

Quelle est la place de l'isotrétinoïne administrée par voie orale dans le traitement de l'acné vulgaire ?

Référence

Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009435.pub2

Analyse de

Emma Coussens, dermatoloog, Praktijk Dermatologie Maldegem

Question clinique

Chez les patients présentant une acné vulgaire, quelle est l'efficacité de l'isotrétinoïne administrée par voie orale et quelle est sa sécurité d'emploi, par comparaison avec les autres traitements locaux et systémiques ?

Contexte

L'acné vulgaire est une affection du follicule pilo-sébacé caractérisée par une présentation clinique polymorphe associant comédons (dont la présence est obligatoire pour le diagnostic), papules, pustules et parfois aussi nodules et kystes (1). La majorité des adolescents entre 15 et 17 ans en sont atteints. Chez 15 à 20%, il s'agit d'une forme d'acné modérément sévère à sévère (2). L'affection s'accompagne souvent d'une stigmatisation et de problèmes de santé mentale allant de la dépression à des idées suicidaires (3). L'isotrétinoïne est à ce jour le seul médicament qui cible tous les facteurs causaux de l'acné (exfoliation anormale des kératinocytes dans le canal folliculaire, augmentation de la production de sébum ; prolifération des bactéries *Propionibacterium acnes* ; réaction immunitaire et réaction inflammatoire) (4). Bien que ce profil d'action soit prometteur, on craint un large éventail d'effets indésirables cutanés et muqueux (tels que sécheresse cutanée, desquamation de la peau et des muqueuses, chéilite, chute de cheveux, phototoxicité, sécheresse oculaire, irritation oculaire, conjonctivite) ainsi qu'une augmentation des transaminases, des anomalies hépatiques, une pancréatite aiguë, une hypertriglycémie et des phénomènes psychiatriques (entre autres dépression et, rarement, tendances suicidaires, sans cause évidente) (5). L'isotrétinoïne est en outre fortement tératogène (5).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- le registre spécialisé du groupe Cochrane sur la peau, le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*, CENTRAL), MEDLINE via Ovid, Embase via Ovid, PsycINFO via Ovid, base de données LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Information database*, Littérature Latino-Américaine et des Caraïbes en sciences de la santé) ; jusque juillet 2017
- le registre ISRCTN, ClinicalTrials.gov, le registre des essais cliniques d'Australie et de Nouvelle-Zélande, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le registre des essais cliniques de l'UE
- listes de références des études trouvées
- actes des congrès sur la dermatologie
- firmes pharmaceutiques et experts
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées comparant l'isotrétinoïne administrée par voie orale, quels qu'en soient la dose, la durée de traitement et le suivi, avec une autre dose d'isotrétinoïne administrée par voie orale, un placebo, un autre traitement actif systémique ou topique ou une association d'isotrétinoïne administrée par voie orale avec un autre traitement actif systémique ou topique
- exclusion des études randomisées contrôlées avec randomisation par grappe ainsi que des études croisées
- 31 études randomisées contrôlées ont été incluses, dont 14 comparant l'isotrétinoïne administrée par voie orale et une dose ou une posologie différente et 3 comparant l'isotrétinoïne administrée par voie orale à un antibiotique (minocycline, tétracycline, doxycycline) en association avec un traitement topique (acide azélaïque, adapalène, adapalène/péroxyde de benzoyle) ; la durée moyenne des études était de 23 mois (variant de 17 à 40 mois) (connue seulement pour 4 études randomisées contrôlées).

Population étudiée

- 3836 patients (16 à 925 par étude) ayant entre 12 et 55 ans, deux fois plus de patients de sexe masculin que de patientes, présentant une acné vulgaire modérée à (le plus souvent) sévère, diagnostiquée par un médecin ; la durée moyenne de la maladie était de 3 à 12,9 ans (connue seulement dans 9 études) ; la plupart des études ont été menées dans des polycliniques de dermatologie.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - diminution de la gravité de l'acné, mesurée par une réduction du nombre total de lésions inflammatoires chez les patients traités pendant au moins 16 semaines
 - fréquence des effets indésirables graves (fatals, engageant le pronostic vital, causant des dommages permanents ou nécessitant une hospitalisation)
- critères de jugement secondaires :
 - diminution de la gravité de l'acné, estimée par le patient ou par le médecin
 - modification de la qualité de vie évaluée à l'aide d'un instrument validé
 - fréquence des effets indésirables moins graves
 - sorties d'étude sur le court terme (dans les 48 semaines après la randomisation) et sur le long terme (plus de 48 semaines après la randomisation)
- méta-analyse suivant le **modèle à effets aléatoires**.

Résultats

- isotrétinoïne administrée par voie orale versus antibiotiques oraux en association avec des médicaments topiques :
 - critères de jugement primaires sur le court terme (après 20 à 24 semaines de traitement) :
 - pas de différence quant à la réduction du nombre total de lésions inflammatoires (GRADE très faible)
 - pas de différence de survenue d'un effet indésirable grave (mais 1 syndrome de Stevens-Johnson dans le groupe isotrétinoïne) (N = 3 études avec 400 patients atteints d'acné modérée à grave) (GRADE très faible)
 - critères de jugement secondaires :
 - diminution de la gravité de l'acné estimée par le médecin (risque relatif (RR) de 1,15 avec IC à 95% de 1,00 à 1,32) (GRADE faible)
 - survenue plus fréquente d'effets indésirables moins graves, tels que sécheresse de la peau et des lèvres, chéilite, nausées et vomissements : RR de 1,67 avec IC à 95% de 1,42 à 1,98 (N = 2 études avec 351 participants) (GRADE faible)

- différentes posologies de l'isotrétinoïne :
 - 3 études randomisées contrôlées ont examiné la différence quant à la réduction du nombre de lésions inflammatoires avec différentes posologies d'isotrétinoïne administrée par voie orale ; il n'a pas été possible d'effectuer de méta-analyse en raison de l'hétérogénéité des études ;
 - une étude (n = 154 patients atteints d'acné sévère) a rapporté une diminution de 79, 80 et 84% du nombre de lésions inflammatoires après 20 semaines sous isotrétinoïne à raison de respectivement 0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg/jour ;
 - une étude (n = 154 patients atteints d'acné sévère) a rapporté une diminution de 95% du nombre de lésions inflammatoires après 20 semaines chez 58, 80 et 90% des patients sous isotrétinoïne à raison de respectivement 0,1, 0,5 et 1 mg/kg/jour ;
 - dans une étude chez des patients atteints d'acné modérée, une faible dose continue (0,25 à 0,4 mg/kg/j) et une dose classique continue (0,5 à 0,7 mg/kg/j) d'isotrétinoïne ont entraîné, après 24 semaines, une diminution plus importante du nombre de lésions inflammatoires qu'une dose intermittente (0,5 à 0,7 mg/kg/j durant 1 semaine par mois)
 - dans 14 études randomisées contrôlées (n = 906 patients atteints d'acné modérée à sévère), pas de différence observée quant aux effets indésirables graves avec différentes posologies ; 13 études randomisées contrôlées (n = 858 patients) ont examiné la survenue des effets indésirables moins graves, mais, du fait de l'hétérogénéité des études, il n'a pas été possible d'effectuer de méta-analyse.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les faits probants étaient de faible qualité pour la plupart des critères de jugement. D'après eux, il n'est pas certain que l'isotrétinoïne diminue la gravité de l'acné par comparaison avec des antibiotiques standard administrés par voie orale plus un traitement topique quand on évalue le nombre total de lésions inflammatoires. L'isotrétinoïne pourrait toutefois, dans une mesure limitée, diminuer la gravité de l'acné évaluée par le médecin. Comme un seul événement indésirable grave a été rapporté dans le groupe isotrétinoïne, l'estimation du risque d'effets indésirables graves est incertaine. L'isotrétinoïne pourrait néanmoins provoquer des effets indésirables moins graves. L'hétérogénéité entre les études qui ont examiné différentes posologies de l'isotrétinoïne explique l'impossibilité d'effectuer une méta-analyse. Un traitement quotidien pourrait être plus efficace qu'un traitement administré une semaine par mois. Aucune étude pour cette comparaison n'a rapporté d'effet indésirable grave ou n'a examiné la gravité de l'acné évaluée par le médecin. On ne sait pas s'il existe une différence entre les posologies quant au nombre d'effets indésirables moins graves, tels que la sécheresse cutanée. La qualité des faits probants est affaiblie du fait de l'imprécision et d'un **bias de migration** (*attrition bias*). Les études futures devraient assurer une estimation standardisée clairement rapportée d'une réduction du nombre total de lésions inflammatoires sur le court terme et sur le long terme, ainsi que des critères de jugement rapportés par les patients et une évaluation complète de la sécurité d'emploi. Une recherche plus approfondie est nécessaire pour déterminer la place de l'isotrétinoïne administrée par voie orale en cas d'acné ne répondant pas aux antibiotiques oraux et aux médicaments topiques, ainsi que celle des différentes posologies d'isotrétinoïne administrée par voie orale chez des patients atteints d'acné de différents degrés de gravité.

Financement de l'étude

12 des études incluses dans cette revue Cochrane ont été commanditées par l'industrie pharmaceutique.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt n'a été identifié.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique part d'une question clinique formulée avec clarté. La recherche dans la littérature pour trouver des études randomisées contrôlées examinant l'efficacité ou la sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne administrée par voie orale chez des patients atteints d'acné était très étendue. Tant des études publiées que des études non publiées et des études en cours ont été recherchées. Les études randomisées contrôlées avec randomisation par grappe et les études croisées ont été exclues respectivement parce qu'on allait vérifier l'effet de l'isotrétinoïne administrée par voie orale à des patients individuels et parce qu'il était difficile de définir une **période de sevrage** fiable du fait de la rémission de longue durée avec l'isotrétinoïne. Pour pouvoir mieux évaluer la survenue d'effets indésirables graves, la recherche dans la littérature réalisée dans MEDLINE et Embase a ensuite été élargie aux études de cas et aux études de cohorte.

Tout comme pour la recherche dans la littérature, deux auteurs, indépendamment l'un de l'autre, ont été responsables de l'extraction des données et de l'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses. En cas de désaccord, un troisième chercheur était consulté. Toutes les études incluses, sauf trois, avaient un risque élevé de biais dans un domaine au moins de l'**outil Cochrane « Risque de biais »**. Plus de la moitié des études avaient un risque élevé de biais de migration du fait de l'insuffisance des résultats d'étude. À ce propos, sept études ont effectué une analyse per protocole, et, dans 13 études, les sorties d'étude étaient en nombre important ou inégal. Neuf études ont été menées en ouvert et, de ce fait, le **biais de détection** était élevé. Un rapport sélectif des résultats d'étude était présent dans 12 études.

Il y avait une importante hétérogénéité clinique entre les études incluses. En conséquence, pour la plupart des critères de jugement, une méta-analyse n'a pu être réalisée, ou que de manière limitée. Du fait du petit nombre d'études, il n'a pas été possible d'effectuer des analyses de sous-groupe qui auraient tenu compte de la sévérité de l'acné, de la durée du traitement et de l'importance de la diminution de la sévérité de l'acné, ainsi que de l'âge et du sexe. Pour la même raison, il était impossible de détecter un biais de publication, et il n'a pas non plus été possible d'effectuer des analyses de sensibilité.

Interprétation des résultats

Un bon nombre de facteurs limite la validité externe des résultats. Ainsi, la plupart des études avaient un suivi de courte durée (en moyenne 26 semaines après le traitement), seules quelques études ont évalué l'estimation de l'amélioration par le patient (seulement 4 études randomisées contrôlées) ou la qualité de vie (seulement 2 études randomisées contrôlées), la plupart des études ont été menées dans une polyclinique de dermatologie, et il n'y a pas d'étude menée chez les jeunes patients ou spécifique aux patients atteints d'acné réfractaire.

Le résultat le plus important repose sur une méta-analyse de 3 études avec 400 patients atteints d'acné modérée à sévère qui, pendant 20 à 24 semaines, ont été traités par isotrétinoïne orale ou avec des antibiotiques associés à des médicaments topiques. Aucune différence n'a été observée quant à la diminution des lésions inflammatoires. Un seul patient qui a été traité avec de l'isotrétinoïne a développé un syndrome de Stevens-Johnson, l'unique effet indésirable grave signalé. En raison des limitations sur le plan méthodologique dans les études incluses, du large intervalle de confiance et de l'imprécision dans la définition des « lésions inflammatoires », la qualité de la preuve est toutefois très faible, et ce résultat ne nous permet pas de tirer de conclusions robustes concernant l'efficacité de l'isotrétinoïne. L'évaluation de l'amélioration de l'acné par le médecin (critère de jugement secondaire) suggère un effet plus important de l'isotrétinoïne que des antibiotiques, mais cet effet s'accompagne aussi d'une augmentation des effets indésirables moins graves.

Il ressort de deux études plus anciennes ayant d'importantes limitations sur le plan méthodologique que l'amélioration est plus importante avec une dose plus élevée d'isotrétinoïne qu'avec une dose plus faible. Une autre étude a montré qu'un traitement continu apporte de meilleurs résultats qu'un traitement intermittent, mais ici aussi, la qualité des faits probants était faible à très faible. En raison de l'hétérogénéité clinique, aucune méta-analyse n'a pu être effectuée, et on n'a pas pu tirer de conclusion concernant la différence en termes d'effets indésirables moins graves. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans les études avec différentes posologies d'isotrétinoïne.

Pour mieux connaître l'association entre l'isotrétinoïne et les effets indésirables, les auteurs ont inclus 8 études observationnelles supplémentaires. On n'a pas observé de différence statistiquement significative quant à la fréquence de la dépression entre l'isotrétinoïne et les autres traitements oraux ou topiques. Une étude (n = 78 patients) a même suggéré une réduction significative du nombre de dépressions dans le groupe isotrétinoïne par rapport au groupe recevant un traitement topique (6). Cela n'a rien d'absurde car l'acné s'accompagne d'importants problèmes psychosociaux (3). Six études observationnelles ont montré des résultats contradictoires concernant le rapport entre l'isotrétinoïne et une maladie intestinale inflammatoire.

Les études comparant l'isotrétinoïne administrée par voie orale et un placebo ou l'isotrétinoïne administrée par voie orale associée à des médicaments topiques étaient rares et n'ont pas apporté de résultats fiables.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique montre qu'il n'y a pas de différence entre un traitement d'une durée moyenne de vingt semaines par administration orale d'isotrétinoïne comparé à des antibiotiques associés à un traitement topique pour la diminution des lésions inflammatoires chez les patients atteints d'acné modérée à sévère. En outre, une plus forte diminution de la gravité de l'acné est observée avec une dose plus élevée continue qu'avec une dose plus faible ou intermittente d'isotrétinoïne.

Ces conclusions sont toutefois incertaines vu le nombre restreint de données, les limitations sur le plan méthodologique et la courte durée du suivi dans les études randomisées contrôlées incluses. L'ajout d'études observationnelles n'a pas conduit à une conclusion définitive sur le rapport entre l'isotrétinoïne et la survenue d'effets indésirables graves tels que des troubles psychiatriques et une maladie intestinale inflammatoire.

Des études disposant d'un bon plan expérimental incluant un plus grand nombre de patients atteints d'acné modérément sévère à sévère sur des critères de jugement standardisés telles que l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne, durant une période de suivi plus longue, sont nécessaires.

Pour la pratique

Pour le traitement systémique de l'acné, Ebpracticienet recommande uniquement des antibiotiques (7). Des guides de pratique clinique plus récents (1,8), comme les recommandations de l'association néerlandaise des médecins généralistes (NHG) (1), recommandent l'utilisation d'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné modérément sévère à sévère ne répondant pas suffisamment à un traitement par antibiotiques oraux associés à un traitement local consistant en peroxyde de benzoyl, adapalène ou trétinoïne.

Cette recommandation n'est pas clairement étayée par la présente synthèse méthodique et n'est pas non plus infirmée, en raison de la faible qualité des faits probants, d'un manque de données et de la durée limitée du suivi dans les études randomisées contrôlées incluses.

Il semble utile de mener de nouvelles études portant sur l'isotrétinoïne en se focalisant sur les patients atteints d'acné modérément sévère à sévère ne répondant pas à un traitement par antibiotiques et médicaments locaux. Sur le plan clinique, il serait également très pertinent de poursuivre la recherche pour dégager la posologie optimale d'isotrétinoïne administrée par voie orale en fonction de la gravité de l'acné et en tenant compte des effets indésirables (graves).

Références voir site web