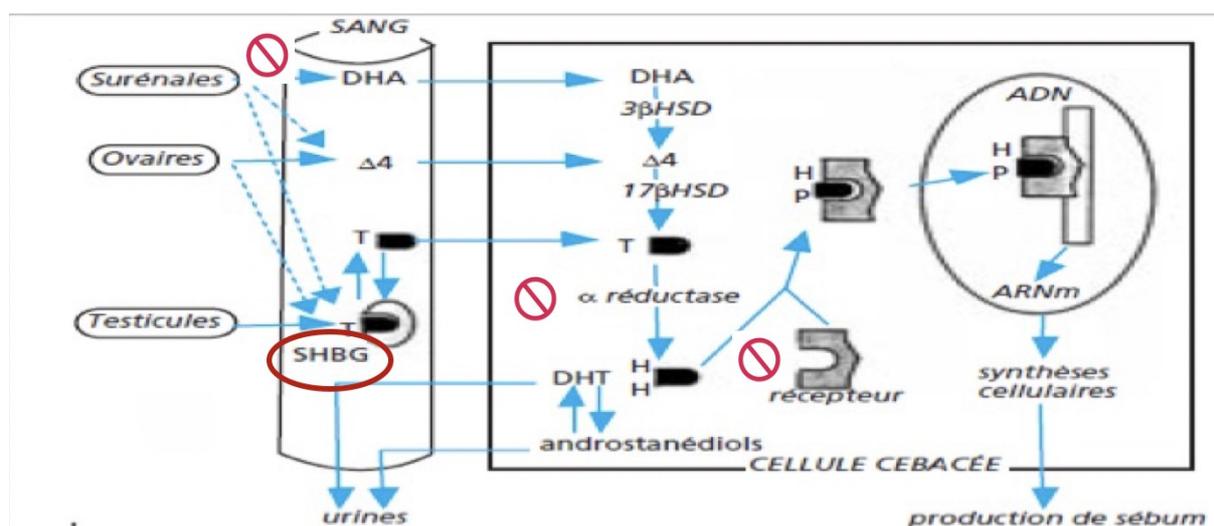


Figure 11 : Mécanismes d'action de la spironolactone

Une étude a élucidé l'effet antiandrogène de la spironolactone sur les glandes sébacées dans un modèle animal de hamster syrien (36) (figure12). La spironolactone a réduit de manière significative, et de façon dose-dépendante, à la fois l'indice de marquage et la surface des glandes sébacées. De plus, une diminution importante des taux sériques de testostérone a été

observée chez les animaux traités avec la spironolactone. Ces résultats semblent justifier les études cliniques avec la spironolactone chez les patientes atteints d'hirsutisme, de séborrhée et éventuellement d'acné vulgaire.

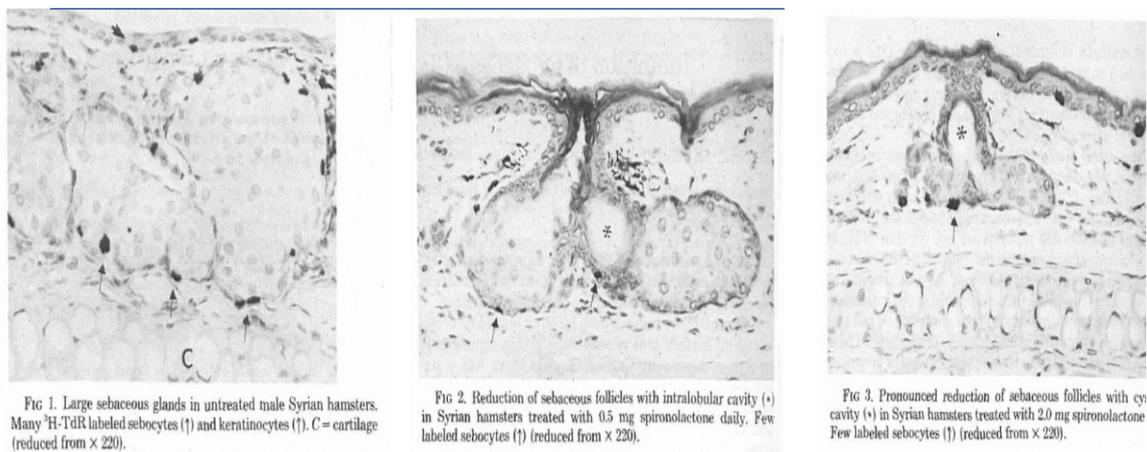


Figure 12 : Mode d'action de la spironolactone sur la glande sébacée (36)

2. Indications approuvées de la spironolactone

La spironolactone est classiquement utilisée comme diurétique d'épargne potassique, avec des indications approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) dans l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'œdème associé à la cirrhose du foie ou au syndrome néphrotique et l'hyperaldostéronisme primaire (33)(35).

En dermatologie, bien qu'il n'existe pas d'indications approuvées par l'AMM ou la FDA, il a été utilisé de manière hors AMM pour traiter l'acné, l'hirsutisme, l'hidradénite suppurée et l'alopecie androgénogénétique (33)(37).

3. Effets indésirables et toxicités

La spironolactone est généralement bien tolérée. Ses principaux effets indésirables dépendent de la dose et sont liés à son effet anti-androgène. Des irrégularités menstruelles surviennent chez 15 à 30 % des patientes et peuvent être contrôlées par l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux combinés

de troisième ou quatrième génération ou d'un dispositif intra-utérin hormonal. Les autres effets indésirables signalés dans moins de 5 % des cas sont la sensibilité des seins, la diminution de la libido, les vertiges, les nausées, les céphalées, la polyurie et la fatigue (33)(37)(38).

En tant qu'agent d'épargne potassique, la spironolactone peut provoquer une hyperkaliémie et une hyponatrémie, en particulier chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou cardiaque grave, si des doses élevées du médicament sont utilisées (38).

Une étude multicentrique (39) a analysé les taux de potassium chez 974 femmes âgées de 18 à 45 ans atteintes d'acné et traitées par 50 à 200 mg/jour de spironolactone. Seuls 13 échantillons (0,75 %) présentaient une hyperkaliémie, et des tests répétés chez 6 d'entre eux ont révélé des valeurs normales ; ces résultats étaient similaires à ceux des témoins appariés selon l'âge. Les auteurs ont conclu qu'il n'était pas nécessaire de surveiller les taux de potassium chez les jeunes femmes en bonne santé, une conclusion à laquelle est également parvenue une revue systématique récente (37).

Pendant la grossesse, la spironolactone est classée dans la catégorie C de la FDA (des études animales ont montré certains effets indésirables sur le fœtus, mais aucune étude contrôlée n'a été réalisée sur des femmes enceintes). Il existe des preuves chez le rat que des doses élevées de spironolactone peuvent entraîner un retard de maturation sexuelle chez le fœtus femelle et une féminisation chez le fœtus mâle. Il n'existe pas d'études contrôlées chez l'homme. Ce phénomène se produirait entre la 6e et la 14e semaine de gestation, pendant la différenciation de l'appareil urogénital. L'arrêt du médicament avant ce stade pourrait prévenir cet effet indésirable (37) .

L'excrétion dans le lait maternel a été démontrée, mais avec un risque minimal pour le nourrisson (33)(38).

Des études animales ont suggéré que la spironolactone aurait un effet cancérigène ou mutagène à des doses élevées (100 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme). Cependant, deux études rétrospectives portant sur 2 300 000 et 1 290 625 femmes n'ont montré aucune association entre ce médicament et le développement d'un cancer du sein, de l'utérus, du col de l'utérus ou de l'ovaire (40)(41).

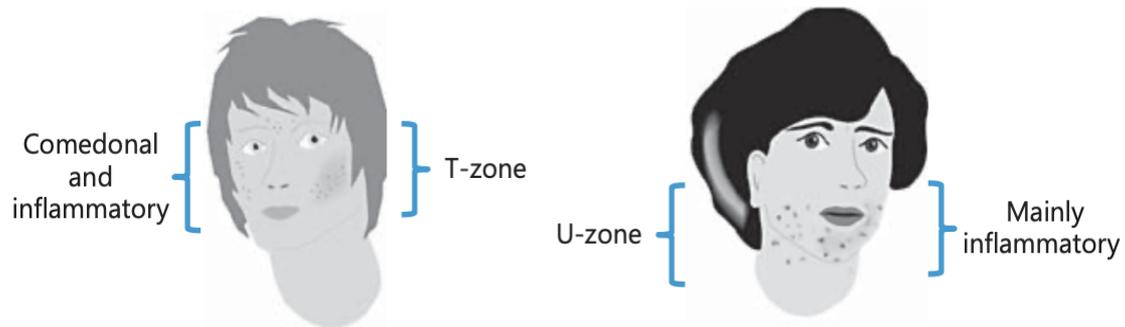
IV. Caractéristiques cliniques

1. Lésions d'acné :

L'acné est classiquement divisée en deux types cliniques distincts.

- ▲ L'acné inflammatoire : se caractérise par la présence de papules, de pustules et de nodules, qui ont tendance à laisser des cicatrices.
- ▲ L'acné rétentionnelle : se manifeste par des points noirs et des microkystes non inflammatoires.
- ▲ Acné mixte : combinant des lésions inflammatoires et non inflammatoires.

Les caractéristiques cliniques de l'acné de la femme adulte diffèrent de celles de l'acné de l'adolescente (42) ; les principales différences morphologiques sont répertoriées dans la figure 13.



	Adolescent acne (male and female)	Adult female acne
Location	Involves forehead, nose and ears (T-zone)	Typically involves chin, jawline and neck (U-zone)
Morphological condition	Numerous comedonal and inflammatory lesions	Mostly inflammatory lesions; comedonal lesions often minimal or not clinically visible

Figure 13 : Différences morphologiques entre l'acné de l'adolescente et de la femme adulte (42)

Les lésions sont principalement concentrées sur la partie inférieure du visage, suivant un schéma de répartition qui ressemble à un "masque chirurgical", incluant la région mandibulaire, le menton et la région péri-buccale. Les poussées prémenstruelles semblent être plus fréquentes chez les femmes plus âgées et sont observées chez environ la moitié des patientes adultes souffrant d'acné (43). Ces poussées sont attribuables à une augmentation de la teneur en eau de la paroi folliculaire au cours de la dernière semaine du cycle menstruel et peuvent être plus prononcées chez les patientes utilisant des contraceptifs oraux dérivés de la progestérone androgène (première et deuxième génération) (44).

2. L'hyperandrogénie clinique :

Les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie sont variées et peuvent inclure les éléments suivants :

Critères cliniques de l'hyperandrogénie.

Hirsutisme

Acné

Alopécie androgéno génétique

Virilisation

Tableau 1. Critères cliniques de l'hyperandrogénie (45)

a. Acné et hyperséborrhée :

La majorité des patientes acnéiques ne présentent pas d'excès d'androgènes, bien que l'acné seule puisse être un indicateur potentiel d'hyperandrogénie (Tableau 1). Les données sur la prévalence de l'hyperandrogénie chez ces patientes sont limitées (46)(47), ce qui suggère que l'acné isolée ne doit pas nécessairement être interprétée comme un signe d'hyperandrogénie. En revanche, l'hyperandrogénie doit être envisagée chez les femmes ayant une acné sévère, ou lorsqu'elle est accompagnée d'hirsutisme ou de menstruations irrégulières (48)(49).

b. Hirsutisme :

L'hirsutisme, caractérisé par une croissance excessive des poils terminaux de type masculin chez les femmes, est un signe courant d'hyperandrogénie, touchant 70 à 80 % des patientes atteintes (45)(50). Il est causé par une production accrue d'androgènes ou une sensibilité élevée de l'unité pilo-sébacée (PSU) aux androgènes.

Lors de l'évaluation de la pilosité corporelle, il est important de différencier l'hirsutisme de l'hypertrichose, cette dernière étant une croissance excessive des poils velus sur tout le corps, souvent indépendante des androgènes (51)(52).

L'hirsutisme est généralement évalué à l'aide du score de Ferriman-Gallwey, qui mesure la densité des poils terminaux sur 11 zones corporelles, notée de 0 à 4 (53) (Figure 14).

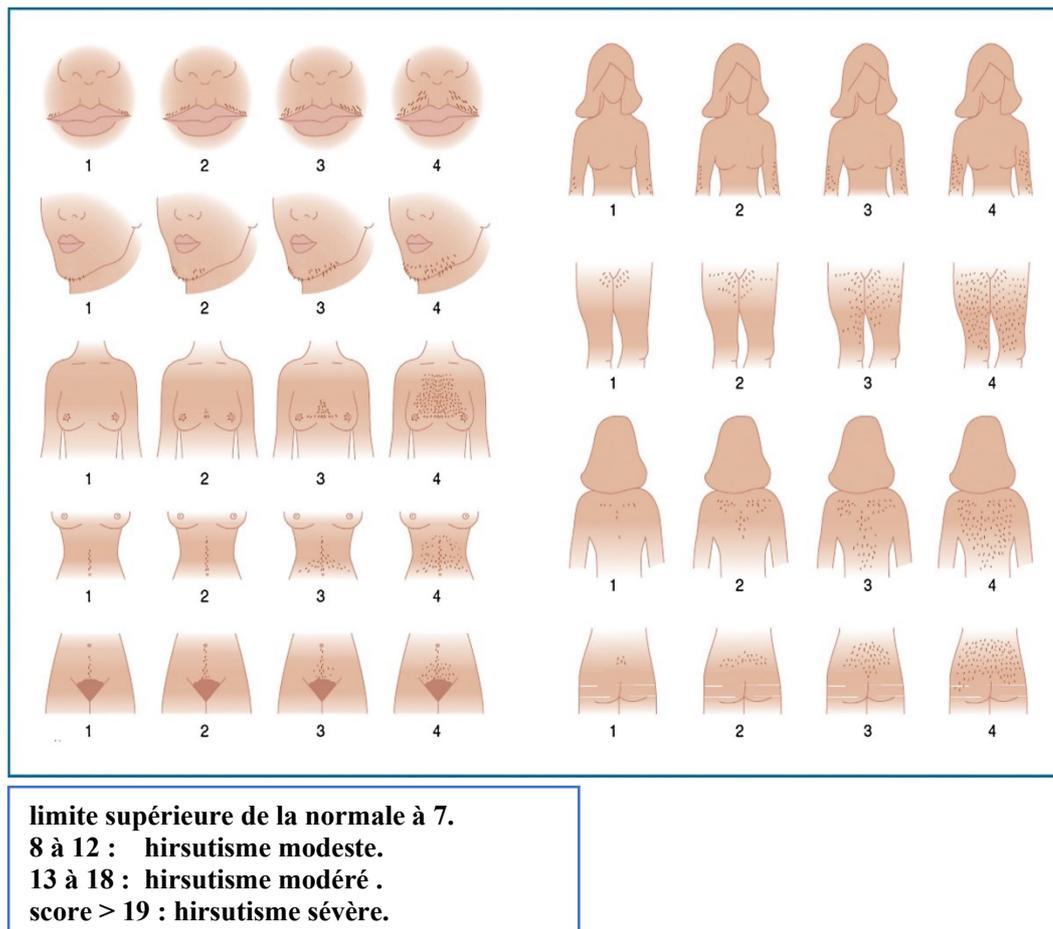


Figure 14 : Score de Ferriman et Gallwey modifié (53)

c. Alopécie androgéno-génétique (AAG):

L'alopécie androgéno-génétique est suggérée comme un critère diagnostique de l'hyperandrogénie (48) (Tableau 1).

En présence d'androgènes, la phase anagène est raccourcie et les follicules pileux rétrécissent ou se miniaturisent. Au fil des cycles anagènes successifs, les follicules deviennent plus petits et des poils de vellus courts et non pigmentés remplacent les poils terminaux épais et pigmentés.

L'amincissement peut être diffus, touchant la majeure partie du cuir chevelu mais étant plus marqué dans les régions frontale et pariétale. En général, la ligne frontale des cheveux est maintenue avec un recul temporal chez certaines femmes (54).

V- Scores d'évaluation de la sévérité d'acné

La sévérité de l'acné nécessite une évaluation prenant en compte plusieurs paramètres, notamment le type d'acné, le nombre de lésions, la présence ou non de nodules (qui peuvent indiquer une évolution significative de l'acné avec une destruction étendue du derme et un risque accru de cicatrices), ainsi que l'impact sur la qualité de vie et l'efficacité ou l'échec des traitements antérieurs, en tenant compte de l'observance.

Dans notre étude, nous avons utilisé le score Global Acne Evaluation (GEA) pour évaluer la sévérité de l'acné (55) (tableau 2).

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

Tableau 2 : Score Global Acne Evaluation (GEA) (55).



Figure 15 : Score Global Acne Evaluation (GEA) (55).

Plus récemment, une échelle a été développée pour évaluer l'acné de la région sous-mandibulaire chez la femme adulte : l'AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool), qui permet de moduler les résultats de la classification de l'acné sur l'ensemble du visage avec ceux de la zone mandibulaire et sous-mandibulaire, ce qui conditionne le choix de l'approche de traitement la mieux adaptée (56) :

0	Aucune lésion d'acné ou seulement érythème ou hyperpigmentation post-inflammatoire
1	Papules ou pustules éparses et/ou comédons
2	Quelques papules ou pustules et/ou comédons sur une surface inférieure à 25 % de la zone évaluée, facilement reconnaissables, un nodule/kyste peut être présent.
3	De nombreuses papules ou pustules et/ou comédons sur une surface d'au moins 25 % de la zone évaluée et/ou au moins 2 nodules/kystes ou plus.

Tableau 3 : AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool)(56)

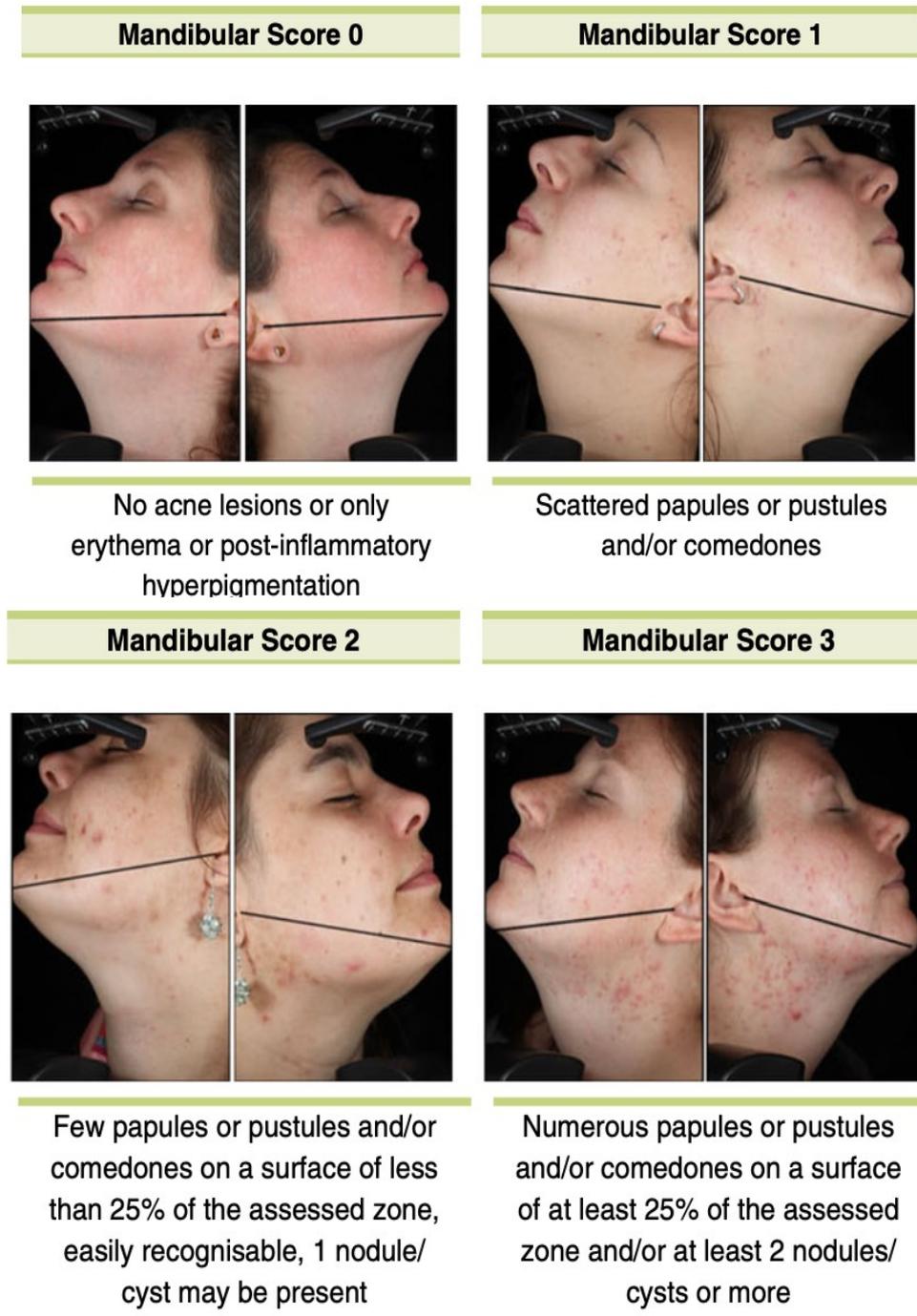


Figure 16 : AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool) (56)

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive étudiant l'efficacité de la spironolactone dans le traitement d'acné.

II. Lieu de l'étude :

Notre étude a été menée au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

III. Date de l'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de 3 ans s'étendant de janvier 2021 à janvier 2024.

IV. Population étudiée

❖ Critères d'inclusion :

- Femmes (≥ 20 ans) suivies en consultation spécialisée acné au service de dermatologie ,
- Une acné inflammatoire modérée à sévère ,
- Présence de signes d'hyperandrogénie périphérique ,
- En cas d'échec ou de contre-indication au traitement hormonal ou aux isotrétinoïnes.

❖ Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les hommes ,
- Les adolescentes (< 20 ans) ,
- Les patientes présentant une hypotension artérielle , ou une contre-indication à la spironolactone ,

- Les patientes désireuses de grossesse.

V. Paramètres étudiés :

Les données étaient recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation informatisée (Voir Annexe).

Nous avons évalué :

- ♣ Les données épidémiologiques : âge, profession,
- ♣ Les antécédents médico-chirurgicaux des patientes
- ♣ Les antécédents gynécologiques : âge des ménarches , cycle menstruel, notion de contraception
- ♣ Historique de l'acné : Age de début, notion d'aggravation par les menstruations , antécédents familiaux d'acné , traitements locaux ou oraux antérieurs.
- ♣ Examen clinique :
 - Poids
 - Phototype
 - Évaluation de la forme clinique et de la topographie des lésions
 - Le stade de sévérité de l'acné selon l'échelle d'évaluation globale de l'acné (GEA) (figure 15) ,
 - Le score de sévérité de l'acné mandibulaire (Figure 16) ,
 - Présence de l'hirsutisme : Score de Ferriman et Gallwey (SFG)(figure 14) .
- ♣ Bilan paraclinique :
 - Bilan hormonal biologique
 - Échographie pelvienne

- ▲ Modalités thérapeutiques :
 - Posologie de spironolactone
 - Traitement topique adjuvant
- ▲ Évaluation du traitement à 3 mois , 6 mois , 12 mois et 18 mois :
 - Évaluation de la réponse clinique
 - Recherche des effets indésirables

VI. Recueil des données :

Le questionnaire a été rempli en ligne par les médecins lors des consultations via la plateforme Google Forms, puis les données ont été transposées dans un dossier Excel.

VII. Considérations éthiques :

Les patientes ont été informées au début de l'étude sur son objectif, son déroulement, ainsi que sur leur droit de refuser de participer ou de se retirer à tout moment. La collecte, la saisie et la gestion des données ont été menées de manière anonyme et confidentielle, limitant l'accès aux seuls investigateurs de l'étude aux questionnaires et aux données informatisées.

RÉSULTATS

Un total de 25 patientes admises en consultation pour une acné étaient incluses dans cette étude.

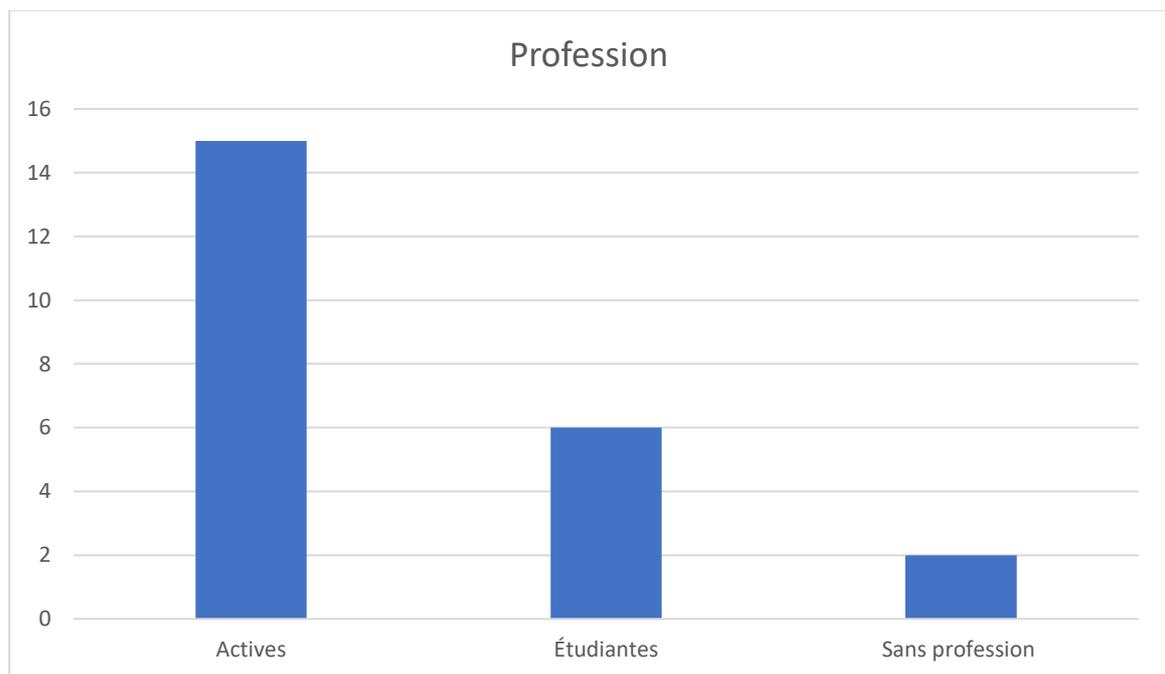
Étude descriptive :

1. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patientes examinées était de 27,24 ans avec un écart type de 4.01 et des extrêmes allant entre 20 et 33 ans.

2. Répartition selon la profession

15 de nos patientes soit 60 % étaient actives sur le plan professionnel, 6 soit 24 % étaient des étudiantes, et seulement 4 soit 16 % étaient sans profession.



Graphique 1 : répartition selon la profession

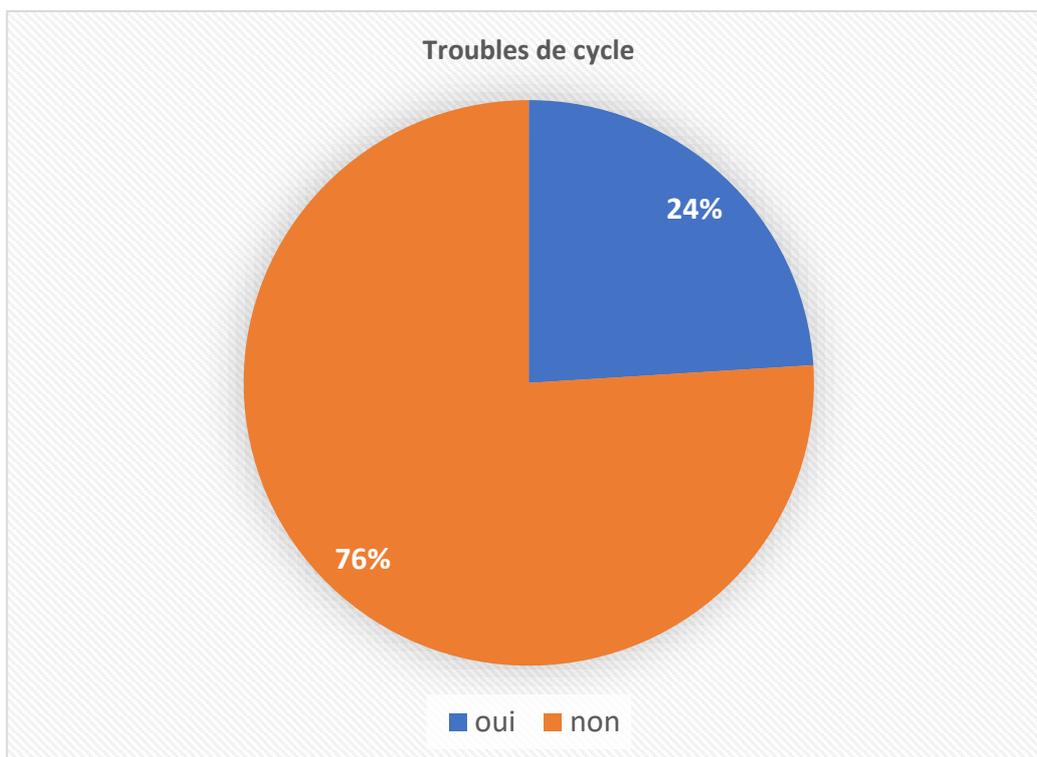
3. ATCD personnels :

- Age des ménarches :

L'âge moyen des ménarches chez nos patientes était de 12,92 ans .

- Cycles menstruels :

6 de nos patientes soit 24 % ont rapporté la notion des cycles irréguliers à type de spanioménorrhée et dysménorrhée.



Graphique 2 : Répartition en fonction des troubles du cycle

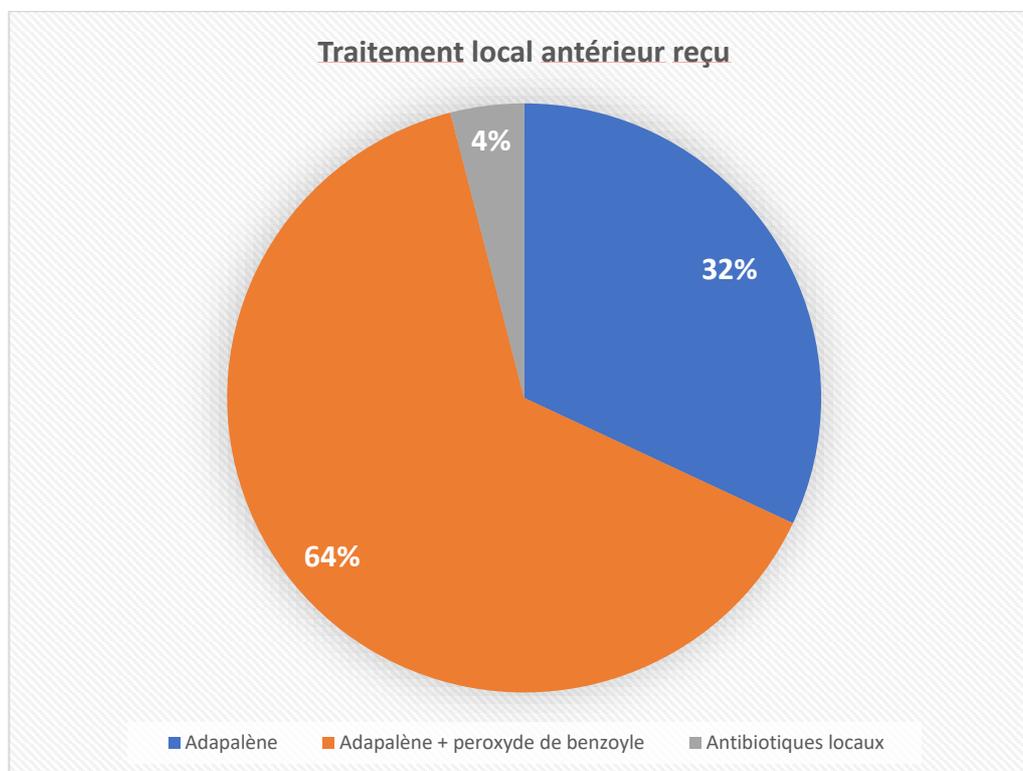
- Facteurs aggravants :

La notion d'aggravation d'acné avec les menstruations était fréquente chez 16 patientes soit 64%.

- Prise médicamenteuse antérieure

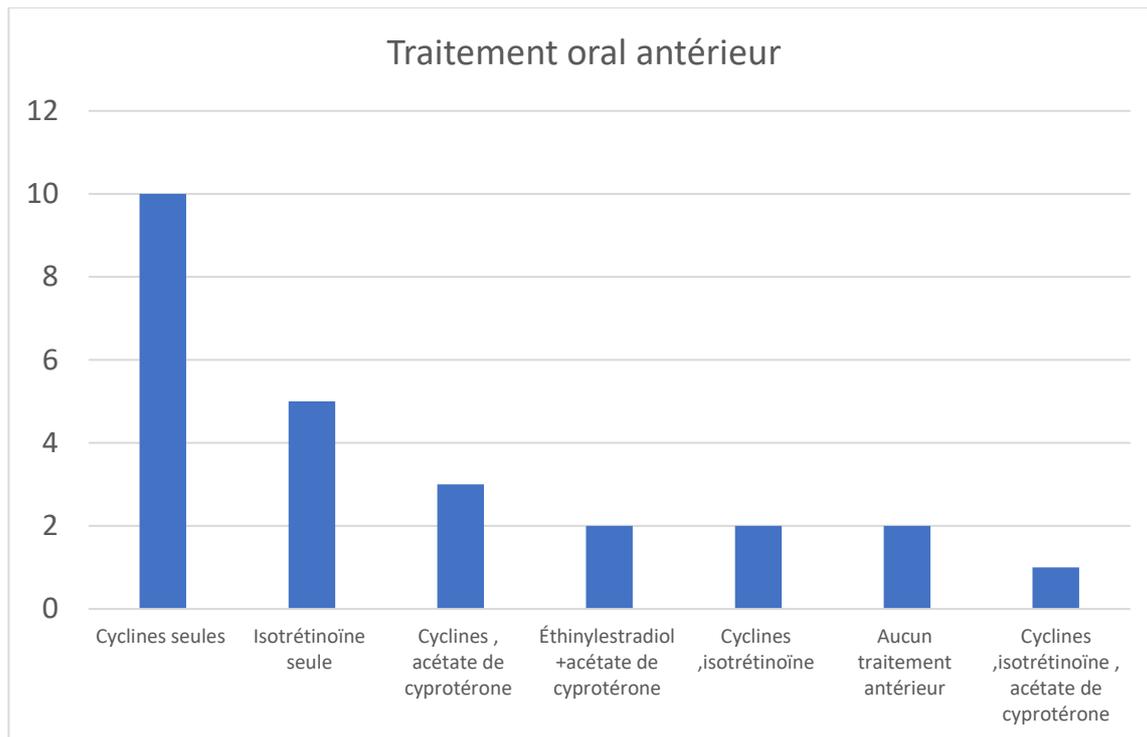
Toutes les patientes que nous avons traitées avaient déjà reçu un traitement local. Parmi elles, 16 patientes (soit 64 %) , avaient précédemment utilisé l'association adapalène + peroxyde de benzoyle, 8 femmes (soit 32%),

avaient été traitées avec l'adapalène , et une femme (4%) avait reçu un traitement à base d'antibiotiques locaux avant de passer aux rétinoïdes locaux.



Graphique 4 : Répartition selon le traitement local antérieur

En ce qui concerne les traitements oraux antérieurs, 10 patientes avaient précédemment utilisé des cyclines seules (40%), 5 patientes avaient déjà été traitées avec de l'isotrétinoïne seule (20%), 3 patientes avaient eu un historique de prise de cyclines et d'acétate de cyprotérone (12%), 2 patientes avaient reçu l'éthinylestradiol avec l'acétate de cyprotérone (8%) , 2 patiente avaient déjà reçu des cyclines et de l'isotrétinoïne également (8%), 1 patiente avait été traitée par les cyclines, l'isotrétinoïne et l'acétate de cyprotérone (4%), et 2 patientes n'avaient eu aucun traitement antérieur (8%).

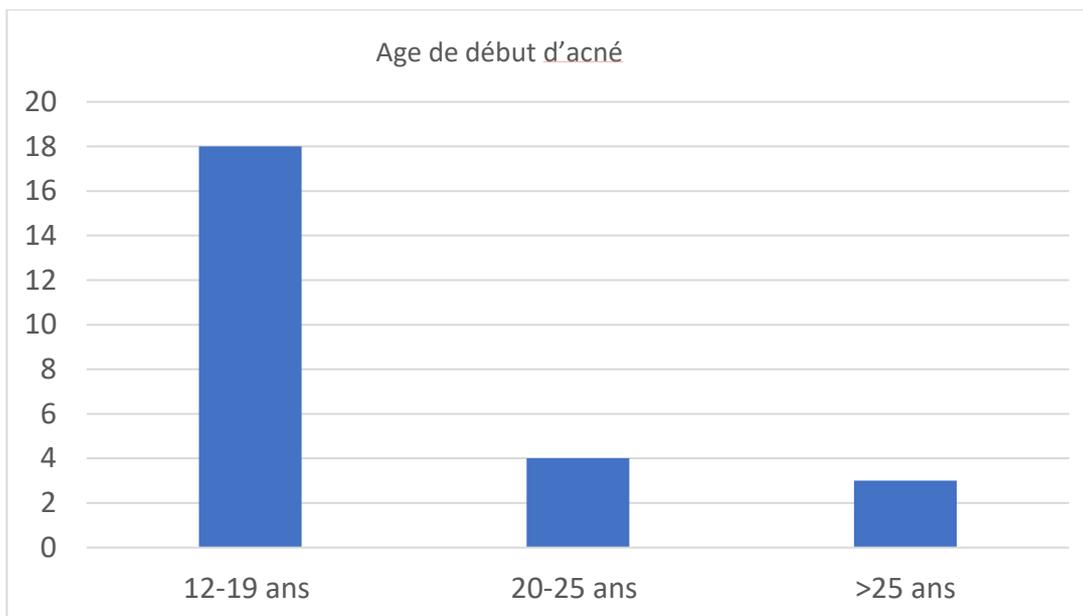


Graphique 5 : Répartition selon le traitement oral antérieur

4. L'âge de début d'acné :

L'acné avait débuté durant l'adolescence (12-19 ans) chez 18 patientes, soit 75 %. Pour 4 patientes, soit 16 %, l'acné avait commencé à l'âge jeune (20-25 ans). Enfin, chez 3 patientes, soit 12 %, l'acné avait débuté à l'âge adulte (> 25 ans).

Par ailleurs, l'âge moyen de début de l'acné chez nos patientes était de 17,78 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 30 ans.

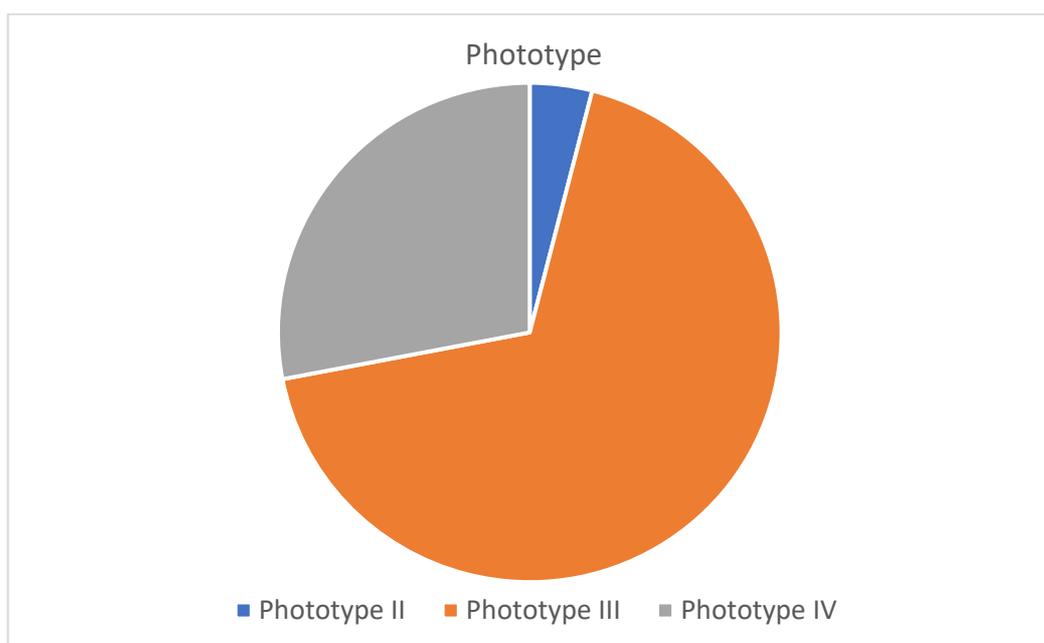


Graphique 6 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

5. Caractéristiques cliniques

a. Phototype

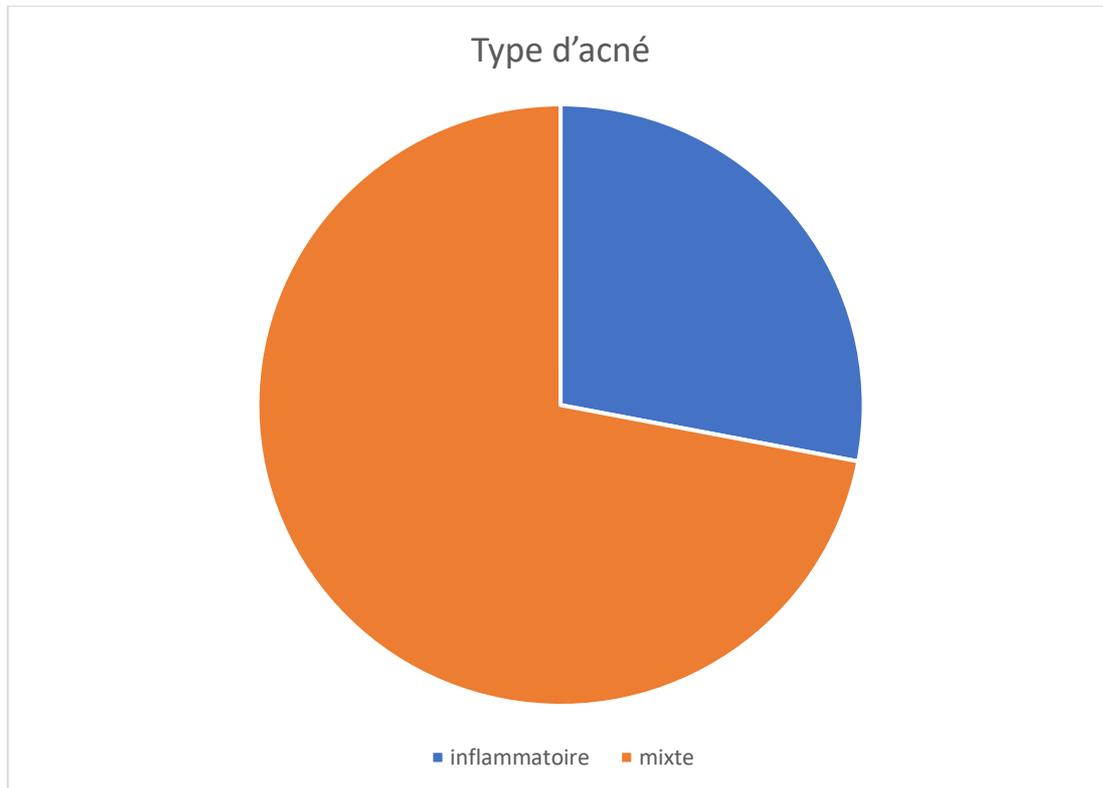
17 de nos patientes étaient de phototype III soit dans 71,42% des cas, 7 de phototype IV soit dans 25% des cas, 1 de phototype II soit dans 3,57% des cas.



Graphique 7 : Répartition des patientes selon le phototype.

b. Type d'acné

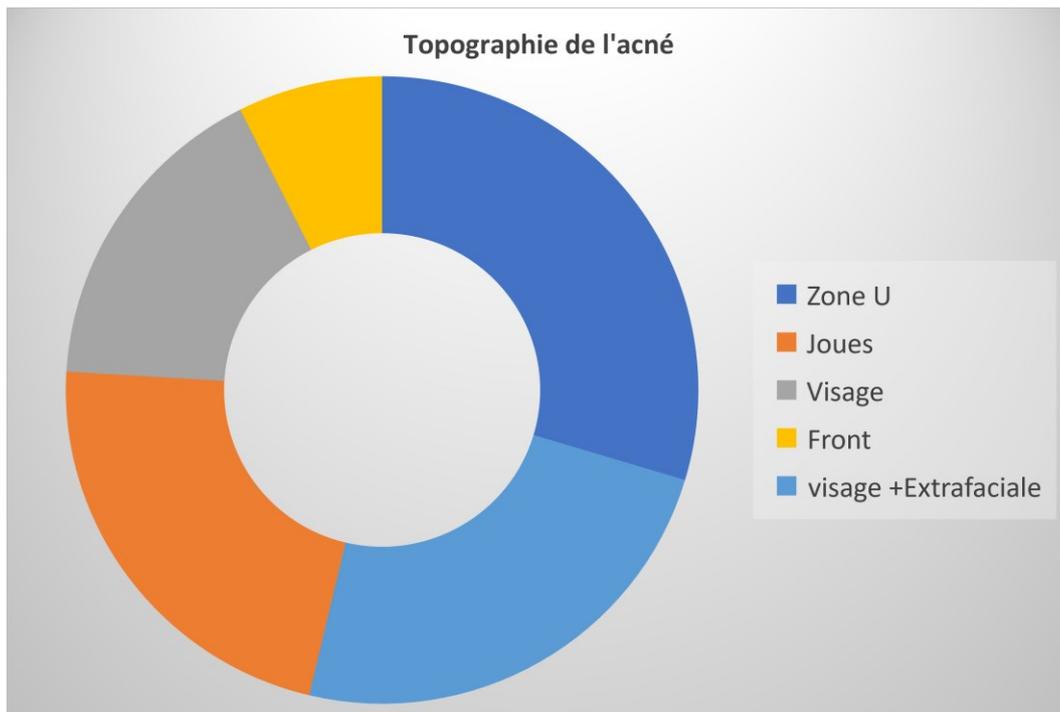
Dans notre échantillon, on a constaté que 18 de nos patientes soit 72% avaient une acné mixte, à prédominance inflammatoire , 7 cas soit 28% présentaient une acné inflammatoire



Graphique 8 : Répartition des patientes selon le type d'acné

c. Topographie :

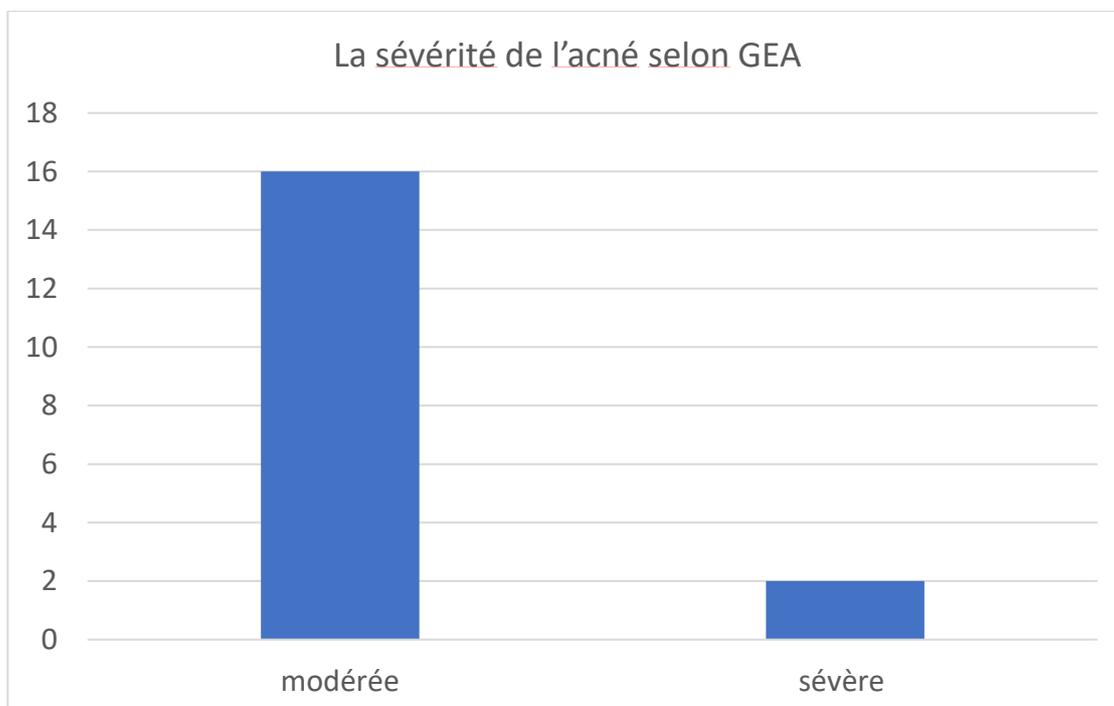
La localisation de l'acné au niveau de la zone U du visage était la plus fréquente et concernait 16 patientes (64 %) suivie de la localisation au niveau des joues chez 12 patientes (48%) puis sur tout le visage chez 9 patientes (36%) et le front chez 4 patientes (16 %) . Nous avons noté une atteinte du visage associée à une autre localisation (dos, bras ,cou et poitrine) chez 10 patientes correspondant à 40% de notre échantillon .



Graphique 9: Répartition des patientes selon la topographie des lésions.

d. Répartition selon le score de sévérité de l'acné (GEA):

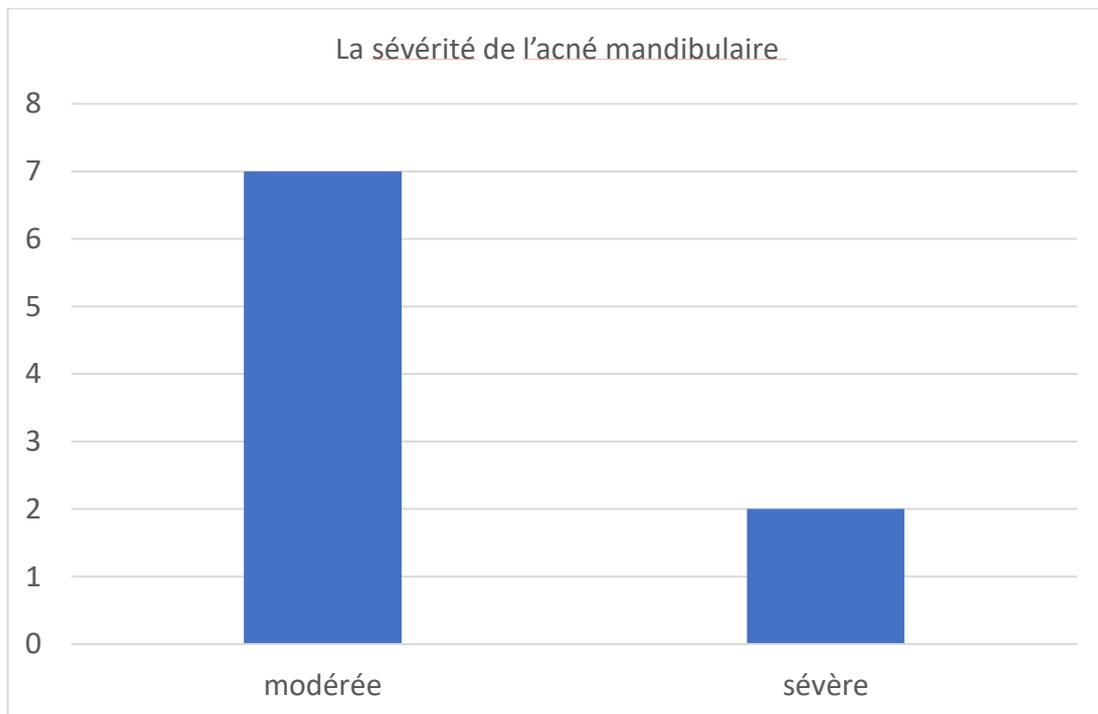
Selon le score GEA, l'acné chez notre population étudiée était modérée dans 64% et sévère dans 8% des cas.



Graphique 10: Répartition selon la sévérité de l'acné.

e. Répartition selon le score de sévérité de l'acné mandibulaire (AFAST)

En ce qui concerne l'acné de localisation mandibulaire exclusive , l'acné était modérée dans 28% et sévère dans 8% des cas .



Graphique 11 : Répartition de l'acné mandibulaire selon le score de sévérité AFAST

f. Signes d'hyper androgénie clinique :

i. Hyperséborrhée :

L'hyperséborrhée a été notée chez toutes nos patientes.

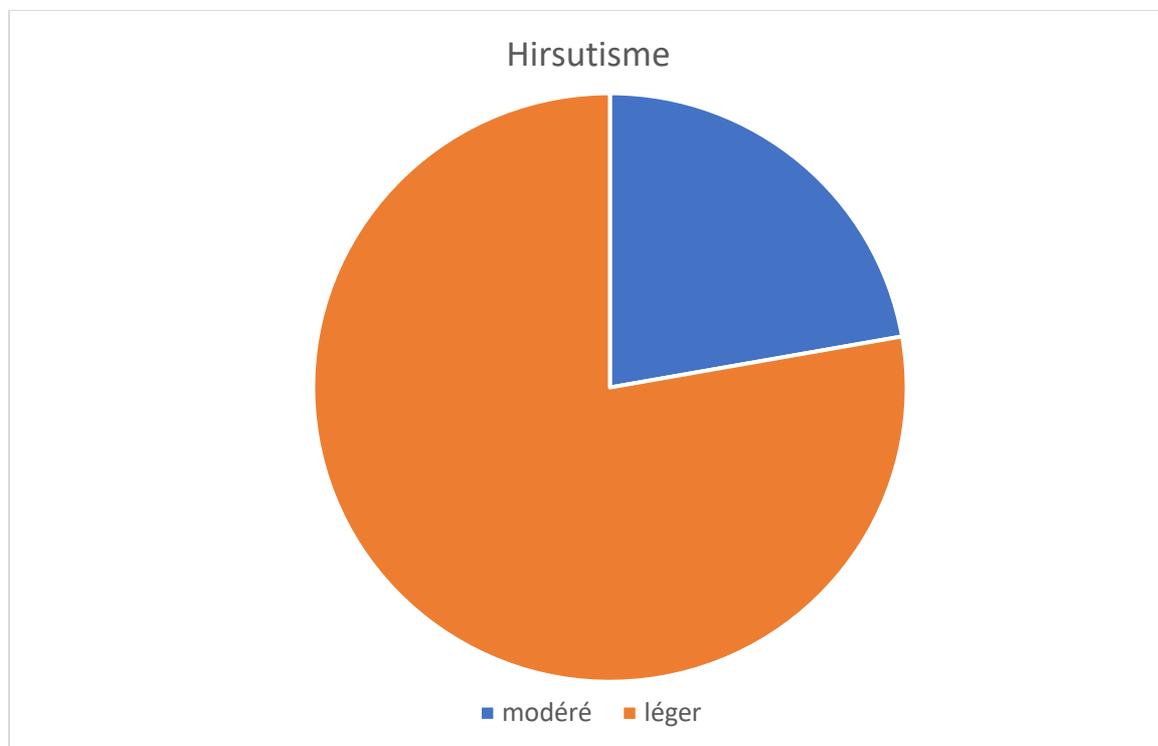
ii. Hirsutisme :

9 patientes avaient présenté un hirsutisme soit 36 % .



Graphique 12 : Répartition en fonction de l'hirsutisme.

Selon le score de Ferriman et Gallweyl, l'hirsutisme était léger chez 77,77% des patientes soit 9 et modéré chez 2 patientes de notre échantillon.

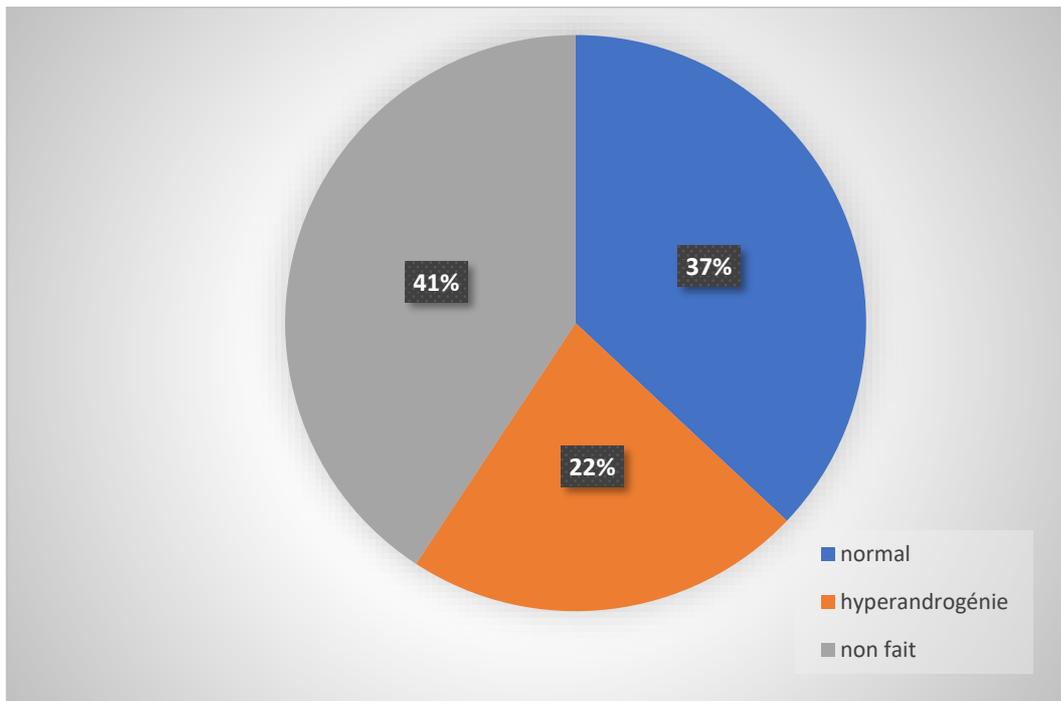


Graphique 13 : Répartition en fonction de la sévérité de l'hirsutisme.

6. Signes d'hyper androgénie biologique :

64 % soit 16 patientes avaient réalisé le bilan hormonal .

Il était normal chez 10 patientes soit 40% des cas , et perturbé en faveur d'une hyperandrogénie chez 6 patientes soit 24%.

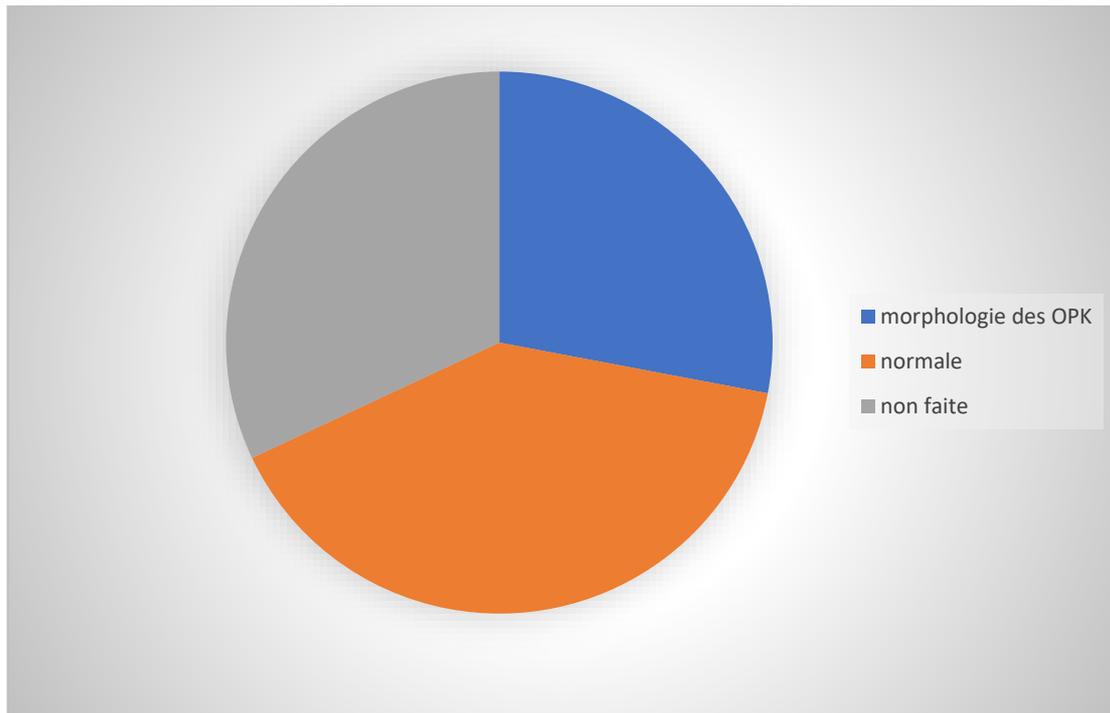


Graphique 13 : Répartition en fonction des signes d'hyperandrogénie biologique

7. Signes d'hyperandrogénie radiologique :

17 patientes soit 68% avaient réalisé une échographie pelvienne .

Une morphologie des OPK était objectivée chez 28 % des patientes soit 7.



Graphique 14 : Répartition en fonction des OPK à l'échographie

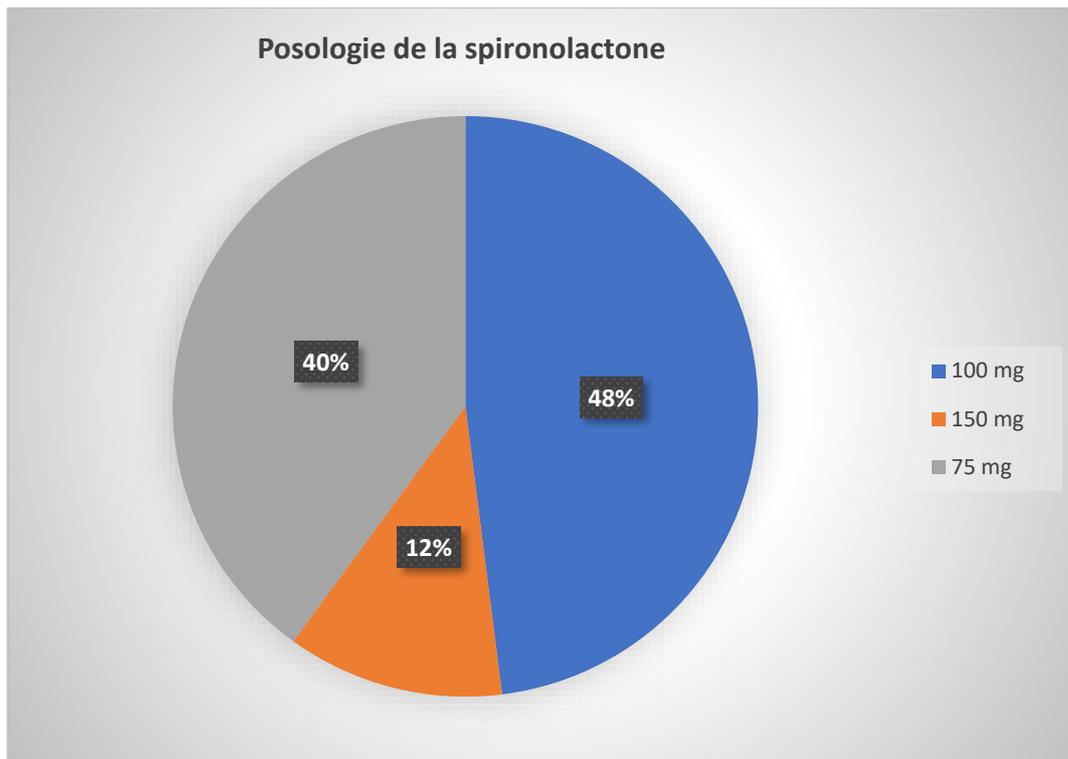
8. Traitement et évaluation :

Dans notre échantillon 12 patientes (soit 48%) ont reçu une dose initiale de spironolactone à raison de 100mg/j.

10 patientes (40%) ont été mises sous une dose de 75mg/j .

Tandis que 3 patientes (12%) ont reçu une dose de 150mg/j .

Toutes nos patientes avaient également reçu un traitement local.



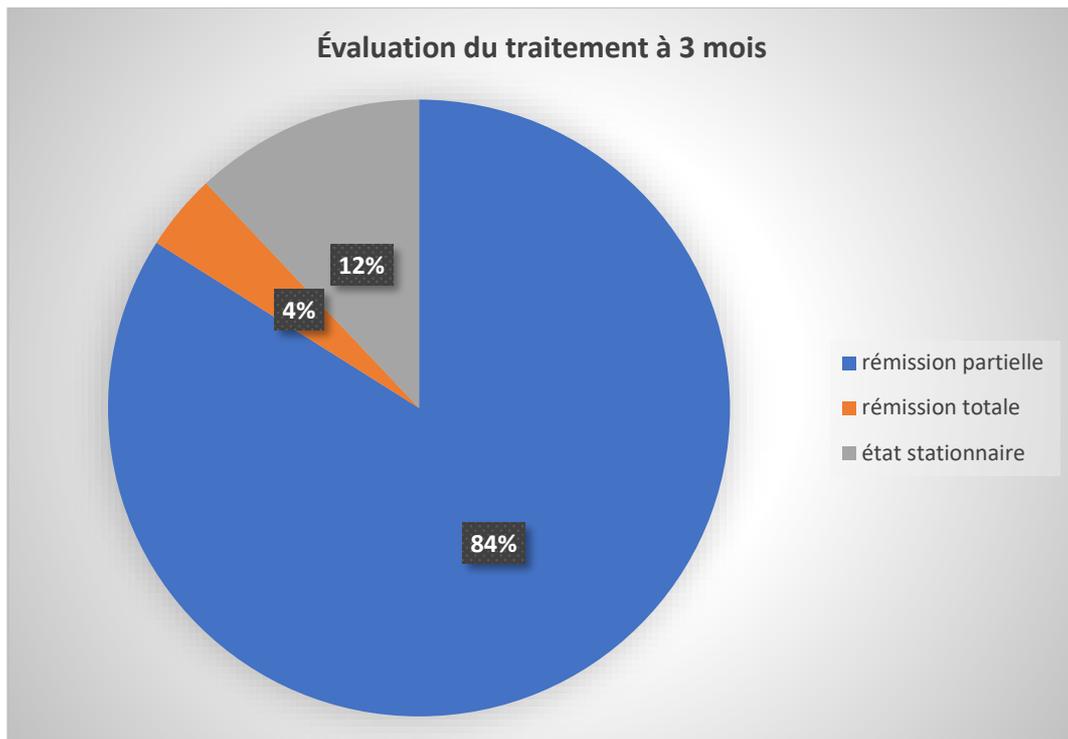
Graphique 15 : Répartition en fonction de la posologie de la spironolactone

▪ Évaluation à 3 mois :

Après une période de 3 mois, notre étude a constaté que 21 patientes (84%) avaient présenté une rémission partielle de l'acné, accompagnée d'une diminution significative de l'hyperséborrhée et d'une réduction du nombre de lésions inflammatoires chez ces patientes.

En outre, 3 patientes (12 %), sont restées stationnaires sans changement dans l'évolution de leurs lésions d'acné.

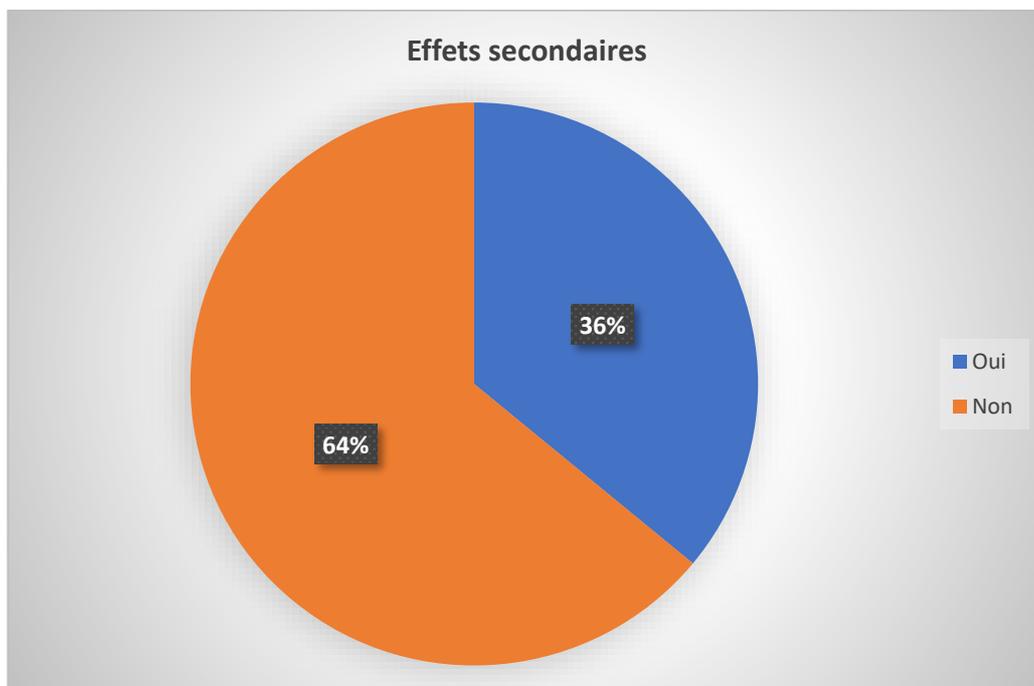
Cependant, une seule femme (4 %) a noté une amélioration complète de son acné, l'incitant à interrompre spontanément le traitement après 3 mois.



Graphique 16 : Évaluation de l'acné à 3 mois de traitement

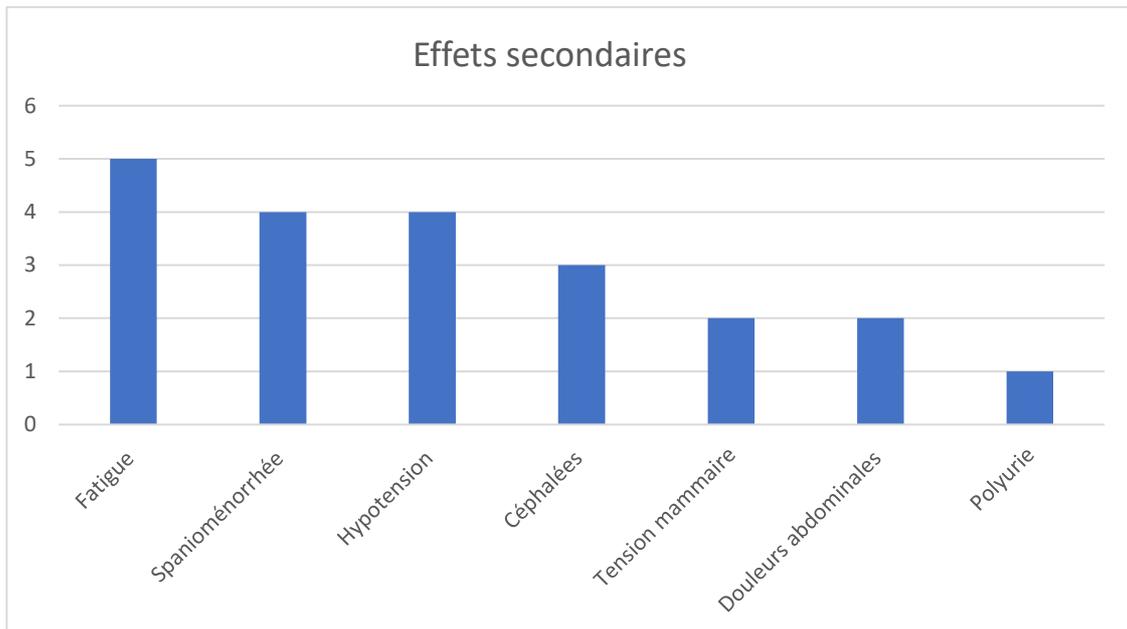
▪ Effets secondaires :

Parmi les 25 patientes ayant reçu de la spironolactone, 9 (36%) ont éprouvé des effets secondaires suite au traitement .



Graphique 17 : Répartition des patientes selon les effets secondaires

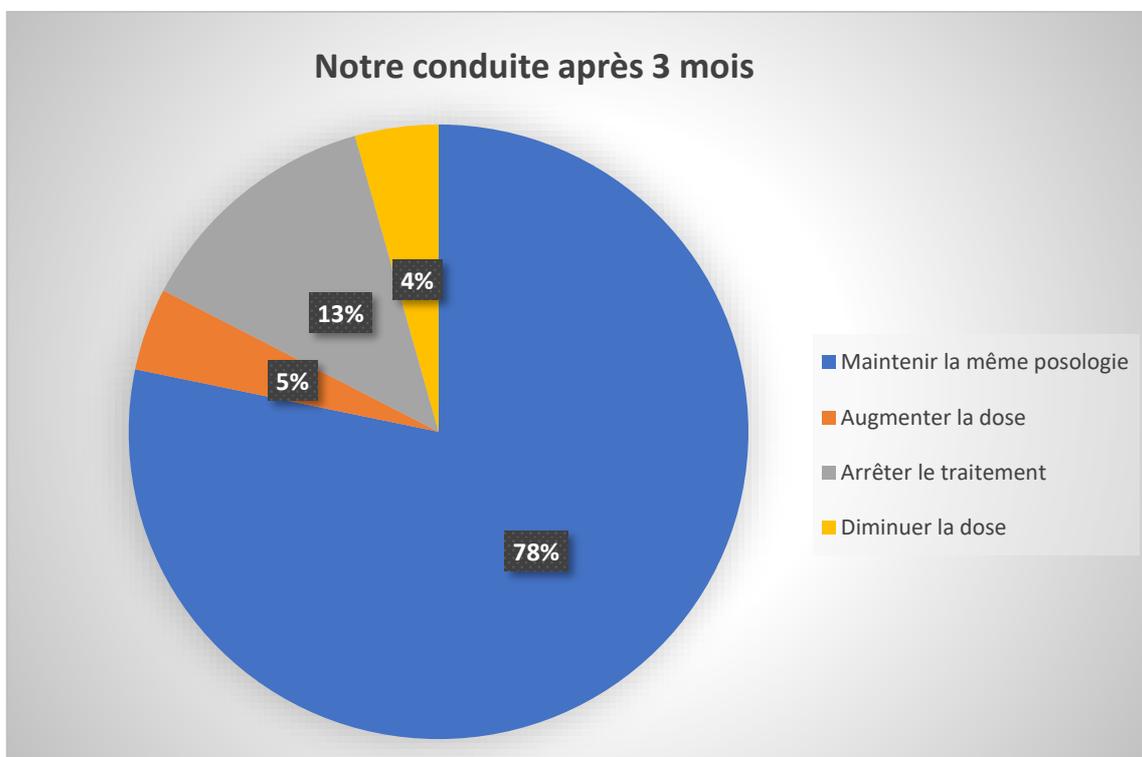
Les effets secondaires recensés étaient les suivants :



Graphique 18 : Répartition selon les effets secondaires

▪ Décision thérapeutique :

À la lumière de ces données , notre prise en charge était la suivante :



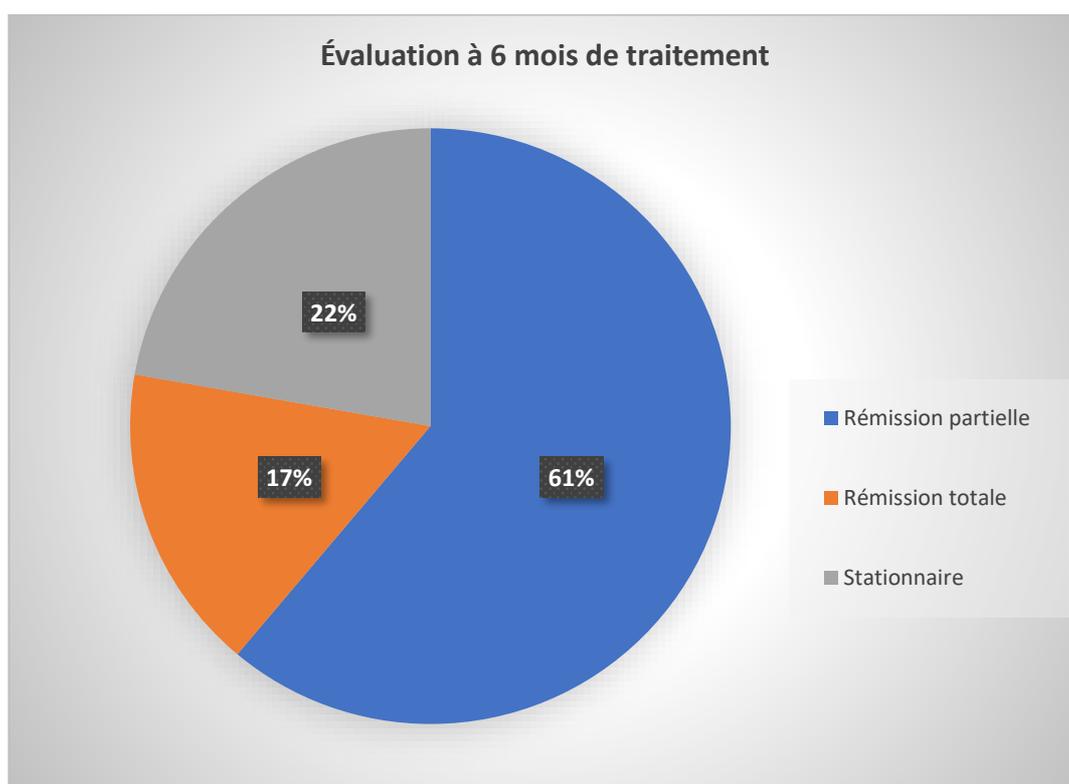
Graphique 19 : Conduite thérapeutique après 3 mois de spironolactone

▪ Évaluation à 6 mois :

Sur les 22 patientes (88%) prévues pour poursuivre le traitement pendant une période de 6 mois :

3 ont été perdues de vue et n'avaient pas terminé le traitement , tandis que 2 patientes sont toujours en cours de traitement et n'ont pas encore atteint les 6 mois requis pour l'évaluation.

Ainsi, à la période de 6 mois, seules 18 patientes ont été évaluées . Parmi celles-ci, une amélioration de l'hyperséborrhée et des lésions inflammatoires a été observée chez 11 patientes (61,11%), une disparition totale des lésions d'acné a été constatée chez 3 patientes (16,66%) dont , tandis que 4 patientes n'ont présenté aucune amélioration (22,22%) .

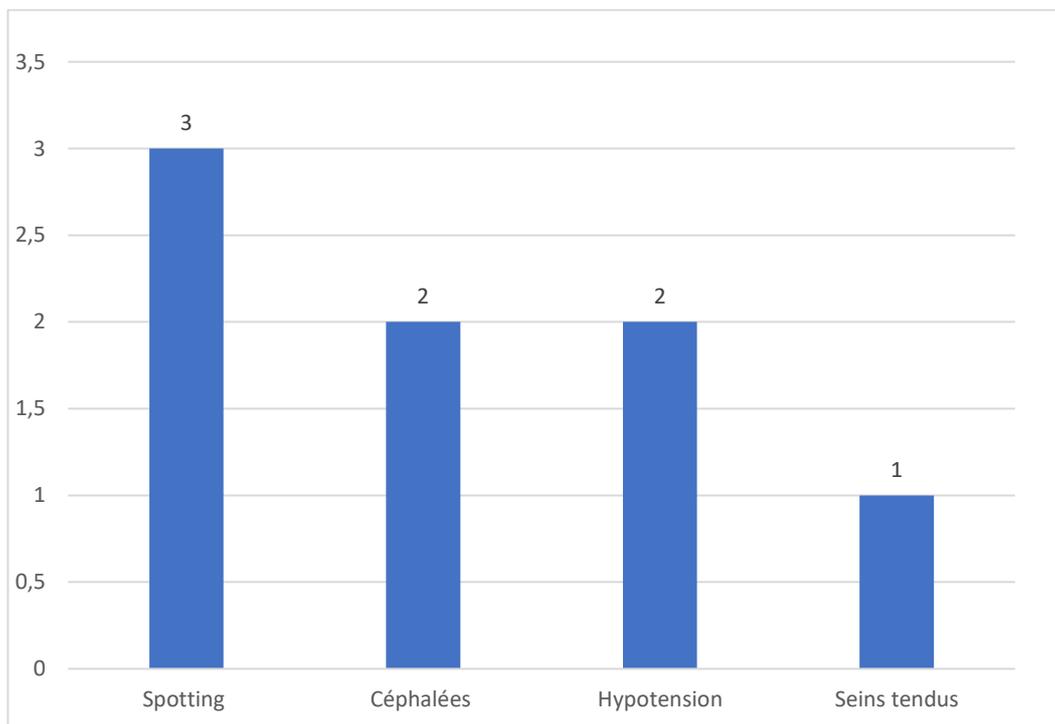


Graphique 20 : Évaluation de l'acné à 6 mois de traitement

▪ Effets secondaires :

Dans cette évaluation, nous avons identifié les effets secondaires suivants :

2 patientes ont rapporté des céphalées, des spotting ont été observés chez 3 autres patientes, une hypotension a été constatée chez 2 autres, et une patiente a signalé des seins tendus.



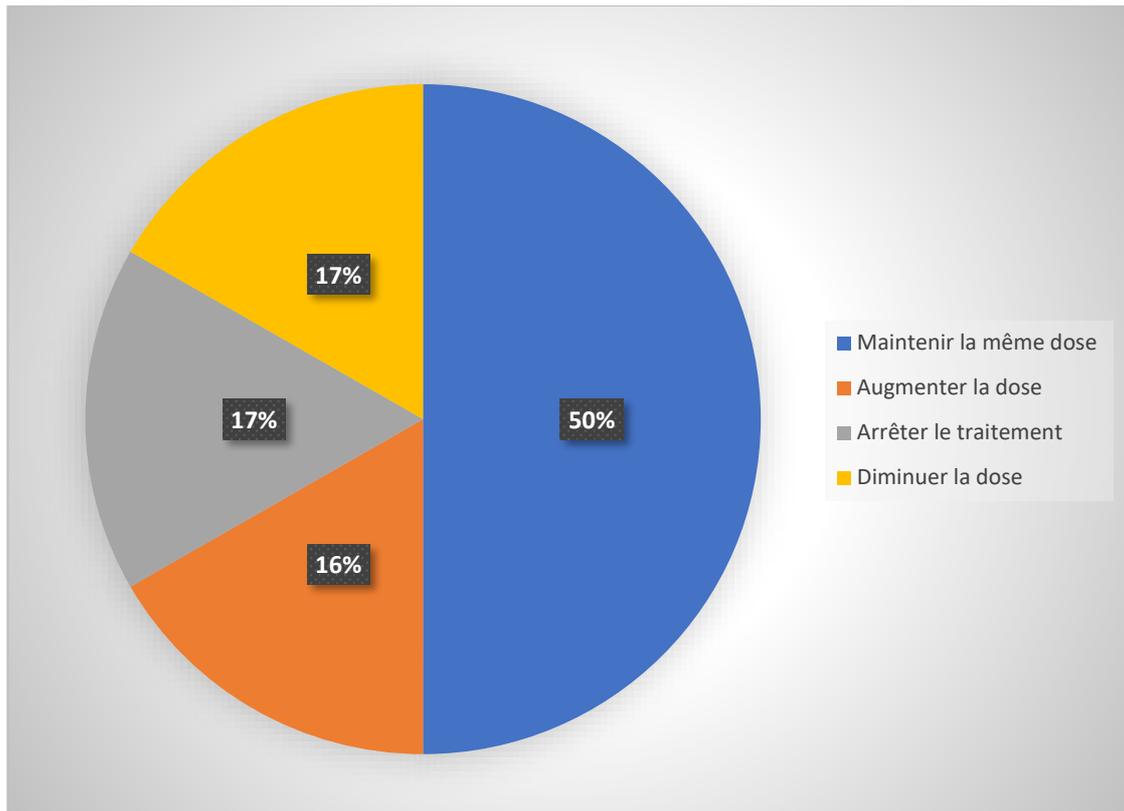
Graphique 21 : Répartition selon les effets secondaires

▪ Décision thérapeutique :

Nous avons maintenu la même dose chez 9 patientes (50%) , et nous l'avons augmentée chez 3 autres (16,66%) .

En raison des effets secondaires, nous avons décidé de diminuer la dose chez 3 patientes (16,66%).

Le traitement a été arrêté chez 3 patientes (16,66%) : une après une amélioration totale, une autre en raison du désir de grossesse et une patiente après échec de 6 mois de spironolactone .

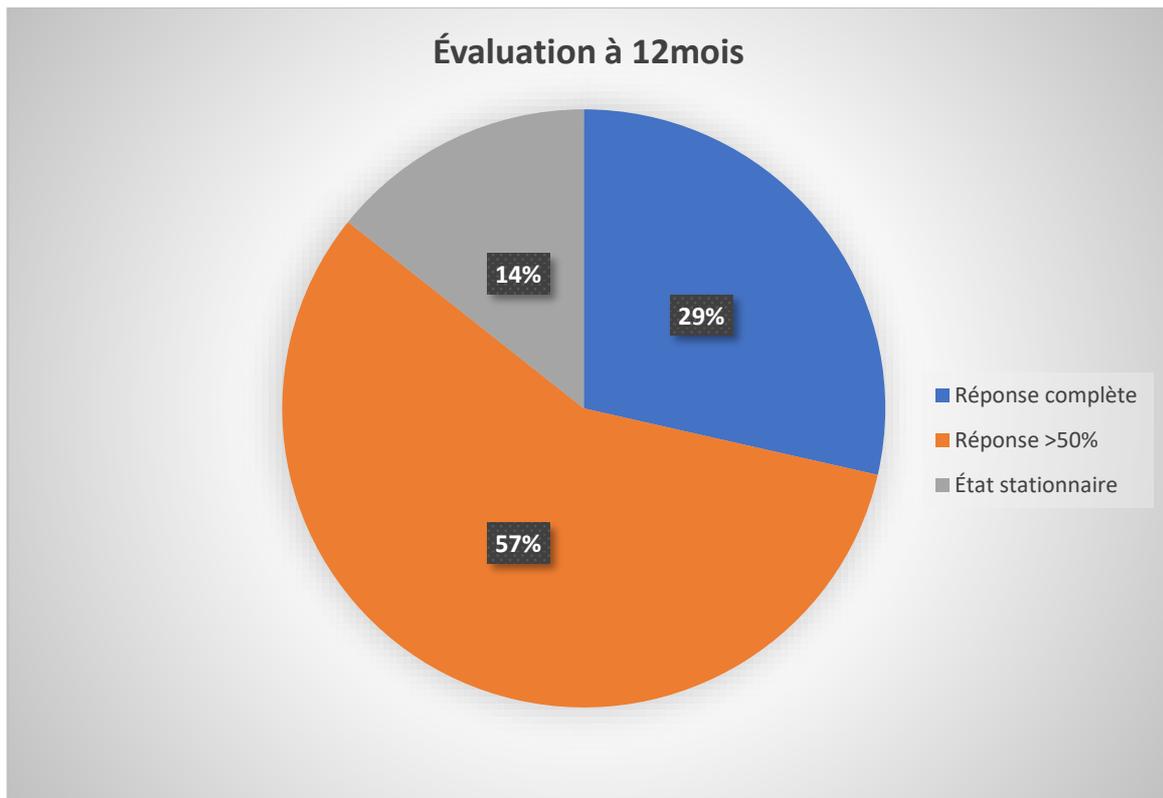


Graphique 22 : Conduite thérapeutique après 6 mois de spironolactone

▪ Évaluation à 12 mois :

Parmi les 15 patientes initialement prévues pour un traitement de 12 mois, une patiente n'a pas encore atteint cette durée pour une évaluation éventuelle, et 7 ont été perdues de vue.

Ainsi, sur les 7 patientes (28%) ayant poursuivi le traitement pendant 12 mois, 2 (28,57 %) ont présenté une réponse complète, justifiant le début de la diminution progressive du traitement. 4 patientes (57,14 %) ont observé une amélioration de plus de 50 % de leur acné, ce qui nous a conduit à maintenir la même dose chez 2 d'entre elles et à arrêter le traitement chez les 2 autres. Cependant, une patiente (14,28 %) n'a montré aucune amélioration après un an de traitement, ce qui a entraîné l'arrêt de la spironolactone pour cette dernière.



Graphique 23: répartition selon les résultats du traitement par spironolactone à 12 mois

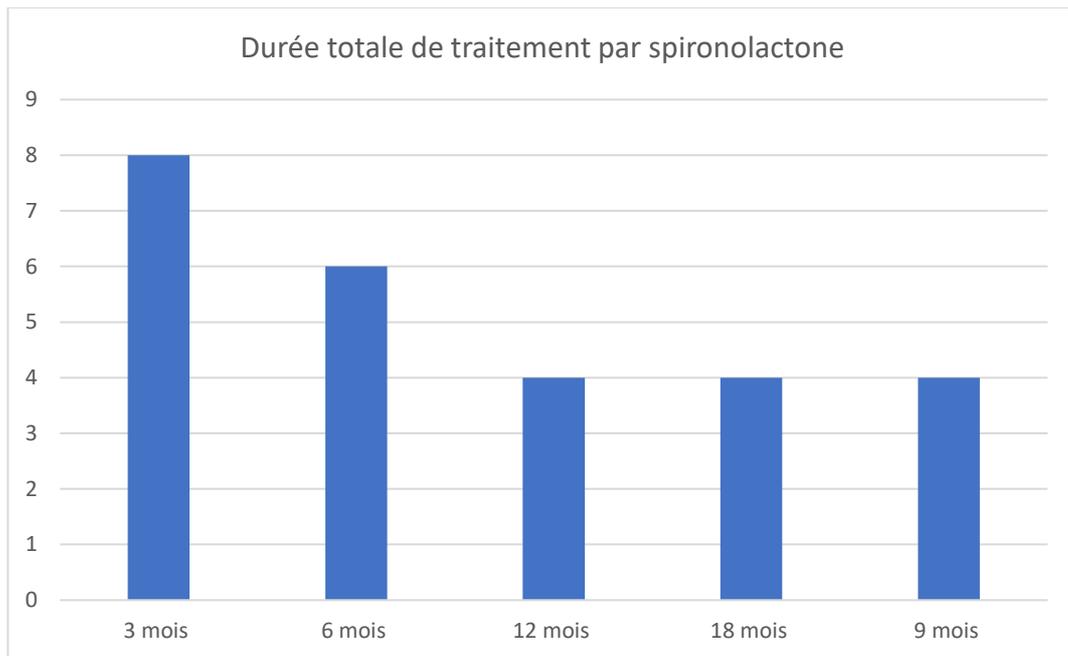
▪ Évaluation à 18 mois :

Seules 4 patientes (16%) ont complété 18 mois de traitement par la spironolactone et ont montré une réponse complète (RC) .

▪ Durée totale du traitement par spironolactone :

Dans notre série , la durée moyenne de traitement était 7,84 mois avec un maximum de 18 mois et un minimum de 3 mois.

À noter que 3 patientes n'ont toujours pas achevé leur traitement .



Graphique 24 : Répartition des patientes selon la durée de traitement par spironolactone

▪ Résultats de l'évaluation selon la durée du traitement :

Parmi les 25 patientes incluses dans l'étude :

	Nombre de patientes	Rémission partielle	Rémission complète	Absence de réponse
3 mois	25	84%	12%	4%
6 mois	18	61%	17%	22%
12 mois	7	57%	29%	14%
18 mois	4	–	100%	–

Tableau 4 : Résultats de l'évaluation clinique selon la durée du traitement

Nous présentons ci-dessous quelques photos pour illustrer nos résultats :



Figure 16 :A,B : acné mixte avec une localisation au niveau 1/3 inférieur du visage (avant début de la spironolactone) AFAST=3
C,D : 9 mois après traitement par spironolactone et diane AFAST=1

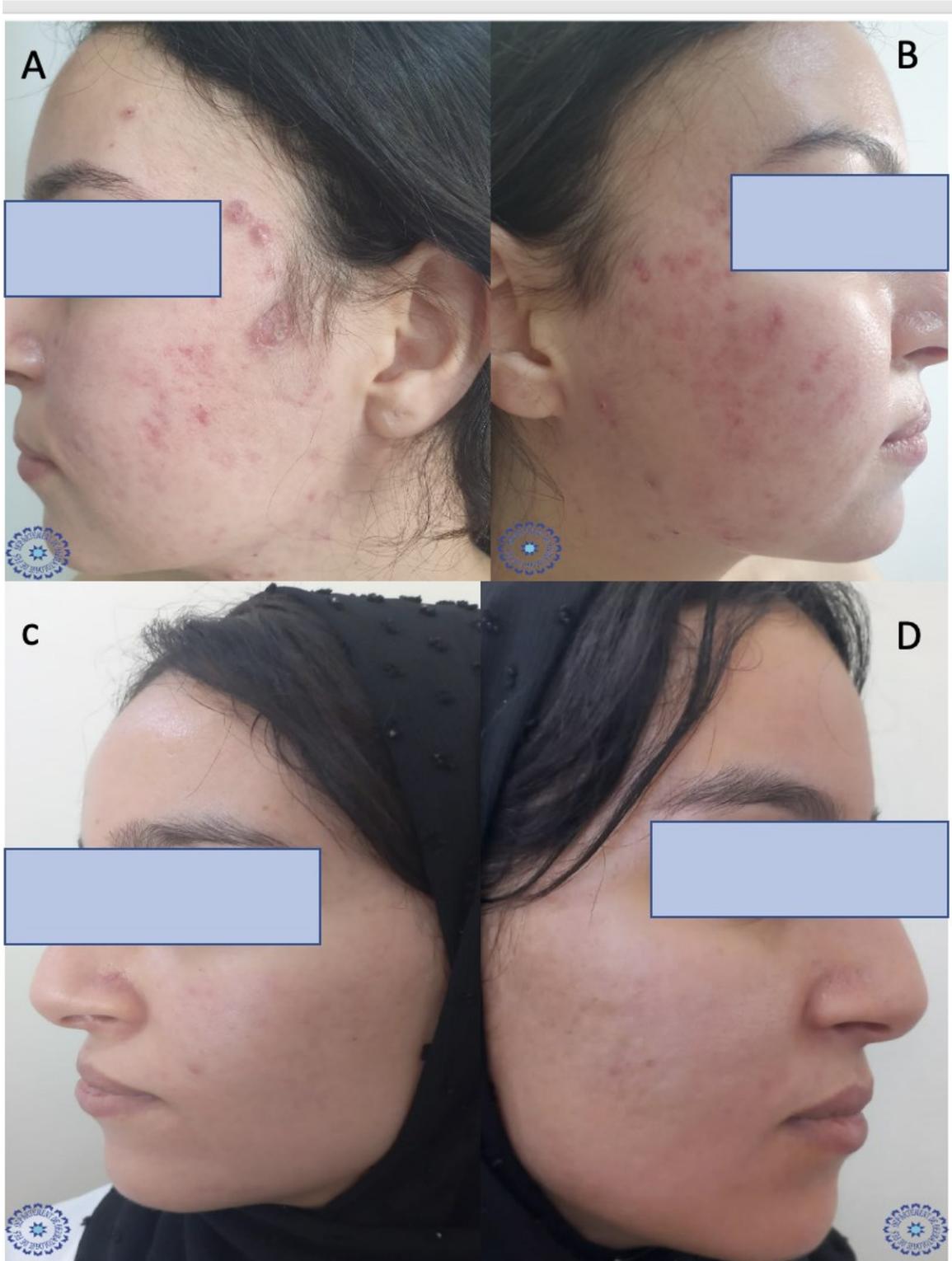


Figure 17 : A,B : lésions d'acné inflammatoire (avant début de la spironolactone) GIA= 3 ; C,D : disparition des lésions d'acné après 12 mois de traitement GIA=0



***Figure 18 : A,B :lésions d'acné mixte (avant début de spironolactone) GEA=3
C,D : disparition totale des lésions d'acné après 18 mois de spironolactone GEA=0***



Figure 19 : A,B :lésions d'acné mixte (avant début de spironolactone) GEA=4

C,D : amélioration complète de lésions d'acné après 3 mois de spironolactone GEA=0

DISCUSSION

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui touche entre 20 et 40 % des adultes, avec une fréquence plus élevée chez les femmes (57) , et entraîne des répercussions sociales et psychologiques non négligeables.

Chez la femme, le traitement dépasse l'utilisation de simples topiques contenant des rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle et/ou des antibiotiques locaux, ainsi que de l'isotrétinoïne pour les formes les plus sévères. Par conséquent , il est crucial d'évaluer d'autres facteurs, particulièrement le terrain hormonal, et de recommander des thérapies telles que les contraceptifs œstroprogestatifs ou les anti-androgènes comme la spironolactone.

Notre étude se concentre spécifiquement sur l'utilisation de la spironolactone, un anti-androgène bien connu, dans le traitement de l'acné. La spironolactone agit en bloquant les récepteurs des hormones androgènes, réduisant ainsi la production de sébum et aidant à contrôler les manifestations de l'acné chez les patientes présentant une sensibilité hormonale. Cette approche thérapeutique ciblée vise à améliorer les résultats cliniques au-delà des traitements conventionnels mentionnés précédemment.

1. L'âge des patientes :

Notre étude a abordé l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné chez une population de femmes acnéiques, dont l'âge moyen est de 27,24 ans, et des âges extrêmes allant de 20 à 33 ans.

Ces résultats sont en accord avec les études de la littérature qui ont évalué l'efficacité de la spironolactone chez les femmes, montrant des moyennes d'âges de 27.52 ans et 26 ans respectivement (58) (59). En agissant comme un anti-androgène, la spironolactone bloque les récepteurs de la 5-

alpha-réductase des glandes sébacées et inhibe la production de l'hormone lutéinisante (LH) au niveau de l'hypophyse. Elle est actuellement prescrite hors AMM pour l'acné des femmes adultes en raison de son effet limitant sur la production de sébum (58) (59).

D'autres études ont élargi l'utilisation de la spironolactone en démontrant son efficacité chez les adolescentes. En effet, une étude menée à la Mayo Clinic a démontré que la spironolactone constitue une alternative sûre à long terme aux antibiotiques systémiques chez ces patientes (60). De plus, Dhurat et al. ont administré la spironolactone à des adolescentes souffrant de poussées fréquentes d'acné nécessitant un traitement antibiotique à long terme (61).

2. Les caractéristiques de l'acné

L'analyse de nos données confirme les résultats des études précédemment publiées dans la littérature. Nous avons observé que les lésions d'acné prédominaient au niveau du tiers inférieur du visage (64%). Ceci est expliqué par l'âge adulte de nos patientes. En effet, cette localisation est très fréquente chez la femme adulte, témoignant d'une perturbation hormonale.

De plus, une majorité significative de nos patientes ont signalé une aggravation de l'acné en corrélation avec leurs menstruations, atteignant 64%. En ce qui concerne la sévérité des lésions, nous avons constaté que 92% des cas présentaient des lésions d'acné modérées de grade 3.

Ces résultats convergent avec ceux d'une cohorte précédente où, de manière similaire, 85,8 % des patientes présentaient de l'acné au niveau mandibulaire, 46,6 % signalaient une aggravation avec leur cycle menstruel, et

les lésions d'acné étaient principalement classées en grade 3 (74,9% des cas) (62) .

De même, l'étude de Roberts et al. souligne que les patientes répondant au traitement par spironolactone étaient plus susceptibles d'avoir une acné mandibulaire avec une composante cyclique de l'acné et une moyenne de sévérité modérée (grade 3) (60) .

3. Les indications de la spironolactone :

Actuellement, la spironolactone est recommandée pour les femmes présentant des signes cliniques d'hyperandrogénie, des symptômes associés au syndrome prémenstruel, pour celles résistantes aux traitements standards tels que les thérapies topiques, les antibiotiques systémiques ou l'isotrétinoïne, ou pour celles ne pouvant pas prendre de l'isotrétinoïne ou cyclines par voie orale (63)(64).

Notre étude a suivi ces recommandations de la littérature en incluant des patientes répondant à ces critères dans notre protocole de traitement.

Par ailleurs, un algorithme a été élaboré récemment, résumant les principales lignes directrices de première intention du traitement de l'acné chez la femme adulte en fonction des taux d'androgènes (65):

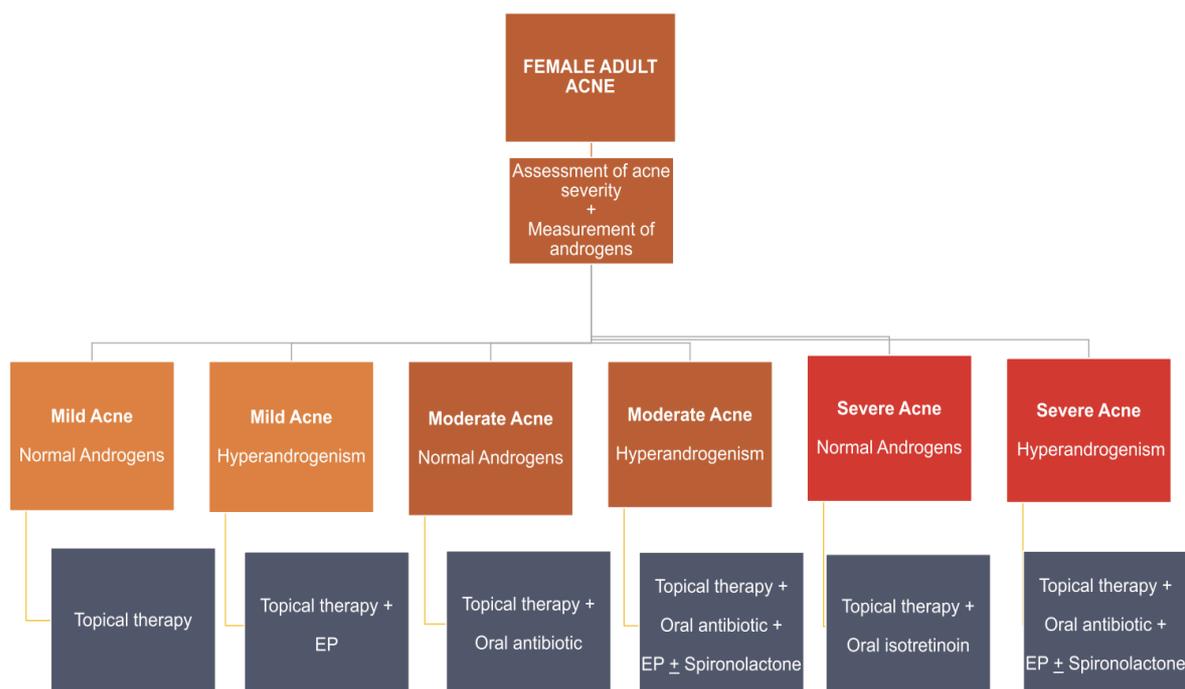


Figure 21 : Algorithme de traitement de première intention de l'acné de la femme adulte en fonction des taux sanguins d'androgènes (65). (EP = estroprogestatifs combinés oraux.).

4. La posologie

La posologie de la spironolactone pour traiter l'acné varie en fonction des besoins individuels des patientes et de la gravité de leur lésions . Elle peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient, comme recommandé par les études. En général, les doses de spironolactone pour le traitement de l'acné se situent entre 50 et 150 mg par jour, ajustées en fonction de l'indice de masse corporelle (66) . Des études ont montré que des doses modérées de spironolactone, comprises dans cette fourchette, sont bien tolérées et efficaces. Il est important de noter que la spironolactone est souvent utilisée en combinaison avec des traitements locaux pour l'acné, car son effet peut prendre plusieurs mois pour se manifester pleinement (62) .

Dans notre série , la dose la plus efficace était en général 100mg/j . Cette approche est soutenue par plusieurs autres études qui confirment l'efficacité de l'initiation à une dose de 100 mg/jour de spironolactone (62). Par conséquent, il peut être optimal de commencer par une dose totale initiale de 100 à 150 mg/jour, en ajustant la dose ultérieurement en cas d'effets indésirables ou une fois que l'acné est contrôlée. La posologie recommandée peut varier en fonction des besoins individuels du patient et de sa réponse au traitement, avec une recommandation initiale de commencer à 50 mg et d'ajuster jusqu'à 100 à 150 mg en fonction de la réponse . La dose peut également être ajustée en fonction du poids du patient, avec une dose initiale réduite à 25 mg si nécessaire, et une possibilité d'augmenter jusqu'à 200 mg (66).

Une revue rétrospective a révélé que le manque d'augmentation de la dose était l'une des principales raisons de la non-adhérence chez les patientes qui n'ont pas répondu au traitement . Ainsi , commencer à une dose de 100 mg/jour ou plus et réduire la dose en cas d'effets indésirables peut être une approche plus efficace que de commencer à une dose plus faible de 25 à 50 mg/jour et d'avoir ensuite à augmenter la dose (66). De plus, Basu et al. ont montré que parmi une population de patientes atteints de SOPK et d'acné, des doses même supérieures à 100 mg/jour étaient souvent nécessaires pour obtenir une amélioration de l'acné (67) .

5. L'efficacité de la spironolactone

Notre étude a démontré que le taux de réponse à la spironolactone variait selon la durée du traitement et d'une patiente à une autre. Certaines ont montré une réponse complète dès le 3 mois, tandis que d'autres ont

nécessité jusqu'à 18 mois du traitement. De plus, notre série a montré une augmentation progressive du taux de réponse complète au fil du temps : de 12 % à 3 mois, à 17 % après 6 mois, 29 % après 12 mois, et finalement 100 % à 18 mois (4 patientes ont poursuivi le traitement à 18 mois).

Ces résultats confirment que la réponse de l'acné à la spironolactone peut ne pas être optimale après seulement 3 mois de traitement, comme le suggère la littérature (63). Un essai rétrospectif rapporté par Burcke et Cunliffe (68) a montré une réduction moyenne de l'acné qui était optimale au sixième mois. Ainsi, la durée du suivi du traitement joue un rôle crucial dans l'évaluation des résultats et devrait être prise en compte lors de l'interprétation des données.

Dans une autre étude, Roberts et al. ont inclus 395 patientes et ont rapporté des taux de RC de 66,1 % et des taux de RP de 19,0 %, avec un taux de non-réponse (8,6 %) plus faible comparé à notre étude. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que certaines patientes n'ont pas poursuivi le traitement ou ont été perdues de vue (62).

En outre, les études qui prouvent l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné comparent souvent cette molécule aux antibiotiques. Une étude publiée dans The BMJ a montré qu'elle était plus efficace que le placebo, avec des améliorations significatives de l'acné chez les femmes traitées. À la semaine 24, 82 % des patientes sous spironolactone ont montré une amélioration par rapport à 63 % sous placebo (66). De même, une étude présentée dans Trials a souligné que plusieurs essais randomisés ont montré l'efficacité de la spironolactone, avec des résultats positifs sur les lésions d'acné (69). Ces recherches mettent en lumière l'efficacité de la spironolactone

par rapport aux antibiotiques dans le traitement de l'acné chez les femmes, offrant une alternative prometteuse.

De même, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) exprime des préoccupations concernant l'utilisation excessive d'antibiotiques (70). Si les résultats sont concluants, elle offrira aux médecins la possibilité de prescrire la spironolactone en remplacement des antibiotiques, contribuant ainsi à réduire l'émergence de la résistance aux antibiotiques.

Enfin, le potentiel de la spironolactone en tant qu'alternative à l'isotrétinoïne chez les femmes revêt une importance particulière pour deux raisons : d'une part, le traitement par isotrétinoïne est associé à un régime de contraception strict, souvent difficile à suivre pour les patientes ; d'autre part, l'hyperandrogénie périphérique, fréquemment rencontrée chez les femmes, répond de manière insuffisante à l'isotrétinoïne, entraînant souvent des rechutes fréquentes.

6. Les effets secondaires

Comme nous l'avons relevé dans nos résultats, les effets secondaires observés chez nos patientes correspondaient à ceux rapportés dans une étude antérieure portant sur des patientes recevant de la spironolactone pour le traitement de l'acné (71). Les effets secondaires les plus courants étaient les effets diurétiques, les irrégularités menstruelles, et la sensibilité mammaire. D'autres effets secondaires moins fréquents incluent des vertiges, des maux de tête, des nausées et une augmentation de la taille des seins (71). Des effets secondaires graves, tels que l'hyperkaliémie et un risque accru de cancer, ne sont pas suffisamment étayés par les preuves (72).

Cependant, un décès soudain lié à l'hyperkaliémie peut survenir lorsque la spironolactone est prise avec certains médicaments (73). En particulier, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, un antibiotique épargnant le potassium parfois utilisé pour traiter l'acné vulgaire, a été établi comme cause d'hyperkaliémie sévère lorsqu'il est associé à la spironolactone . Par conséquent, le suivi régulier de la kaliémie doit être réservé aux patientes présentant des comorbidités médicales ou prenant des médicaments pouvant altérer la gestion rénale du potassium.

Une considération importante est que les effets secondaires de la spironolactone sont dose-dépendants (74) .

Dans notre étude, nous avons également pris conscience des effets tératogènes potentiels de la spironolactone. Par conséquent, nous avons informé et sensibilisé les patientes sur ce risque avant de débiter le traitement. De plus, nous l'avons interrompu dès que la patiente exprimait le désir de grossesse. Cette approche visait à minimiser les risques potentiels pour le fœtus tout en offrant un traitement efficace contre l'acné.

Il est important de noter que bien que la spironolactone soit approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement de l'œdème chez les femmes enceintes, elle reste classée dans la catégorie de grossesse C, ce qui signifie qu'il existe un risque théorique pour le fœtus (75).

Dans une revue systématique des cas d'animaux mâles et d'humains exposés à la spironolactone in utero, il a été constaté que la féminisation des mâles exposés chez les animaux était observée lorsque la spironolactone était administrée à des doses élevées (200 mg par jour), et à des doses inférieures à 100 mg.

Dans les études d'humains traités avec de la spironolactone pour une maladie rénale, il n'y avait pas de preuve de féminisation de la progéniture à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour (75). Dans l'ensemble, les effets de la spironolactone observés chez les modèles animaux et humains suggèrent que la spironolactone à faible dose peut être une option sûre chez les femmes en âge de procréer, surtout chez celles qui utilisent des contraceptifs oraux ou qui ne sont pas sexuellement actives.

LIMITES DE L'ETUDE

Les limitations de cette étude comprennent :

- La taille de l'échantillon
- L'abandon du traitement à cause de son délai d'action lent .
- Les effets indésirables potentiels pouvant limiter l'utilisation de la spironolactone, nécessitant une discussion approfondie avec les patientes avant le traitement.

Il est également essentiel de respecter une durée appropriée de traitement pour obtenir des résultats optimaux.

CONCLUSION

La spironolactone a émergé comme un traitement prometteur pour l'acné, en particulier chez les femmes présentant une acné hormonale résistante aux thérapies conventionnelles.

À travers cette étude, nous avons évalué son efficacité clinique et sa tolérance chez les femmes atteintes d'acné modérée à sévère .

Une grande majorité des patientes incluses dans notre étude ont manifesté une réponse favorable au traitement, se traduisant par une amélioration notable de leur acné. Ces dernières avaient déjà reçu des traitements systémiques sans amélioration, ce qui a nécessité le recours à la spironolactone. Cela renforce la place de cette molécule dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'acné chez la femme adulte.

De plus, les effets secondaires associés à la spironolactone ont été généralement bien tolérés par nos patientes.

Il est toutefois crucial de souligner l'importance de fournir une information exhaustive aux patientes avant le début du traitement. Les renseigner sur le mécanisme d'action de la spironolactone, sur son efficacité qui peut ne se manifester qu'à partir de trois mois, ainsi que sur les effets secondaires peut contribuer à une meilleure observance .

ANNEXE

Fiche d'exploitation Place de la spironolactone dans le traitement de l'acné :

- Nom et prénom :
- IP:
- Numéro de téléphone:
- Age:
- Profession :
 - Étudiant
 - Actif
 - Sans profession
 - Femme au foyer
- Age des ménarches :
- Age de début de l'acné :
- Cycle menstruel :
 - Régulier
 - Irrégulier
 - Aménorrhée
- Notion d'aggravation par les menstruations : Oui Non
- Antécédents familiaux d'acné : Oui Non
- Antécédents médicaux :
 - Cardiovasculaire
 - Rénale
 - Dyslipidémie
 - Diabète
- Traitements locaux antérieurs reçus :
 - Rétinoïdes (adapalène , trétinoïne)
 - Antibiotiques
 - Adapalène + peroxyde de benzoyle
- Traitement systémique antérieur reçu :
 - Cyclines
 - Isotrétinoïne
 - Contraception
 - Si oui : laquelle ?
- Examen clinique :
 - Phototype : I II III IV V
 - Type d'acné :
 - Inflammatoire
 - Rétentionnelle

Place de la spironolactone dans le traitement de l'acné

- Mixte
- Conglobata
- Topographie :
 - Tiers inférieur du visage
 - Tout le visage
 - Cou
 - Poitrine
 - Dos
- Stade de sévérité de l'acné GEA : 1 2 3 4 5

Global Acne Evaluation (GEA)

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

- Stade de sévérité de l'acné sous mandibulaire AFAST : 0 1 2 3

Score 2: Assess the severity of acne in the submandibular zone

- 0 No lesions - Erythema and postinflammatory hyperpigmentation
- 1 Rare papules, pustules and/or comedones
- 2 Few papules, pustules and/or comedones - Less than 25% of the affected area - A nodule/cyst may be present
- 3 Numerous papules, pustules and/or comedones and at least 25% of the affected area - Two or more nodules/cysts

- Hirsutisme: Oui Non
- Si oui, stade (selon ferryman et gallwey) : léger modéré sévère
- Bilan hormonal : normal perturbé non fait
- Echographie pelvienne :

normale

non faite

OPK (> 20 follicules infracentimétriques par ovaire ou un volume ovarien >10 mL)

Traitement :

- Posologie de spironolactone proposée : 50 mg 75mg 100mg
- Evaluation à 3 mois :
 - Rémission partielle
 - Rémission complète
 - Etat stationnaire
- Effets secondaires : oui non
- Si oui , lesquels :
 - Tension mammaire
 - Cycle irrégulier
 - Hypotension artérielle
 - Fatigue
 - Céphalées
 - Polyurie
 - Nausées , vertiges
 - Etourdissemens
- Décision thérapeutique à 3 mois : maintenir la même dose
 - augmenter la dose
 - diminuer la dose
 - arrêter le traitement
- Evaluation à 6 mois :
 - Remission partielle
 - Remission complète
 - Etat stationnaire
- Effets secondaires : oui non
- Si oui , lesquels :
 - Tension mammaire
 - Cycle irrégulier
 - Hypotension artérielle
 - Fatigue
 - Céphalées
 - Polyurie
 - Nausées , vertiges
 - Etourdissemens

Place de la spironolactone dans le traitement de l'acné

- Décision thérapeutique à 6 mois : maintenir la même dose
 - augmenter la dose
 - diminuer la dose
 - arrêter le traitement

- Evaluation à 12 mois :
 - Remission partielle
 - Remission complete
 - Etat stationnaire
- Effets secondaires : oui non
- Si oui , lesquels :
 - Tension mammaire
 - Cycle irrégulier
 - Hypotension artérielle
 - Fatigue
 - Céphalées
 - Polyurie
 - Nausées , vertiges
 - Etourdissemens

- Décision thérapeutique à 12 mois : maintenir la même dose
 - augmenter la dose
 - diminuer la dose
 - arrêter le traitement

- Evaluation à 18 mois :
 - Rémission partielle
 - Rémission complete
 - Etat stationnaire
- Effets secondaires : oui non
- Si oui , lesquels :
 - Tension mammaire
 - Cycle irrégulier
 - Hypotension artérielle
 - Fatigue
 - Céphalées
 - Polyurie
 - Nausées , vertiges
 - Etourdissemens

- Décision thérapeutique à 18 mois : maintenir la même dose
 - augmenter la dose
 - diminuer la dose
 - arrêter le traitement

- Durée totale de traitement :

RÉSUMÉ

La place de la spironolactone dans le traitement de l'acné

Introduction :

L'acné est une pathologie inflammatoire cutanée fréquente chez les adolescents, mais sa prévalence chez les femmes adultes est en nette augmentation en raison de plusieurs facteurs notamment les déséquilibres hormonaux . La spironolactone, agissant en tant qu'antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, s'est révélée être un traitement efficace pour l'acné, grâce à ses propriétés antiandrogéniques.

Objectif :

Évaluer l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné .
Et déterminer sa place dans les stratégies thérapeutiques de l'acné chez la femme.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive, s'étalant sur une période de 3 ans, menée au service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès, incluant les femmes (≥ 20 ans) présentant une acné inflammatoire modérée à sévère , traitées par spironolactone en présence de signes d'hyperandrogénie périphérique, ou en cas d'échec ou de contre-indication au traitement hormonal ou aux isotrétinoïnes .

La sévérité de l'acné était évaluée par le grade Global Acne Evaluation (GEA) et le score d'évaluation de la gravité de l'acné mandibulaire exclusive .

L'évaluation clinique du traitement était appréciée à 3 mois , 6 mois , 12 mois et 18 mois.

Résultats :

25 patientes étaient colligées, avec une moyenne d'âge de 27,24 ans. L'âge moyen des ménarches était de 12,92 ans. L'âge de début de l'acné variait entre 12 ans et 30 ans. L'antécédent familial d'acné était retrouvé chez 56,52% des cas.

71,4% des patientes avaient un phototype III . 72% avaient une acné mixte et 28% une acné inflammatoire . Concernant la sévérité des lésions , le grade III était le plus fréquent avec un pourcentage de 92 % .

En ce qui concerne le terrain d'hyperandrogénie, 24 % des patientes avaient un cycle menstruel irrégulier, 64% rapportaient une aggravation des lésions avec les menstruations. 36% des patientes avaient un hirsutisme, de sévérité légère dans 77,77% des cas. Le bilan biologique hormonal était perturbé chez 24 % des patientes et l'exploration échographique révélait une morphologie d'ovaires polykystiques chez 28% des patientes.

Toutes nos patientes avaient déjà bénéficié d'un traitement topique. 40% avaient déjà été traitées par des cyclines seules, 20 % avaient reçu de l'isotrétinoïne en monothérapie, 12 % avaient suivi un traitement combiné de cyclines et d'acétate de cyprotérone, 8 % avaient été traitées avec éthinyloestradiol et acétate de cyprotérone, 8 % avaient reçu une combinaison de cyclines et d'isotrétinoïne, et 4 % avaient été traitées avec une association d'isotrétinoïne et d'acétate de cyprotérone.

Un traitement local associé à la spironolactone était proposé chez toutes nos patientes, avec une posologie allant de 75mg à 100 mg .La durée moyenne

de traitement était 7,84 mois avec un maximum de 18 mois et un minimum de 3 mois.

Parmi les 25 patientes incluses dans l'étude, 12% % avaient obtenu une rémission complète à 3 mois , 17% à 6 mois (18 patientes évaluées) , 29% à 12 mois (7 évaluées) et 100 % à 18 mois (4 évaluées) .

Par ailleurs , des rémissions partielles avaient été obtenues à 84%, 61% et 57% respectivement à 3 ,6 et 12 mois .

Les effets secondaires recensés étaient principalement une hypotension artérielle, une tension mammaire , des céphalées, un vertige , une polyurie et une irrégularité menstruelle ne nécessitant pas l'arrêt de traitement.

Discussion :

Notre étude a étudié l'efficacité de la spironolactone dans le traitement de l'acné chez les femmes, dont l'âge moyen était de 27,24 ans, en accord avec les données de la littérature. En effet , la spironolactone est recommandée pour les femmes présentant des signes cliniques d'hyperandrogénie, des symptômes prémenstruels, ou celles montrant une résistance aux traitements conventionnels tels que les topiques, les antibiotiques systémiques, les oestroprogestatifs ou l'isotrétinoïne .

Son efficacité repose sur son action d'anti-androgène, inhibant la production de sébum en bloquant les récepteurs de la 5-alpha-réductase et en régulant la production d'hormones.

La posologie de la spironolactone varie généralement de 50 à 150 mg par jour, ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Les études ont confirmé que des doses modérées sont efficaces et

bien tolérées. L'ajustement précis de la posologie est crucial pour maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires.

Dans notre étude, la spironolactone a prouvé son efficacité avec une réponse clinique satisfaisante dès le 3^{ème} mois de traitement . Ceci rejoint les données de la littérature où l'efficacité de la spironolactone était maximale entre 4 à 6 mois . Compte rendu de son mode d'action dans l'acné, par son rôle sébotrophiant et antiandrogénique , l'effet apprécié chez nos patientes était à la fois une réduction de l'hyperséborhée et une amélioration des lésions inflammatoires .

Par ailleurs, comme rapportent les études, les effets indésirables étaient minimes ne nécessitant pas l'arrêt du traitement pour la majorité des patientes.

Conclusion :

A travers notre échantillon , nous avons constaté que la spironolactone est une alternative thérapeutique surtout chez les femmes présentant un profil hormonal, avec peu d'effets secondaires .

Sa place dans la stratégie thérapeutique pour l'acné de la femme adulte est ainsi confirmée.

RÉFÉRENCES

- [1] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945–73.
- [2] Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet* 2012;379:361–72.
- [3] Rogers GE. Hair follicle differentiation and regulation. *Int J Dev Biol* 2004; 48 : 163–70.
- [4] Dermatol Venereol A. Comprendre La Peau Éditorial Comprendre La Peau Histologie et Histophysiologie de La Peau et de Ses Annexes. Vol 132.; 2005. <http://www.histo-moleculaire.com>.
- [5] Clayton RW, Langan EA, Ansell DM, de Vos IJHM, Göbel K, Schneider MR, Picardo M, Lim X, van Steensel MAM, Paus R. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2020 Jun;95(3):592–624. doi: 10.1111/brv.12579. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970855.
- [6] Piérard–Franchimont C, Piérard GE, Embryologique R. Physiologie de La Sécrétion Sébacée Glande Sébacée.; 1999.
- [7] Diane Thiboutot. Regulation of Human Sebaceous Glands.; 2003. doi:10.1111/j.1523-1747.2004.t01-2-.x
- [8] Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15029. doi:10.1038/nrdp.2015.29
- [9] Christos C. Zouboulis. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol.* Published online 2009:77–80. doi:10.4161/derm.1.2.7804.

- [10] Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31:8–12. doi:10.1111/jdv.14374
- [11] Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GAD, Serra GB. *ELSEVIER Clinical ,and Hormonal Effects of Ethinylestradiol Combined with Gestodene and Desogestrel in Young Women with Acne Vulgaris*. Vol 3.; 1996.
- [12] Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research*. 2019;311(5):337–349. doi:10.1007/s00403-019-01908-x
- [13] Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37:3–15.
- [14] Dekkers OM, Thio BH, Romijn JA, Smit JW. Acne vulgaris: endocrine aspects [Acne vulgaris: endocrine aspects]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006 Jun 10;150(23):1281–5. Dutch. PMID: 16821451.
- [15] Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(2):524–528.
- [16] Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research*. 2019;311(5):337–349. doi:10.1007/s00403-019-01908-x
- [17] Zouboulis CC. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol*. 2020;29(9):840–859. doi:10.1111/exd.14172
- [18] Toyoda M, Morohashi M. *Pathogenesis of Acne*. Vol 34.; 2001.

- [19] Li X, He C, Chen Z, Zhou C, Gan Y, Jia Y. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(2):168–173. doi:10.1111/jocd.12345
- [20] Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):41–49. doi:10.4161/derm.3.1.13900
- [21] Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3):298–306. doi:10.4103/0378–6323.199581
- [22] Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, Inomata S, Denda M. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl d-aspartate-type glutamate receptors. *British Journal of Dermatology.* 2009;160(1):69–74. doi:10.1111/j.1365–2133.2008.08860.x
- [23] Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:18–24. doi:10.1007/s40257–020–00531–1
- [24] Bagatin E, Freitas THP De, Rivitti Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD Da. Adult female acne: A guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62–75. doi:10.1590/abd1806–4841.20198203
- [25] Branisteanu D, Toader M, Porumb E, et al. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med.* 2021;23(2). doi:10.3892/etm.2021.11074
- [26] Wang Y, Kao MS, Yu J, et al. A precision microbiome approach using sucrose for selective augmentation of *Staphylococcus epidermidis*

- fermentation against *Propionibacterium acnes*. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11). doi:10.3390/ijms17111870
- [27] Skabytska Y, Biedermann T. *Staphylococcus epidermidis* Sets Things Right Again. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(3):559–560. doi:10.1016/j.jid.2015.11.016
- [28] Tax G, Urbán E, Palotás Z, et al. Propionic acid produced by *Propionibacterium acnes* strains contributes to their pathogenicity. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):43–49. doi:10.2340/00015555-2154
- [29] Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dréno B. *Staphylococcus epidermidis*: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology*. 2019;235(4):287–294. doi:10.1159/000499858
- [30] Im M, Kim SY, Sohn KC, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-1-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(12):2700–2708. doi:10.1038/jid.2012.202
- [31] Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29(1):20–25. doi:10.5021/ad.2017.29.1.20
- [32] Azarchi S, Bienenfeld A, Io Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1509–21.
- [33] Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. [Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications]. *Hautarzt*. 2013;64:762–7.

- [34] Luderschmidt C, Bidlingmaier F, Plewig G. Inhibition of sebaceous gland activity by spironolactone in Syrian hamster. *J Invest Dermatol.* 1982 Mar;78(3):253–5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12506612. PMID: 7199067
- [35] Luthy IA, Begin DJ, Labrie F. Androgenic activity of synthetic progestins and spironolactone in androgen-sensitive mouse mammary carcinoma (Shionogi) cells in culture. *J Steroid Biochem.* 1988;31:845–52.
- [36] Wolverton S. *Comprehensive dermatologic drug therapy.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
- [37] Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: A hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:169–91
- [38] Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:538–49.
- [39] Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol.* 2015;151:941–4.
- [40] Mackenzie IS, Macdonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: Retrospective, matched cohort study. *BMJ.* 2012;345:e4447.
- [41] Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, Melbye M. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:870–5.

- [42] Khunger N, Mehrotra K. Menopausal Acne – Challenges And Solutions. *Int J Womens Health*. 2019 Oct 29;11:555–567. doi: 10.2147/IJWH.S174292. PMID: 31754313; PMCID: PMC6825478.
- [43] Callender VD, Alexis AF, Daniels SR et al. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7(7): 19–31.
- [44] Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dréno B. AFAST – Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):824–8.
- [45] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(2): 453–462.
- [46] Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS et al. Report of the consensus conference on acne classification, Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991; 24(3): 495–500.
- [47] Borgia F, Cannavo S, Guarneri F et al. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Dermato-Venereologica* 2004; 84(3): 201–204.
- [48] Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;20(2):167–76. doi: 10.1016/j.beem.2006.02.004. PMID: 16772149.
- [49] Slayden SM, Moran C, Sams Jr W Metal. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility* 2001; 75(5): 889–892.
- [50] Carmina E, Rosato F, Janni A et al. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical

- hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(1): 2-6.
- [51] Wendelin DS, Pope DN & Mallory SB. Hypertrichosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(2): 161-179 [quiz 180-1].
- [52] Trueb RM. Causes and management of hypertrichosis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2002; 3(9): 617-627.
- [53] Ferriman D & Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1961; 21: 1440-1447.
- [54] Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J et al. Patient perceive dimportance of negative effect sofan drogenetic alopecia in women. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 1999; 8(8): 1091-1095.
- [55] Dréno B, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:43-8.update: recommandations SFD Octobre 2015
- [56] Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dréno B. AFAST – Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:824-828
- [57] B Dréno B, Nguyen JM, Hainaut E, Machet L, Leccia MT, Beneton N, et al . Efficacy of Spironolactone Compared with Doxycycline in Moderate Acne in Adult Females: Results of the Multicentre, Controlled, Randomized, Double-blind Prospective and Parallel Female Acne Spironolactone vs doxyCycline Efficacy (FASCE) Study. *Acta Derm Venereol*. 2024 Feb 21;104:adv26002. doi: 10.2340/actadv.v104.26002.

- [58] Garg V, Choi JK, James WD, Barbieri JS. Long-term use of spironolactone for acne in women: A case series of 403 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2021 May;84(5):1348–1355. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.071. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33434594.
- [59] Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013; 168:474–85.
- [60] Roberts EE, Newsheer S, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM, Wetter DA. Use of spironolactone to treat acne in adolescent females. *Pediatr Dermatol.* 2020;00:1–5. <https://doi.org/10.1111/pde.14391>
- [61] Dhurat R, Shukla D, Lim RK, Wambier CG, Goren A. Spironolactone in adolescent acne vulgaris. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14680. doi: 10.1111/dth.14680. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33326148.,
- [62] Roberts EE, Newsheer S, Davis MDP, et al. Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007–2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:2106–2110.
- [63] Kim GK, Del Rosso JQ. Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris: Practical Considerations for the Clinician Based on Current Data and Clinical Experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(3):37-50.
- [64] Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:169–191
- [65] Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS

- Committee. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 6;6(3): bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003. Erratum in: *J Endocr Soc.* 2023 Jan 24;7(3): bvad006. PMID: 35155970; PMCID: PMC8826298.
- [66] Renz S, Chinnery F, Stuart B, Day L, Muller I, Soulsby I, Nuttall J, Thomas K, Thomas KS, Sach T, Stanton L, Ridd MJ, Francis N, Little P, Eminton Z, Griffiths G, Layton AM, Santer M. Spironolactone for adult female acne (SAFA): protocol for a double-blind, placebo-controlled, phase III randomised study of spironolactone as systemic therapy for acne in adult women. *BMJ Open.* 2021 Aug 26;11(8):e053876.
- [67] Basu P, Elman SA, Abudu B, et al. High-dose spironolactone for acne in patients with polycystic ovarian syndrome: a single institution retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.102>..
- [68] Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 1985;112:124-5.
- [69] Poinas A, Lemoigne M, Le Naour S, Nguyen JM, Schirr-Bonnans S, Riche VP, Vrignaud F, Machet L, Claudel JP, Leccia MT, Hainaut E, Beneton N, Dert C, Boisrobert A, Flet L, Chiffolleau A, Corvec S, Khammari A, Dréno B. FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials.* 2020 Jun 25;21(1):571. doi: 10.1186/s13063-020-04432-w. PMID: 32586344; PMCID: PMC7318446.
- [70] World Health Organization. Antimicrobial resistance – global report on surveillance. 2014. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/>

publications/AMR_report_Web_slide_set.pdf?ua=1. Accessed 20 Dec 2019.

- [71] Shaw JC, White LE. Long-term safety of spironolactone in acne: results of an 8 year follow-up study. *J Cut Med and Surg* 2002;12:541-545
- [72] Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne. *JAMA Dermatol* 2015;151(9):941-944.
doi:10.1001/jamadermatol.2015.34
- [73] Antoniou T, Hollands S, Macdonald E, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 2015; 187(4):E138-E143. doi: 10.1503/cmaj.140816
- [74] Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(3):498-502
- [75] Liszewski W, Boull C. Lack of evidence for feminization of males exposed to spironolactone in utero: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1147-1148.