



Quelle est la valeur des médicaments topiques et des interventions non médicamenteuses dans le traitement de l'acné vulgaire ?

Référence

Yuan Y, Wang Y, Xia J, et al. Topical, light-based, and complementary interventions for acne: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD014918

Analyse de

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.

Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments topiques et des interventions non médicamenteuses dans le traitement de l'acné vulgaire et des complications cutanées associées ?

Contexte

L'acné vulgaire est une affection chronique des follicules des glandes sébacées de la peau qui touche principalement la tranche d'âge de 15 à 24 ans et qui peut avoir des répercussions négatives sur la qualité de vie et sur le bien-être mental. Quatre éléments jouent un rôle dans la pathogenèse de l'acné : la séborrhée (surproduction de sébum), l'hyperkératose folliculaire (surproduction de cellules cutanées), la colonisation microbienne et l'inflammation. L'acné se caractérise par une présence constante de comédons (amas de cellules cutanées et de sébum) qui sont visibles sous forme de points blancs ou noirs. Selon le degré d'inflammation, on distingue la forme comédonienne et la forme papulo-pustuleuse légère à sévère. Le traitement de l'acné dépend de la forme d'acné en cause. Ainsi, un traitement topique avec du peroxyde de benzoyle, un rétinoïde topique (adapalène) ou de l'acide azélaïque en monothérapie ou en association est recommandé en cas d'acné comédonienne et d'acné papulo-pustuleuse légère à modérée. Dans les formes modérées à sévères d'acné, des rétinoïdes oraux peuvent être prescrits (1). Une analyse publiée dans Minerva au sujet d'une étude en simple aveugle nous a permis de conclure que l'efficacité du peroxyde de benzoyle à 5% (associé ou non à de l'érythromycine en application locale) dans l'acné légère à modérée était comparable à d'autres traitements antibactériens (2,3). À la suite d'une synthèse méthodique Cochrane, nous avons également discuté dans Minerva de l'utilité d'un traitement oral (4,5). Cette synthèse méthodique montrait qu'il n'y avait 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. Récemment a également été publiée une synthèse méthodique Cochrane portant sur l'utilité des médicaments topiques dans le traitement de l'acné (6).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique de synthèses méthodiques.

Sources consultées

- la base de données Cochrane des synthèses méthodiques, Epistemonikos, MEDLINE et Embase via Ovid ; jusqu'au 2 décembre 2021

- les listes bibliographiques des synthèses méthodiques sélectionnées
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : synthèses méthodiques d'études randomisées contrôlées (RCTs) portant sur l'effet des médicaments topiques et des interventions non médicamenteuses pour le traitement de l'acné vulgaire
- critères d'exclusion : synthèses méthodiques présentant un risque de biais élevé selon l'**outil ROBIS**
- en cas de chevauchement du contenu des synthèses méthodiques, la synthèse méthodique Cochrane la plus récente a été sélectionnée sauf s'il y avait une synthèse méthodique non Cochrane plus récente et de bonne qualité ; en l'absence d'une synthèse méthodique Cochrane sur un traitement particulier, la synthèse méthodique dont la qualité était la plus élevée a été sélectionnée
- finalement, sélection de 6 synthèses méthodiques (5 synthèses méthodiques Cochrane et une non Cochrane), représentant ensemble 312 RCTs avec groupes parallèles (N = 241), conception en hémi-face (*split-face*)* (N = 66), conception en hémi-dos (*split-back*)* (N = 2), tant conception en hémi-face qu'en hémi-dos (N = 1) et conception croisée (N = 1) ; un tiers des RCTs incluses étaient multicentriques.

* Le produit est appliqué sur la moitié du visage ou sur la moitié du dos.

Population étudiée

- critères d'inclusion : personnes, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du lieu de soins, présentant un diagnostic d'acné vulgaire légère, modérée ou sévère, selon un système de classification ou d'après l'estimation d'un prestataire de soins de santé ; ont également été incluses les personnes présentant des complications cutanées de l'acné telles que des cicatrices hypertrophiques et atrophiques et des chéloïdes
- finalement, sélection de 40 910 participants présentant de l'acné, issus de 275 RCTs (4 synthèses méthodiques) et 1316 participants présentant des cicatrices d'acné, issus de 37 RCTs (2 synthèses méthodiques) ; les participants étaient âgés de 10 à 59 ans, l'âge moyen se situant entre 18 et 30 ans ; 4 synthèses méthodiques incluaient des RCTs impliquant uniquement des femmes, et 3 synthèses méthodiques incluaient des RCTs impliquant uniquement des hommes ; la plupart des études ont été menées en Amérique du Nord, en Asie et en Europe ; elles ont été menées dans différents environnements de soins (cliniques, hôpitaux, centres de recherche, instituts universitaires, services de dermatologie ou de médecine interne, cabinets de médecine générale, centres de santé pour étudiants, instituts médicaux nationaux, centres médicaux).

Mesure des résultats

- principaux critères de jugement :
 - diminution de la sévérité de l'acné, définie comme une diminution du nombre total de lésions et du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires séparément, exprimée en diminution moyenne du nombre de lésions ou en différence moyenne de pourcentage de diminution du nombre de lésions par rapport à l'inclusion ou en différence de probabilité de diminution de 50% du nombre de lésions (*risk ratio*, RR) par rapport à l'inclusion
 - pourcentage de participants ayant présenté au moins un événement indésirable grave, défini comme un décès, une hospitalisation, une fausse couche, une malformation fœtale ou une lésion permanente
- critères de jugement secondaires : diminution de la sévérité de l'acné sur une échelle subjective (échelle de Likert) remplie par les participants ou par les investigateurs, qualité de vie, fréquence des effets indésirables graves et moins graves.

Résultats

Dans leur ensemble, les synthèses méthodiques incluses ont comparé 121 préparations ou combinaisons de préparations et d'autres préparations ou un placebo ou l'absence de traitement. Il est impossible de les refléter toutes dans ce résumé. Nous nous sommes donc limités aux préparations et combinaisons de préparations disponibles sur le marché belge selon le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) (7). Les résultats de la lumineothérapie pour l'acné et ceux du peeling chimique et du traitement au laser pour les cicatrices d'acné sont également trop nombreux pour être résumés ici. Pour une vue d'ensemble de tous les résultats, nous renvoyons à la Cochrane (6).

- *résultats des principaux critères de jugement :*
 - peroxyde de benzoyle
 - comparé à un placebo ou à l'absence de traitement après 12 semaines : moins de lésions (DM de -16,14 avec IC à 95% de -26,51 à -5,78 ; $I^2 > 75\%$), de lésions non inflammatoires (DM de -9,69 avec IC à 95% de -15,08 à -4,29 ; $I^2 = 66,55\%$) et de lésions inflammatoires (DM de -6,12 avec IC à 95% de -11,02 à -1,22 ; $I^2 = 89,92\%$) (N = 2, n = 1 012) (données probantes de très faible certitude)
 - comparé à des rétinoïdes topiques (adapalène) après 12 semaines : un plus grand nombre de lésions (DM de 10,8 avec IC à 95% de 3,38 à 18,22 ; N = 1, n = 205), sans différence quant au nombre de lésions non inflammatoires et inflammatoires séparément (N = 1, n = 142) (données probantes de très faible certitude)
 - comparé à des antibiotiques topiques (clindamycine) après 12 semaines : pas de différence quant au nombre total de lésions, au nombre de lésions non inflammatoires et inflammatoires (N = 1, n = 641) (données probantes de très faible certitude)
 - acide azélaïque
 - comparé à un placebo après 12 semaines : plus grande probabilité de diminution > 50% des lésions inflammatoires (RR de 10 avec IC à 95% de 1,41 à 70,99 ; N = 1, n = 40) et des lésions non inflammatoires (RR de 2,75 avec IC à 95% de 1,05 à 7,20 ; N = 1, n = 40) (données probantes de faible certitude)
 - comparé à l'absence de traitement après 12 semaines : plus forte diminution, exprimée en pourcentage, du nombre de lésions (DM de 16,08 avec IC à 95% de 14,56 à 17,60 ; N = 1, n = 87) et du nombre de lésions non inflammatoires (DM de 13,67 avec IC à 95% de -11,59 à 15,75 ; N = 1, n = 87) par rapport à l'inclusion (données probantes de faible certitude)
 - comparé au peroxyde de benzoyle après 8 semaines : pas de différence quant au nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires (N = 1, n = 42) (données probantes de très faible certitude)
 - comparé à des rétinoïdes topiques (adapalène) après 8 semaines : pas de différence quant au nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires (N = 1, n = 43) (données probantes de très faible certitude)
 - comparé à des antibiotiques topiques après 12 semaines : pas de différence dans la diminution, exprimée en pourcentage, du nombre de lésions non inflammatoires par comparaison avec la clindamycine (N = 1, n = 88) (données probantes de très faible certitude), mais diminution plus importante du nombre de lésions non inflammatoires par comparaison avec l'érythromycine (DM de -2,07 avec IC à 95% de -2,25 à -2,25 ; N = 1, n = 66)
 - pas de données disponibles pour la combinaison de peroxyde de benzoyle et d'antibiotiques topiques par comparaison avec un placebo ou avec l'absence de traitement, pour les rétinoïdes topiques par comparaison avec un placebo ou avec l'absence de traitement, pour les rétinoïdes topiques par comparaison avec des antibiotiques topiques
 - pas de données concernant des effets indésirables graves

- *résultats pour les critères de jugement secondaires :*
 - peroxyde de benzoyle
 - comparé à un placebo ou à l'absence de traitement : après 12 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à l'amélioration selon l'estimation des participants (N = 2, n = 1073) (données probantes de très faible certitude), mais les investigateurs ont estimé qu'il y avait bien une amélioration plus importante (RR de 1,77 avec IC à 95% de 1,37 à 2,28 ; N = 6, n = 4110 ; I² > 50%) (données probantes de très faible certitude) ; après 12 semaines, par comparaison avec le placebo, il y avait une augmentation des effets indésirables moins graves (RR de 1,46 avec IC à 95% de 1,01 à 2,11 ; N = 13, n = 4287) (données probantes de très faible certitude)
 - comparé à des rétinoïdes topiques : après 12 semaines, il n'y avait pas de différence quant à l'amélioration selon l'estimation des participants (N = 1, n = 240) (données probantes de faible certitude), ni selon l'estimation des investigateurs (N = 2, n = 2277) (données probantes de faible certitude), et il n'y avait pas de différence dans les effets indésirables moins graves (N = 5, n = 2842) (données probantes de faible certitude)
 - comparé à des antibiotiques topiques : après 12 semaines, il n'y avait pas de différence quant à l'amélioration selon l'estimation des participants (N = 1, n = 240) (données probantes de faible certitude), ni selon l'estimation des investigateurs (N = 2, n = 2277) (données probantes de très faible certitude), ni quant au nombre d'effets indésirables moins graves (N = 5, n = 2842) (données probantes de faible certitude)
 - acide azélaïque
 - comparé à un placebo après 12 semaines : amélioration plus importante selon l'estimation des investigateurs (RR de 1,64 avec IC à 95% de 1,00 à 2,67 ; N = 1, n = 92), mais également un plus grand nombre d'effets indésirables moins graves tels que desquamation, peau grasse, démangeaisons, érythème, sécheresse, sensations de brûlures) (données probantes de très faible certitude)
 - comparé à l'absence de traitement après 12 semaines : pas de différence quant à l'amélioration selon l'estimation des participants (N = 2, n = 171) ; nombre plus important d'effets indésirables moins graves (données probantes de très faible certitude)
 - comparé au peroxyde de benzoyle après 16 semaines : amélioration moins importante selon l'estimation des investigateurs (RR de 0,84 avec IC à 95% de 0,74 à 0,96) et selon l'estimation des participants (RR de 0,82 avec IC à 95% de 0,72 à 0,95) (N = 1, n = 351) (données probantes de certitude modérée), mais toutefois moins de desquamation (RR de 0,25 avec IC à 95% de 0,08 à 0,73), sans différence en termes de sensations de brûlures et d'érythème (N = 1 ; n = 351) (données probantes de faible certitude)
 - comparé à des rétinoïdes topiques (adapalène) après 12 semaines : pas de différence quant à l'amélioration selon l'estimation des participants, ni en termes d'effets indésirables moins graves (N = 1, n = 55)
 - comparé à des antibiotiques topiques : pas de différence quant à l'amélioration selon l'estimation des participants (N = 1, n = 229), ni quant au nombre d'effets indésirables moins graves (N = 1, n = 100) après 16 semaines pour la clindamycine (données probantes de faible certitude) ; pas de différence quant à l'amélioration selon l'estimation des participants ni quant au nombre d'effets indésirables moins graves, par comparaison avec l'érythromycine (N = 1, n = 66)
 - peroxyde de benzoyle + adapalène
 - comparé à un placebo ou à l'absence de traitement : après 12 semaines, amélioration subjective statistiquement plus importante selon l'estimation des participants (RR de 1,25 avec IC à 95% de 1,09 à 1,44 ; N = 2, n = 1 102), mais aussi un plus grand nombre d'effets indésirables moins graves (RR de 4,60 avec

IC à 95% de 2,42 à 8,75 ; N = 4, n = 1 628) (données probantes de très faible certitude)

- comparé à l'adapalène : pas de différence quant aux effets indésirables moins graves (N = 1, n = 149) (données probantes de très faible certitude).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que cet aperçu récapitule les données probantes concernant les traitements topiques, la photothérapie et les thérapies alternatives pour l'acné et les cicatrices d'acné. Les RCTs et les synthèses méthodiques portant sur l'acné et sur les cicatrices d'acné présentent des limites (faible qualité sur le plan méthodologique). Les données probantes relatives aux rétinoïdes topiques et aux antibiotiques topiques n'ont pas pu être regroupées en raison de l'absence de synthèses méthodiques de qualité élevée. Il sera nécessaire de poursuivre la recherche sur le regroupement des données concernant les nouveaux médicaments pour le traitement de l'acné et des complications de l'acné.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Avec cette synthèse méthodique de synthèses méthodiques, également appelée « revue parapluie », les chercheurs se sont employés à trouver toutes les RCTs disponibles sur les traitements topiques de l'acné. Au moins deux auteurs étaient impliqués dans la sélection des synthèses méthodiques, l'extraction des données, l'évaluation méthodologique à l'aide de l'**outil ROBIS** et l'octroi du GRADE. En cas de désaccord, un troisième chercheur a été impliqué. Les auteurs ont correctement abordé le cas des synthèses méthodiques dont le contenu se chevauchait. Seules deux des six synthèses méthodiques incluaient deux études qui faisaient double emploi. Les auteurs ont choisi d'utiliser les données plus complètes de l'une des deux synthèses méthodiques. Cette méthode de travail a permis d'éviter de compter des études originales en double. Sur les 47 synthèses méthodiques évaluées à l'aide de l'outil ROBIS, 41 ont été exclues en raison d'un risque de biais globalement élevé. Pour 62% des synthèses méthodiques, le risque de biais était élevé ou indéterminé en ce qui concerne les critères d'inclusion (restrictions mal formulées et/ou non pertinentes). 65% présentaient un risque élevé de biais pour l'identification et la sélection des études, car la recherche dans la littérature s'est limitée à la consultation des bases de données. Pour 23% d'entre elles, le risque de biais était élevé en ce qui concerne l'extraction des données et l'évaluation critique (*critical appraisal*) des études incluses. Enfin, environ 18% des synthèses méthodiques exclues présentaient un risque indéterminé, et les autres synthèses méthodiques exclues, un risque élevé de biais en ce qui concerne l'analyse des données. Les six synthèses méthodiques incluses présentaient un faible risque de biais pour tous les domaines.

Pour l'évaluation de la qualité méthodologique de chaque RCT, toutes les synthèses méthodiques incluses ont utilisé l'outil Cochrane évaluant le risque de biais (*Cochrane Risk of Bias 1*, RoB 1). Pour certaines comparaisons, l'évaluation GRADE des synthèses méthodiques originales n'a pas pu être extrapolée à la « nouvelle » méta-analyse. Dans ce cas, les chercheurs se sont appuyés sur les données des synthèses méthodiques originales pour attribuer un nouveau GRADE à ces comparaisons. La certitude des preuves a souvent été revue à la baisse par les auteurs de la revue parapluie en raison des résultats imprécis (avec de larges intervalles de confiance) des études randomisées contrôlées concernées, s'expliquant par les tailles d'échantillon limitées. Pour un grand nombre de RCTs, il y avait également une grande incertitude concernant le risque de biais de sélection parce que le processus de randomisation et l'attribution en aveugle n'étaient pas suffisamment décrits. Les biais de performance et de détection étaient également indéterminés ou même élevés pour bon nombre de RCTs en raison de l'insuffisance de l'insu des participants et des évaluateurs de l'effet, respectivement.

Évaluation des résultats

La surabondance de résultats complique la comparaison des avantages et des inconvénients des différentes préparations en monothérapie et combinées, les unes par rapport aux autres. Tous les résultats sont décrits dans la revue parapluie originale, mais les auteurs de la revue insistent néanmoins principalement sur les résultats du peroxyde de benzoyle topique, peut-être parce que le NICE

recommande ce produit comme premier choix (8). Nous avons choisi d'étendre cette sélection à toutes les préparations et combinaisons de préparations disponibles en Belgique selon le CBIP (7).

Que savons-nous des préparations en monothérapie ?

Par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, le peroxyde de benzoyle topique et l'acide azélaïque diminuent tous deux le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires. Les deux préparations apportent une amélioration globale de l'acné, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, selon l'estimation des investigateurs. Cependant, l'effet du peroxyde de benzoyle et de l'acide azélaïque par rapport au placebo ou à l'absence de traitement reste incertain, en raison d'un niveau de certitude faible à très faible. En outre, on ne sait pas dans quelle mesure il existe une différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les deux préparations elles-mêmes et les rétinoïdes topiques ou les antibiotiques topiques. En raison du manque de données d'études, nous ne savons pas si les antibiotiques topiques et les rétinoïdes topiques sont meilleurs que le placebo ou l'absence de traitement. Nous ne savons pas non plus s'il existe une différence d'efficacité entre les rétinoïdes topiques et les antibiotiques topiques.

Que savons-nous des combinaisons de préparations ?

Les données montrent que les combinaisons de préparations sont globalement plus efficaces que les préparations en monothérapie. Par exemple, la combinaison de peroxyde de benzoyle et d'adapalène (un rétinoïde topique) a apporté une amélioration subjective plus importante après 12 semaines que l'adapalène seul. La même chose a été observée avec l'association de peroxyde de benzoyle et de clindamycine par rapport à la clindamycine seule. Bien que cette association ne soit pas disponible en Belgique, nous donnons tout de même ce résultat car nous avons indiqué précédemment une étude montrant que l'association de clindamycine 1,2% et de peroxyde de benzoyle 2,5% avait un effet bénéfique dans le traitement de l'acné (9,10). Outre le fait que, sur la base de cette revue parapluie, nous ne pouvons pas déterminer quel traitement topique est aujourd'hui le plus efficace et le plus sûr, nous devons également souligner l'absence de certains éléments importants concernant le traitement de l'acné. Ainsi, nulle part il n'est tenu compte du degré de sévérité de l'acné. Pourtant, il est recommandé que la stratégie de traitement soit adaptée à ce paramètre (recommandation GRADE 1A) (1). On peut également s'interroger sur la pertinence clinique des résultats eux-mêmes. En effet, l'attention se portait principalement sur le « nombre de lésions » et sur l'« amélioration » plutôt que sur l'« élimination complète de l'acné ». Mais n'est-ce pas précisément ce dernier point qui intéresse le plus le patient ? Dans ce contexte, on ne sait pas non plus dans quelle mesure les effets persisteront à plus long terme, éventuellement après l'arrêt du traitement : à quel moment la rechute se produit-elle ; combien de temps le traitement doit-il être poursuivi pour éviter la rechute ? Ces questions restent sans réponse.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Pour le traitement de l'acné comédonienne, le peroxyde de benzoyle topique, le rétinoïde topique (adapalène) ou l'acide azélaïque en monothérapie sont recommandés comme premier choix (GRADE 1A) (1). En cas d'efficacité insuffisante, un produit topique combiné (parmi les produits ci-dessus) est recommandé comme second choix (GRADE 1A). Pour le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, une association de produits topiques (parmi les produits ci-dessus) est recommandée (GRADE 1A). En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, des antibiotiques oraux (doxycycline, lymécycline, minocycline), toujours en association avec un produit topique qui ne soit pas un antibiotique (parmi les produits ci-dessus) (GRADE 1A) peuvent être recommandés, ou l'isotrétinoïne orale peut être introduite (GRADE 1A). Après une thérapie d'induction réussie, il est préférable de commencer un traitement d'entretien pour réduire le risque de rechute (GRADE 1A). Pour cela, l'adapalène peut être utilisé en monothérapie dans les cas d'acné légère à modérée (GRADE 1A) ou en association avec du peroxyde de benzoyle dans les formes sévères d'acné (GRADE 1A).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique Cochrane de cinq synthèses méthodiques Cochrane originales et une autre synthèse méthodique, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, n'a trouvé, pour aucun traitement topique, de données probantes de qualité élevée concernant l'efficacité du traitement

de l'acné. Cette revue parapluie ne permet pas de peser le pour et le contre des différentes préparations, en monothérapie et en combinaison, les unes par rapport aux autres.

Références

1. Koeck P, Gérmonpré S, Dewachter J, Lambert J. Acné. Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne, version validée le 1/03/2017. Ebpracticenet: Mis à jour par le producteur: 25/04/2017.
2. Chevalier P. Traitement antibactérien pour l'acné. *MinervaF* 2005;4(9):144-6.
3. Ozolins M, Eady E, Avery A, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17591-0
4. Coussens E. Quelle est la place de l'isotrétinoïne administrée par voie orale dans le traitement de l'acné vulgaire ? *MinervaF* 2019;18(10):113-7.
5. 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
6. Yuan Y, Wang Y, Xia J, et al. Topical, light-based, and complementary interventions for acne: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD014918
7. National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management. NICE Guideline. [NG198] Published: 25 June 2021. Last updated: 07 December 2023.
8. Acné. Répertoire Commenté des Médicaments. CBIP, juillet 2025.
9. Chevalier P. Acné : peroxyde de benzoyle, clindamycine ou les deux ? *MinervaF* 2009;8(6):82.
10. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, et al. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:792-800. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.06.040