

Contraception et acné: controverses Quel bilan demander devant une hyperandrogénie?

Lorraine MAITROT-MANTELET

Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Port-Royal, Paris

Tours, Jeudi 7 janvier 2016

Collège de Gynécologie



- **Les enjeux**
- **Physiopathologie**
 - Etapes physiopathologiques de l'acné
 - Les androgènes
- **Les principales contraceptions hormonales**
- **Contraception et risque d'acné**
- **Quelle contraception en cas d'acné?**
 - Contraception combinée oestro-progestative :
2^{ème} vs 3^{ème} génération => focus sur le risque thrombo-embolique
 - Contraception progestative :
=> Focus sur de l'acétate de cyprotérone



- Acné= la plus **fréquente** des affections dermatologiques
Concernerait 41% des femmes françaises âgées entre 25 et 40 ans
(Poli et al, Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, 2001)
- Physiopathologie complexe, multifactorielle mais... **rôle des hormones sexuelles incontestable**
- Risque d'apparition ou d'aggravation d'une acné sous contraception hormonale fonction du **profil androgénique** lié au type de progestatif
- En cas d'acné, la prescription d'une contraception est indiquée:
 - à **visée anti-androgénique** chez une femme désireuse d'un moyen contraceptif
 - en cas de **traitement par isotrétinoïne**.



Acné: inflammation chronique du follicule pilosébacé impliquant 3 étapes

1) Hypersécrétion sébacée

=> étape dépendante des androgènes

2) Formation de lésions rétentionnelles: comédogenèse

o obstruction du canal folliculaire en rapport avec une hyperkératinisation

=> étape dépendante des androgènes

3) Formation des lésions inflammatoires:

=> Acteur central: *Propionibacterium acnes* (anaérobie saprophyte) qui prolifère au sein du follicule

Principaux androgènes circulants chez la femme



Testostérone (T) :

- o 50% production conversion périphérique de la $\Delta 4A$
- o 25% production ovarienne/ 25% production surrénalienne

Delta-4-androstènedione ($\Delta 4A$) :

- o 50% production ovarienne
- o 50% production surrénalienne

Déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (DHEA-S)

- o Origine surrénalienne exclusive

Dihydrotestostérone (DHT)

- o Conversion locale de T et $\Delta 4A$ par la 5 α -réductase

17 Hydroxyprogestérone (17OHP)

- o Origine surrénalienne

Contraceptions oestro-progestatives (COC)

Types et voies d'administration



● Orale

- Estrogène: **Ethinyl-Estradiol** de 15 à 50µg ou **estradiol**

- **Progestatif : Plusieurs générations:**

1ère : *noréthisterone*

2ème : *levonorgestrel*

} *effet plutôt androgénique*

3ème : *désogestrel, norgestimate, gestodène* :

Autres générations : *drospirénone, chlormadinone, cyprotérone, dienogest, nomégestrol*

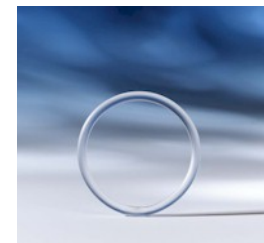
} *effet faiblement androgénique*



● Vaginale

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol 15µg

- Progestatif: Etonogestrel (3ème génération)

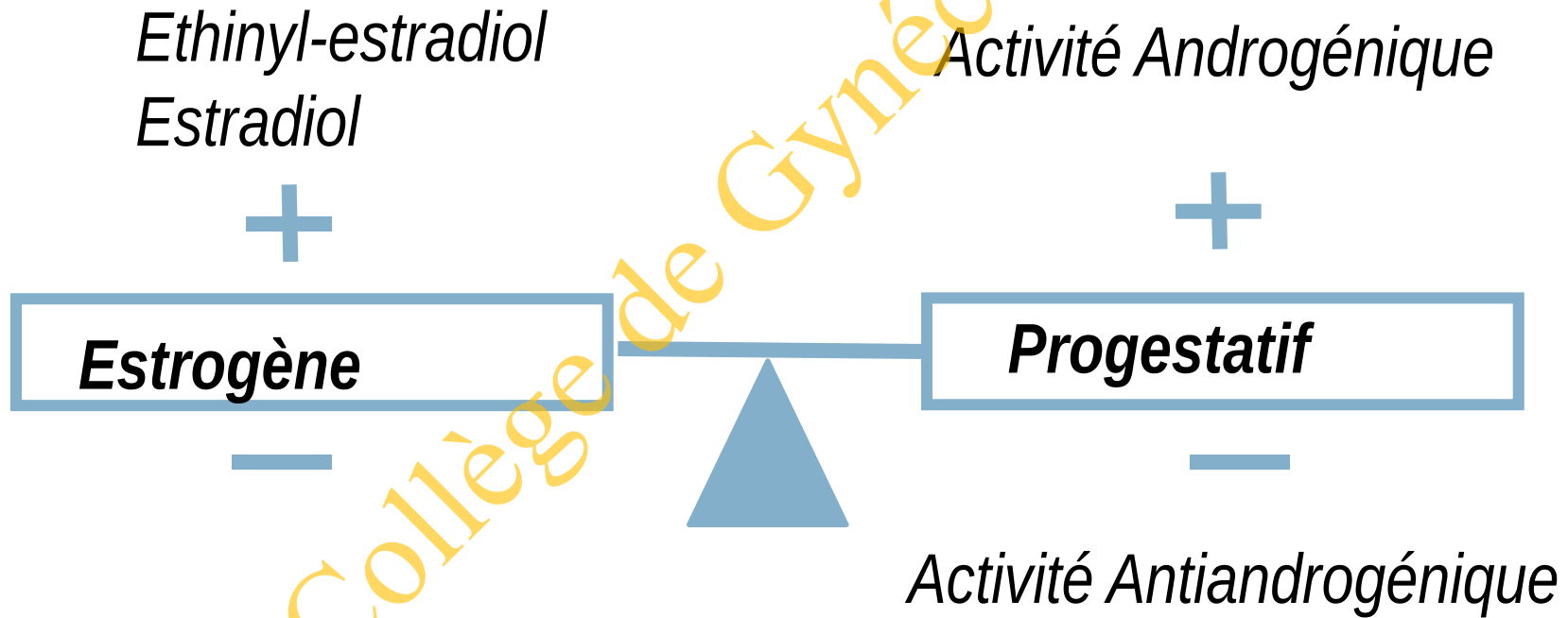


● Cutanée

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol 20µg

- Progestatif : Norgestimate (3ème génération)





Climat des différentes contraceptions combinées estro-progestatives



+

Estrogènes

+

Progestatifs

—

Antiandrogènes

EE + 3^{ème} Gén

EE+ DSP

EE+ CPA

Collège de Gynécologie CVL



• Hypercoagulabilité et Hyperfibrinolyse

- Augmentation des facteurs procoagulants (fibrinogène, factor VII, VIII, X)
- Diminution des inhibiteurs (AT, PC, PS)
- Résistance à la protéine C acquise

• **Balance Hormonale** → **estrogène /act androgénique du progestatif**

→ Climat estrogenique des COC

👉 **SHBG**

Contraceptions progestatives (CP)

Voies d'administration

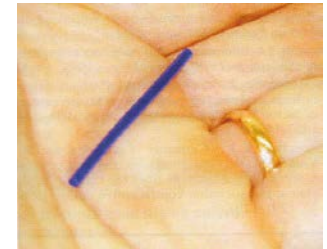


● Orale

- **Microdosées** : faible dose, prise en continu, à heure fixe pour certains
 - Lévonorgestrel 30 µg (Microval®)
 - Désogestrel : 75 µg (Cérazette®, Antigone®, Désopop®, Clareal Gé®, Optimizette®)
- **Macrodosées (Pas d'AMM) : effet anti-androgénique**
 - **Pregnanes**: A chlormadinone (Lutéran®), medrogestone (Colprone®), A cyprotérone (Androcur®)
 - Norpregnanes : acétate de nomegestrol (Lutényl®), promegestrone (Surgestone®)

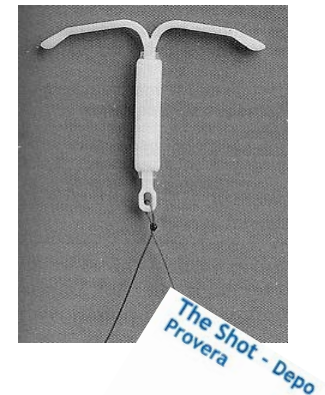
● Voie sous-cutanée => implant [Nexplanon®]

- 68 mg d'Etonogestrel [désogestrel] => Durée d'utilisation : 3 ans



● Voie utérine (remboursé) [Mirena®]

- 52 mg de Lévonorgestrel => Durée d'utilisation : 5 ans
- 13,5 mg de Lévonorgestrel => Durée d'utilisation : 3 ans [Jaydess®]



● Voie intra-musculaire (remboursé) [Depot-provera®]

- 150 mg acétate de medroxyprogestérone => Durée d'utilisation : 3 mois



Contraception et risque d'acné :

En pratique



- Risque d'acné plus important en cas d'utilisation d'une COP de 1ère et de 2ème génération, comparé aux COP de 3ème et 4ème génération.
- L'utilisation d'une contraception microprogestative (orale, implant à l'étonogestrel ou DIU au Levonorgestrel) a un effet globalement délétère sur l'acné, pouvant induire ou aggraver une acné.
- L'utilisation d'une contraception macroprogestative (dérivés pregnanes) ne semble pas augmenter le risque d'acné, et même améliore les symptômes.

Quelle Contraception en cas d'acné ?

CONTRACEPTION OESTRO-PROGESTATIVE (COP)



10 essais randomisés ayant comparé 6 COP différentes contre placebo

- Levonorgestrel 100µg+EE20µg (Thiboutot 2001, Leyden 2002)
- Acetate de Norethindrone 1mg+EE 20-30-35µg (Maloney 2001)
- Norgestimate 180-215-250µg+EE 35µg (Lucky 1997, Redmond 1997)
- Drospirenone 3mg+EE 20µg (Koltun 2008, Maloney 2008, Bayer 2011)
- Dienogest 2mg+ EE 30 µg (Palombo-Kinne 2009)
- Acetate de chlormadinone 2mg+EE 30µg (Plewig 2009)

=> COP plus efficace que le placebo

COP entre elles sur acné

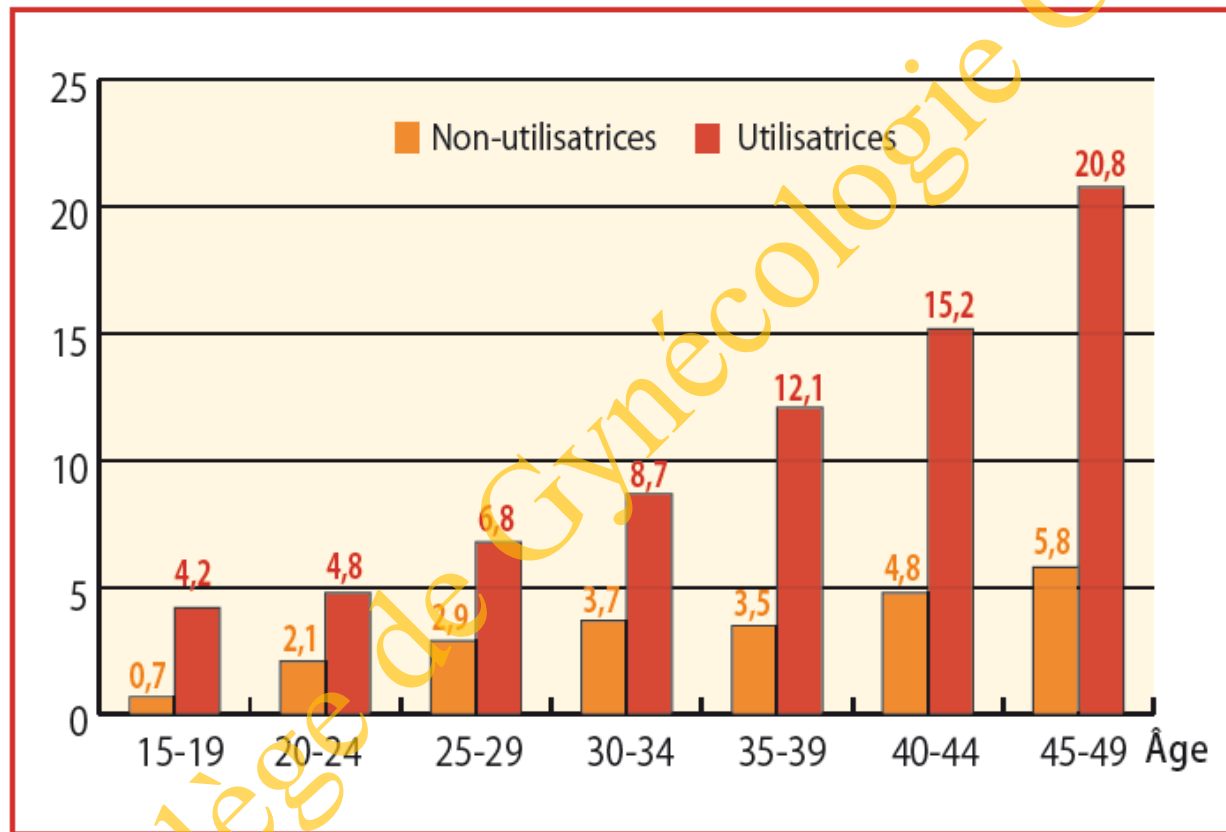
Peu de différences entre les différentes COP étudiées



Cochrane Review 2012

Worret 2001	LNG 150 µg / EE 30 µg vs CMA 2 mg / EE 30 µg	en faveur de CMA
Carlborg 1986	LNG 150 µg / EE 30 µg vs CPA 2 mg / EE 35 µg	en faveur de CPA
Palatsi 1984	LNG 150 µg/ EE 30 µg vs DSG 150 µg/EE 30 µg	en faveur du LNG
Rosen 2003	LNG 150 µg/ EE 30 µg vs DSG 150 µg/EE 30 µg	pas de différence
Winkler 2004	LNG 100 µg/EE 20 µg vs DSG 150 µg/EE 20 µg	en faveur du DSG à 25 sem
Thorneycroft 1999	LNG 100 µg/ EE 20 µg vs NA 1 mg/ EE 20 µg	pas de différence
Kelly 2010	DRSP 3 mg / EE 30 µg vs LNG 150 µg / EE 30 µg	sujets améliorés: 55-45% DRSP, stable à 60% LNG et plus d'arrêt

=> En 1^{ère} intention, prescription d'une COP de 2^{ème} génération
pour minimiser les risques thrombo-emboliques



Incidence des MVTE (pour 10 000 années-femmes) selon l'utilisation d'une COP et l'âge

Risque de thrombose veineuse – COC – effet starter



Table 6 | Risk of venous thrombosis associated with duration of use of oral contraceptive. Data are number

Duration of use (months)*	No of thrombosis patients				No of controls	Odds ratio (95% CI)†
	Total	Using levonorgestrel	Using gestodene	Using desogestrel		
≤3	66	32	8	10	15	12.6 (7.1 to 22.4)
>3 and ≤6	49	19	7	9	17	8.3 (4.7 to 14.5)
>6 and ≤12	63	31	4	9	26	7.5 (4.7 to 12.2)
>12 and ≤24	75	35	5	17	46	5.0 (3.4 to 7.4)
>24 and ≤60	141	77	15	31	87	5.0 (3.7 to 6.8)
>60	611	251	68	179	342	5.2 (4.3 to 6.2)
No oral contraceptive (reference)	421	—	—	—	1102	1

*Duration of oral contraceptive use defined as time since start date of last oral contraceptive used before index date for women who used oral contraceptives at the time of the index date. For 221 users (98 patients and 125 controls) duration of use was unknown.

†Odds ratio adjusted for age.

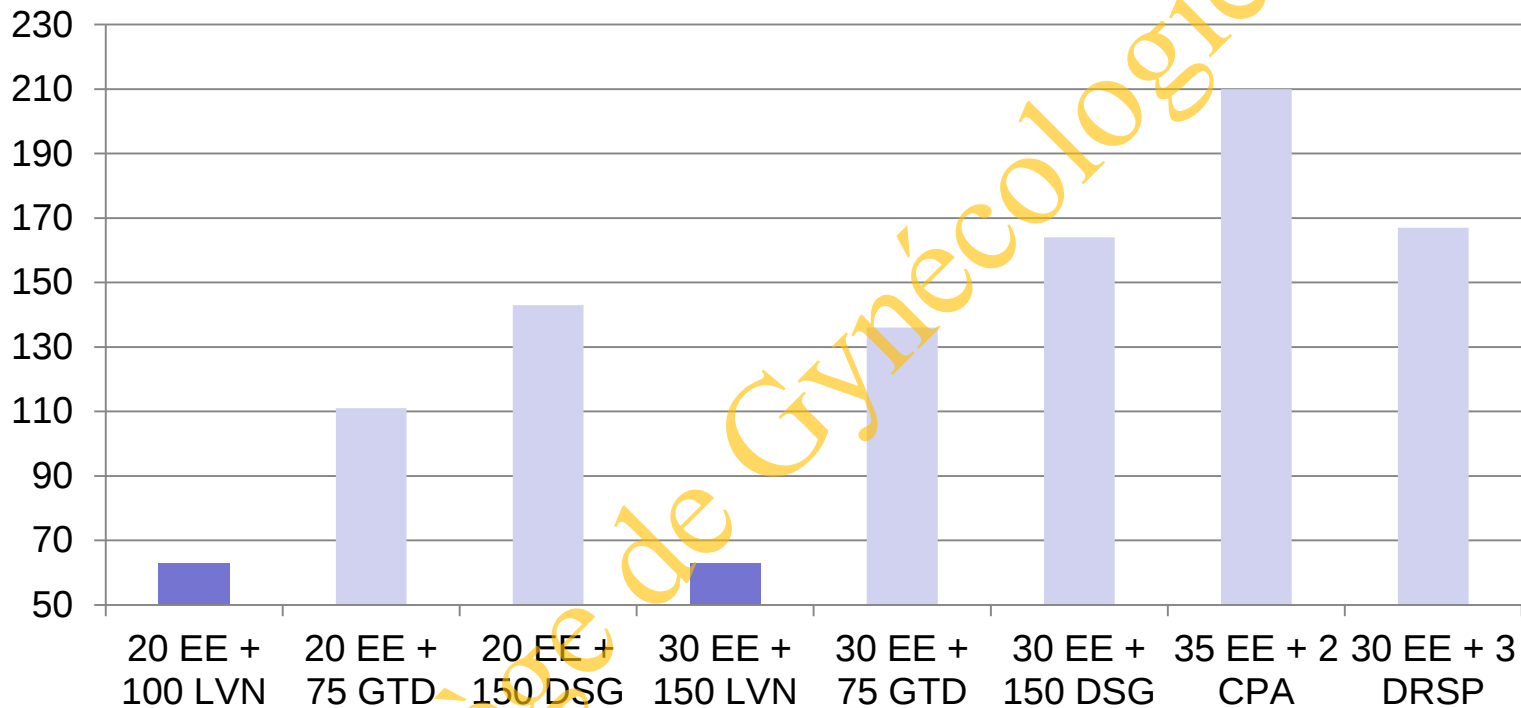
Risque de thrombose veineuse – COC – Impact du progestatif



Type de comparaison	OR (95%CI)
Desogestrel versus Levonorgestrel	1.7 (1.2-2.6)
Gestodene versus Levonorgestrel	1.5 (1.2-2.4)
3 rd generation versus Levonorgestrel	1.7 (1.4-2.0)

Quid du Norgestimate?

Estrogénécité des COC : taux de SHBG et type de COC



LVN : Levonorgestrel
GTD: Gestodene
DSG: Desogestrel
DRSP: Drospirenone

COC – Norgestimate et risque de thromboses veineuses



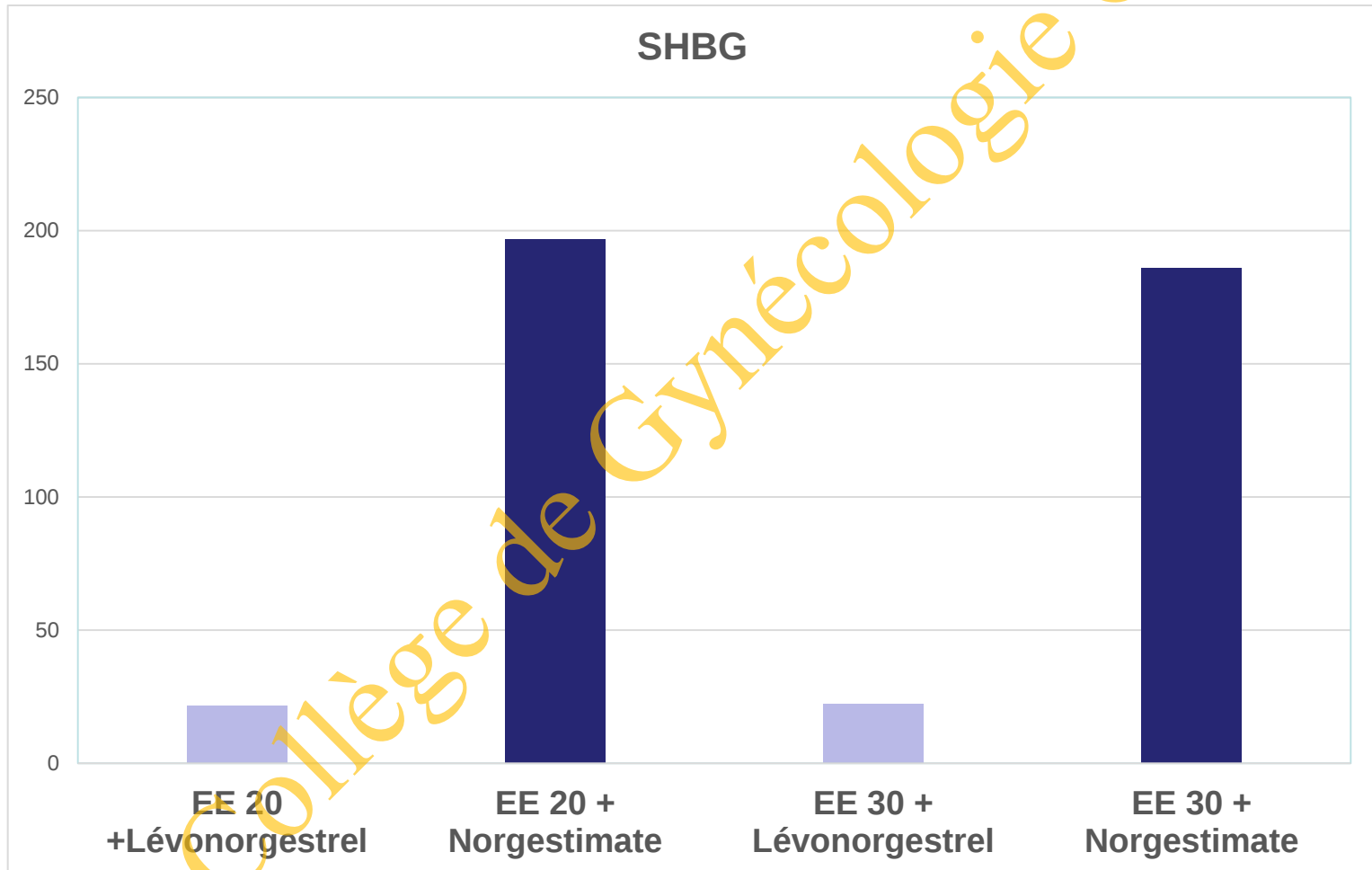
Study : Authors (year)	Number of cases / controls	Odd ratio (IC à 95%)
Lewis (1996)	19 / 31	1.85 (0.95-3.58) // LVN
Farmer (2000)	15 / 40 440 WY	1.1 (0.6,2.0) // LVN
Lidegaard (2002)	18 / 118	1.7 (1.0-3.2) // non use
Jick (2006)	124 / 511	1.1 (0.8-1.5) // LVN
Van Hylckama Vlieg (2009)	9 / 4	5.9 (1.7 to 21.0) // non use
Lidegaard (2011)	165 / 267 664 WY	2.56 (2.18-3.01) // non use
Bergandal (2014)	16 (311) / 3 (107)	1.5 (0.3 – 7.7) // LVN

Pooled Odd ratio **1.3 (1.0 - 1.6) // LVN**

➡ Plausibilité bio ??? ➔ NON

Estrogénéicité des COC :

SHBG – doses d'EE – Norgestimate



COC: Drospirénone *versus* Lévonorgestrel et risque de Thrombose veineuse



Authors, year of publication	Year of recruitment	OR (95% CI)
Seeger et al., 2007	2001-2004	1.0 (0.5-1.9)
Dinger et al., 2007	2000-2004	1.1 (0.7-2.0)
Van Hylckama et al., 2009	1999-2004	1.7 (0.7-3.9)
Liedegaard et al., 2011	2001-2009	2.1 (1.7-2.8)
Jick et al., 2011	2002-2008	2.4 (1.7-3.4)
Parkin et al., 2011	2002-2009	3.3 (1.4-7.6)
FDA, 2011	2001-2007	1.5 (1.2-1.9)
Gronich et al., 2011	2002-2008	1.6 (1.2-2.1)
* as compared with second-generation COC users		Pooled OR 1.7 (1.4-2.2)

Plu-Bureau G et al. BPR. Clin. Endocrinol. Metab 2013

30 DRSP // 20 LVN	30 DRSP // 30 LVN
1.7 (1.1 – 2.7)	1.6 (1.2 – 2.1)

Stegeman BH et al BMJ 2013

COC: Cyprotérone acétate *versus* Lévonorgestrel et risque de Thrombose veineuse



Authors, year of publication	Year of recruitment	OR (95% CI) <i>versus non users</i>	OR (95% CI) <i>versus 2G users</i>
Farmer et al., 2000	1992-1997		2.3 (1.0-5.5)
Parkin et al., 2000	1990-1998	17.6 (2.7-113.0)	
Vasilakis et al., 2001	1992-1999		3.9 (1.1-13.4)
Liedegaard et al., 2002	1994-1998	3.3 (1.4-7.6)	
Seaman et al., 2004	1992-1998	7.4 (3.7-15.1)	1.5 (0.8-2.6)
Van Hylckama et al., 2009	1999-2004	6.8 (4.7-10.0)	2.0 (1.3-3.0)
Lidegaard et al, 2011	2001-2009	6.4 (5.1-7.9)	2.1 (1.5-3.0)
Pooled OR		6.4 (5.4-7.7)	1.8 (1.4-2.3)

Plu-Bureau G et al. BPR. Clin. Endocrinol. Metab 2013

35 CPA // 20 LVN	35 CPA // 30 LVN
1.7 (1.0 – 3.0)	1.6 (1.1 – 2.2)

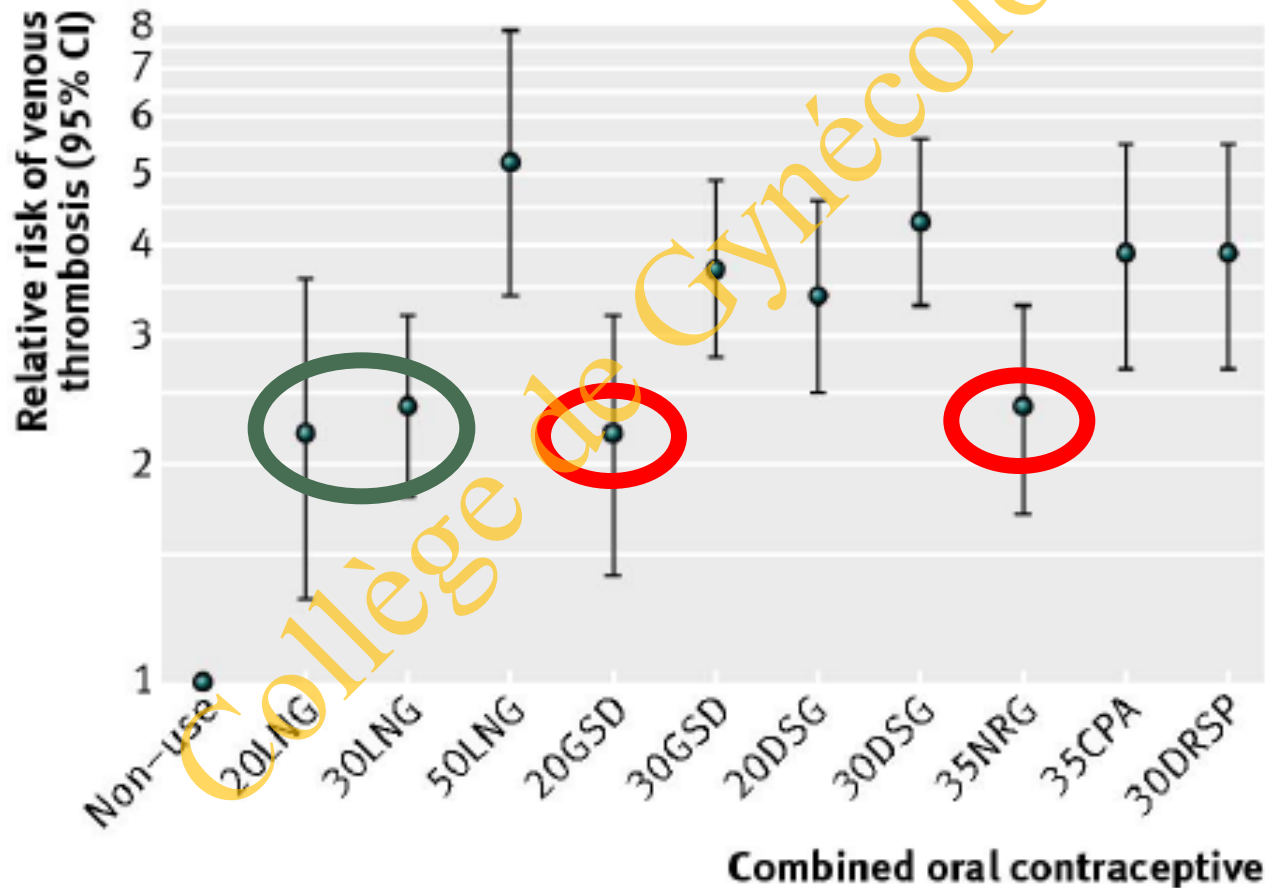
Stegeman BH et al BMJ 2013

Risque de Thrombose veineuse et COC : Impact du progestatif et de la dose d'EE



Diminution du risque

- entre 50 μg $\rightarrow$ 30-40 μg $\rightarrow$ oui
- entre 30-40 μg $\rightarrow$ 20 μg $\rightarrow$?



Patch contraceptif et risque de thrombose veineuse : données épidémiologiques



Auteurs	Nombre de femmes	RR (95% CI)
Jick et al., 2010 (combined data from studies published in 2006, 2007, 2010)	162 / 626	1.2 (0.9-1.8)
Dore et al., 2010 (combined data from studies by Cole 2007 and Dore 2010)	102 / 353	2.0 (1.2-3.3)
FDA, 2011*	456 / 669,215	1.5 (1.2-2.1)
Liedegaard al., 2012	141 / 304,744 WY	2.2 (1.0-5.0)

Poolé OR 1.5 (1.2-1.8)

* RR/ non utilisatrices 7.9 (3.5 – 17.7)

Anneau vaginal et risque de thrombose veineuse : données épidémiologiques



Auteurs, année de publication	Type d'études	Nombre de femmes	RR (95% CI)
FDA, 2011	Cohort	186 / 223,284	1.5 (1.0-2.3)
Liedegaard al., 2012	Cohort	183 / 282,009 WY	1.9 (1.3-2.7)
Pooled OR			1.7 (1.3-2.3)

* RR/ non utilisatrices 6.5 (4.7 – 8.9)

Synthèse des risques de MVTE par rapport au Lévonorgestrel + EE



Type de CO	Risque de TVP
Désogestrel ou Gestodene+ EE	1.7 (1.4-2.0)
Drospirénone + EE	1.7 (1.4-2.2)
Cyproterone + EE	1.8 (1.4-2.3)
Patch → EE + NGM	1.5 (1.2-1.8)
Anneau → EE + 3 ^{ème} GEN	1.7 (1.3-2.3)



Risque : 4 à 6 par rapport aux non utilisatrices

Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet et al, Best Pract and Research in Endoc en Metab, 2013

Contraception progestative et risque de thrombose veineuse



Type de progestatif	Conard 2004	Lidegaard 2011	Lidegaard 2012
<u>Oral</u> LVN 30 µg or NETA 350 µg Desogestrel 75 µg		0,56 (0,29-1,07) 0,64 (0,29-1,42)	
<u>Implant</u> Chlormadinone acetate 10 mg*	0.84 (0.18-3.93)		1,40 (0,58-3,38)

* Femmes à haut risque de thrombose veineuse

➡ Pas de modification du risque de thrombose

➡ Pas de modification de l'hémostase

(Conard et al, 1980 Vieira et al 2007)

DIU-LVN et risque de Thrombose



Auteurs	Type d'étude	OR (95% CI) <i>IUS LVN versus non users</i>
Van Hylckama Vlieg , 2010	Cas-Témoins	0.3 (0.1 – 1.1)
Lidegaard al., 2012	Cohort	0.6 (0.4 – 0.8)
Bergandal et al, 2014	Cas-Témoins	0.6 (0.4 – 1.0)
Pooled OR		0.57 (0.44 - 0.76)

Medroxyprogestérone et risque de thrombose veineuse



Auteurs	Type d'études	OR (95% CI) <i>MPA versus non utilisatrices</i>
WHO, 1998	Cas-témoins	2.2 (0.7 – 7.3)
Van Hylckama Vlieg , 2010	Cas-témoins	3.6 (1.8 – 7.1)
Bergandal, 2014	Cas-témoins	2.2 (1.3 – 4.0)
OR poolé		2.6 (1.8-3.8)

☞ activité glucocorticoïde

☞ Modification RPCA → tendance prothrombotique
(Goldstein et al, 2007)

COC et risque de thrombose veineuse



- A doses équivalentes d'EE, effet différent du progestatif associé → climat hormonal de la CO
- En première intention : prescription d'une COC contenant du Lévonorgestrel (2^{ème} génération) → norgestimate ?
- Même effet des différentes voies d'administrations → contre-indication si risque vasculaire
- Effet neutre des contraceptions progestatives SAUF Depot-Provera 💣

Quelle Contraception en cas d'acné sévère ou si contre-indication à la COP?



Acétate de cyprotérone (Androcur®)

● Progestatif de la famille des prégnes

● Mécanisme d'action:

o Fort pouvoir anti-androgénique

- Anti-androgène périphérique par liaison compétitive avec la DHT sur le récepteur

- Diminue l'activité 5-alpha-réductase

o Puissante activité antigonadotrope

● Mode d'administration:

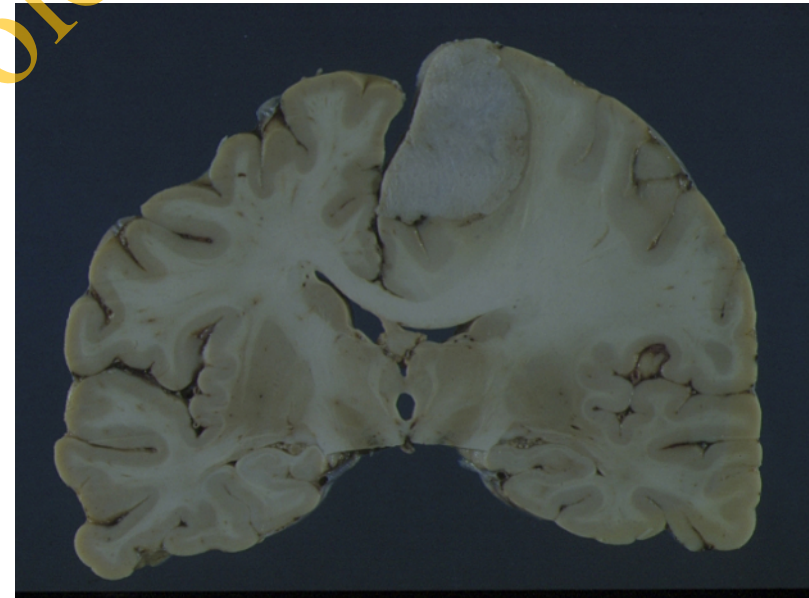
o 1 cp de 50mg d'Androcur + 17 β estradiol PO ou percutané,
21j/28

Effets indésirables possibles: spottings, prise de poids...

Méningiome



- La plus fréquente des tumeurs non gliales du SNC (30%)
- Tumeur bénigne
- Risque récidive
- Incidence annuelle : 3- 6/100000
- Pic incidence : 50-60 ans
- Classification OMS
 - grade I bénin > 90 %
 - grade II intermédiaire 5-7%
 - grade III anaplasique 1-3%
- Cas sporadiques / neurofibromatose
- FR = hormones - irradiation



Méningiome : hormonodépendance



- Sex ratio femmes/hommes = 2
- Prépondérance des méningiomes grade I → femmes
- Accélération de croissance pendant grossesse
- Association méningiome – cancer sein
 - Risque K sein si méningiome : 1,5
 - Risque de Méningiome si K sein : 1,3
- Récepteurs progestérone +++
 - Taux élevé dans la majorité des méningiomes de grade I
 - Taux inversement corrélé au grade
- Taux faible inconstant de RE et RA
- Travaux in vitro-animal
 - Progestérone stimule la croissance
 - Mifépristone inhibe la croissance

Acétate de cyprotérone et risque de Meningiome



Généralistes anglais

Utilisation de CO	Cas	Témoins	OR (IC à 95%)
Non utilisatrices	545	7295	1
Utilisatrices	4	52	1.03 (0.36-2.95)
Progestatifs	2	17	1.32 (0.64- 2.76)
E+P	2	35	1.01 (0.50-2.03)

Cea-Soriano 2012

Case number	Age (years)	Gender	First CPA prescription registered (Date)	Last CPA prescription registered before diagnosis (Date)	Meningioma diagnosis date	Time from first prescription to diagnosis (years)	Indication	Localization of tumour
1	83	M	23/09/2003	17/03/2005	09/01/2006	2.3 years	Prostate cancer	Cavernous sinus
2	71	M	24/07/2002	18/01/2005	08/03/2005	2.6 years	Prostate cancer	Olfactory groove
3	66	F	03/03/2003	13/05/2005	26/09/2005	2.6 years	Not specified	Olfactory groove
4*	43	F	09/09/2004	11/07/2006	18/01/2007	2.3 years	Androgenic alopecia	Left cerebral hemisphere

→ Hautes doses de CPA : ratio **11.4** (4.3 – 30.8)

→ Mais calculé sur 4 cas / 6663 personnes années

Gil et al Br J Clin Pharm 2011

Méningiome – Acétate de cyprotérone : En pratique



Pas de recommandations formellement éditées

- Si prise au long cours ou apparition de céphalées, prescrire IRM cérébrale
- Si découverte d'un méningiome: arrêt du CPA et privilégier une contraception non hormonale
- Contraception hormonale : Possible après exérèse complète si absence RP sur pièce opératoire

Quelle Contraception en cas d'acné sévère ou si contre-indication à la COP?



● Spironolactone + Acétate de chlormadinone (Lutéran®)

o Activité antigonadotrope du Lutéran

o Spironolactone

- *Structure voisine de la progestérone*
- *Se lie aux récepteurs minéralocorticoïdes et aux récepteurs à la progestérone et aux androgènes*
- **Mécanisme d'action:**
 - *Diminution de la biosynthèse de la testo par inhibition du cytochrome P450*
 - *Inhibition de la liaison de la DHT au récept des androgènes*

o Mode d'administration:

1 cp de 10mg de Lutéran 21 jours sur 28 + Spironolactone

Débuter à 50mg/jour et augmenter jusqu'à 100mg/j en continu (contrôler le ionogramme sanguin)

Spironolactone: efficacité prouvée pour hirsutisme mais pas pour l'acné

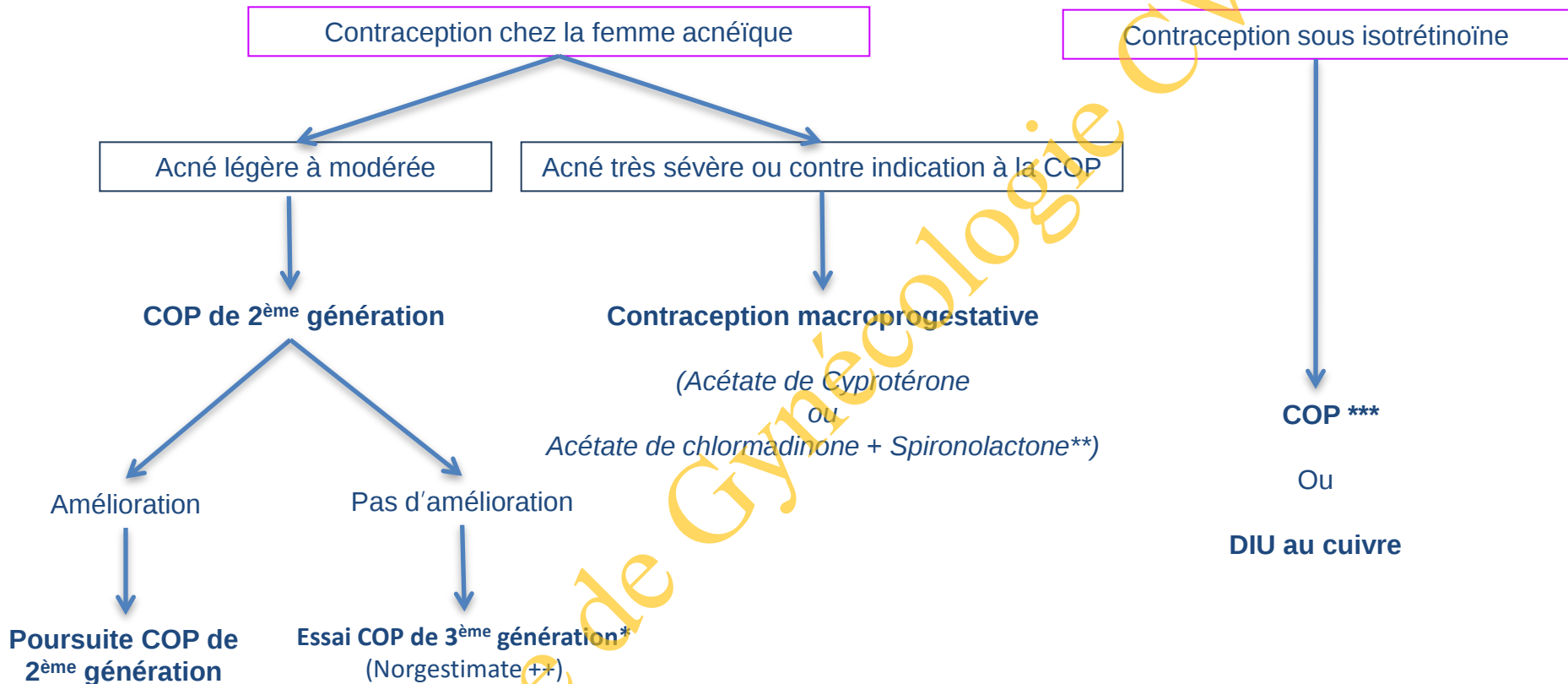


● Recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS (2008)

- o Prescription d'une contraception médico-légale
- o Doit remplir 3 conditions
 - Efficacité absolue
 - Absence d'effet androgénique
 - Absence d'effet néfaste sur le profil lipidique
 - ✓ (risque de dyslipidémie sous Roaccutane)
- o Débutée un mois avant le début du ttt, poursuivie un mois après son arrêt.

Contraception et acné :

En pratique



* : En France, la COP de 3^{ème} génération triphasique (norgestimate) est la seule association oestro-progestative ayant l'indication dans le traitement de l'acné

** : Association non validée

*** : L'association 35 mg d'EE + 2mg d'acétate de cyprotérone n'a pas l'indication « contraception » en France et ne doit donc pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne

Quand faire un bilan d'hyperandrogénie?



ACNÉ DANS UN CONTEXTE D'HYPERANDROGÉNIE

Caractéristiques de l'acné dans le cadre d'une hyperandrogénie :

- o inflammatoire
- o topographie masculine (menton, cou, thorax)
- o apparition précoce (parfois avant puberté) ou tardive /explosive

Collège de Gynécologie CVL

Quand faire un bilan d'hyperandrogénie?



Bilan étiologique si :

o Autres signes d'hyperandrogénie

- Hirsutisme
- Hyperséborrhée

o Signes de virilisation :

- alopécie,
- hypertrophie clitoridienne,
- raucité de la voix,
- hypertrophie musculaire

o Spanioménorrhée associée

o Apparition brutale

Hirsutisme: Score de Ferriman



L'échelle Ferriman-Gallwey pour hirsutisme

Points	1	2	3	4
Lèvres				
Menton				
Torse				
Bras				
Pubis / Paraombilical				
Jambes				
Dos				
Fesses				

Score :

de 8-12 léger ;

13-25 moyen ;

> 25 sévère

RESULTATS:

Un score supérieur à 8 est pathologique

De 8 à 16 = hirsutisme léger

De 17 à 25 = hirsutisme modéré

Plus de 25 = hirsutisme sévère

Quel bilan en cas d'hyperandrogénie?



Bilan après 2 mois d'arrêt des traitements hormonaux, entre J5 et J7

Bilan hormonal

- o FSH, LH, Estradiol, SHBG
- o Testostérone totale, Delta-4 androstènedione, SDHA
- o Test au synacthène sur 17-OH-Progestérone
- o FLU

Bilan d'imagerie

- o Echo pelvienne (SOPK)



950 patientes venant consulter pour signes cliniques d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, alopécie)

- Maladies spécifiques

- Tumeurs ovariennes ou surrénaliennes sécrétant des androgènes 0.20%
- HCS non classique 4.3%

- Diagnostics les plus fréquents

- SOPK 72.1%
- Hirsutisme idiopathique 7.6 %
- Hirsutisme+androgènes élevés 15.8 %

Troubles de l'ovulation d'Origine ovarienne

Avec hyperandrogénie



SOPK : 1ere cause d'anovulation chez la femme

Définition

● Critères de Rotterdam (2/3)

oOligo et/ou anovulation

oHyperandrogénie clinique et/ou biologique

oAspect échographique d'ovaires polymicrokystiques: ▫ D'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire ▫ Et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire

+ élimination des diagnostics différentiels (hyperprolactinémie, bloc en 21 hydroxylase)

● Souvent associé:

oSurpoids

oSyndrome métabolique avec insulino-résistance

Contraception et acné :

Pour en savoir plus



- [1] Pawin H, Beylot C, Chivot M, et al. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol, 2004, 14 : 4-12.
- [2] Poli F, Dreno B, Vershoore M. An epidemiological study of acne in female adults : results of a survey conducted in France. J Eur Acad Dermatol 2001 ; 15 : 541-545.
- [3] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review). The Cochrane Library 2012, Issue 7.
- [4] Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives. Use of lower doses. Contraception 2006; 73: 23-9.
- [5] Koltun W, Lucky A, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Contraception, 2008, 77 : 249-256.
- [6] Lucky AW, Henderson TA, Olson WH et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1997, 37 : 746-75
- [7] AFSSAPS- Recommandations de bonne pratique. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Ann Dermatol Venerol, 2008, 135 : S121-S122.