Mensuel # 241 • Mars 2015
Cahier 4

# réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

## Journées Dermatologiques de Paris Symposium satellite

# Une innovation dans la prise en charge de l'acné

**Rédaction : Dr E. Amsler**

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien des Laboratoires dermatologiques Avène

# Une innovation dans la prise en charge de l'acné

**Compte rendu rédigé par le Dr E. AMSLER**
Service de Dermatologie, hôpital Tenon, PARIS.

**Dans l'acné, les modifications du microenvironnement liées aux changements hormonaux entraînent, principalement à l'adolescence, une rupture d'équilibre et le basculement du follicule pilosébacé en microcomédon et l'entrée dans le cycle de l'acné. Le rôle des différentes solutions thérapeutiques est d'empêcher cette bascule en ciblant soit la production de sébum, soit directement *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), soit les deux.**

**La prise en charge du patient acnéique nécessite également de tenir compte de l'impact psychologique important de cette dermatose affichante, en particulier chez l'adolescent.**

**Pour traiter toutes ces questions, les Laboratoires dermatologiques Avène ont organisé, dans le cadre des JDP, un symposium satellite au cours duquel a été présenté leur dernière innovation, un cosmétique pour peaux à tendance acnéique, combinaison de trois actifs ciblant la production du sébum, l'hyperkératinisation et *P. acnes*.**

## Les traitements topiques dans l'acné : pour quoi faire ?

D'après la présentation du Pr J.-H. Saurat (Genève).

L'acné est un désordre multifactoriel dans lequel apparaît une bascule, invisible cliniquement, du follicule pilosébacé normal en microcomédon qui va lui-même entraîner la lésion inflammatoire. C'est au niveau de l'isthme du poil, dans le canal pilaire, que tout le processus se déroule.

La première étape clé de la comédogenèse consiste en l'altération de l'épithélium de l'infundibulum, particulièrement au niveau de l'isthme correspondant à la jonction du canal de la glande sébacée, avec une hyperprolifération des kératinocytes et une diminution de la séparation des cornéocytes canalaires [1]. Des données récentes démontrent que des cellules souches sébacées sont localisées dans la basale de la paroi de l'isthme et, en présence de facteurs comédogènes, s'opère un ralentissement de la différenciation sébacée s'accompagnant d'un *switch* de différenciation vers un type épidermique. C'est cette kératinisation progressive du canal qui est à l'origine de la formation d'un microcomédon.

Parmi les facteurs comédogènes classiques – défaut de contrôle des androgènes, effet comédogène de certains lipides du sébum, modulation cytokinique (l'IL1 augmente la comédogenèse tandis que le facteur de croissance épidermique [EGF] l'inhibe) [2] – *P. acnes* semble être le facteur majeur. Sa croissance est liée à la présence de lipides et, lorsque sa densité dans l'infundibulum dépasse un certain seuil appelé *quorum sensing* [3], *P. acnes* perd son caractère de germe saprophyte et devient pathogène.

Le rôle des traitements topiques est donc de maintenir *P. acnes* à l'état commensal pour empêcher cette bascule. Cela peut se faire par différents moyens, en particulier le contrôle de la séborrhée et les antibactériens.

La réduction du sébum est la meilleure façon de réduire *P. acnes*. L'effet préventif de petites doses d'isotrétinoïne orale pourrait être une solution, mais elle n'est pas acceptable au plan règlementaire. Un topique ayant un effet sébosuppresseur suffisant pourrait jouer ce rôle de *disease-modifying compound* (produit modifiant le cours d'une maladie chronique). Il est intéressant de noter ici que le degré précis de sébosuppression nécessaire pour maintenir *P. acnes* dans un état commensal n'est pas connu.

*P. acnes* peut également être contrôlé par des antiseptiques et des antibiotiques.

Cependant, aucun progrès n'a été réalisé dans ce domaine depuis des décennies, et les effets secondaires des traitements antiseptiques ou antibiotiques prolongés sont loin d'être négligeables. Un espoir réside dans l'utilisation des connaissances sur la biologie de *P. acnes* pour développer des méthodes adaptées au contrôle ciblé des bactéries de l'isthme.

Peut-on envisager que des soins pour peaux à tendance acnéique puissent empêcher l'entrée dans le cycle de l'acné ? L'objectif serait de créer un environnement favorable dans l'infundibulum et de maintenir *P. acnes* dans un état commensal afin de prévenir l'entrée dans le cycle de l'acné du plus grand nombre possible de glandes sébacées.

# Une approche innovante dans l'accompagnement cosmétique de l'acné

D'après la présentation du Dr D. Redoulès (Toulouse).

Les modifications hormonales, induites en particulier à l'adolescence, entraînent une augmentation de la production de sébum du canal pilaire. Cette modification du microenvironnement va induire une augmentation de la prolifération de *P. acnes*. La rupture de cet équilibre dans quelques unités pilosébacées crée la lésion et le basculement dans le cycle de l'acné.

Dans une étude comparant la densité de *P. acnes* dans une biopsie de peau d'un patient acnéique comparativement à une population contrôle, il a été mis en évidence une augmentation très significative de *P. acnes* (***fig. 1***) jusqu'à une quantité seuil capable d'entraîner une réponse inappropriée à l'origine de la formation de la lésion. Partant du constat que les *P. acnes* produisaient plus de lipases durant leur croissance et bien plus encore au-delà du *quorum sensing*, il est devenu envisageable de mettre à profit cette propriété afin d'élaborer une stratégie ciblant les unités pilosébacées qui sont le siège d'un déséquilibre.

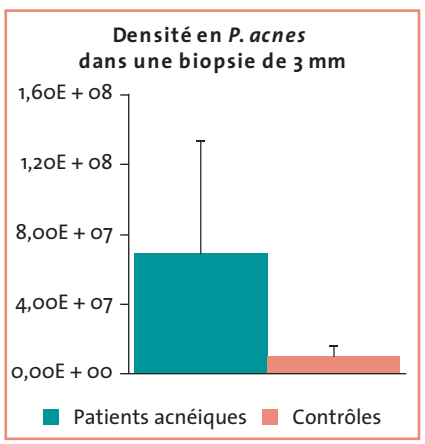


**Fig. 1 :** Densité de *P. acnes* dans la peau lésionnelle comparativement à la peau saine.

Le sébum est constitué à 50 % de glycérol couplé à 3 acides gras. Au cours de sa croissance, *P. acnes* produit davantage de lipase qui va cliver et libérer ces 3 acides gras du glycérol que *P. acnes* utilisera pour sa croissance. L'approche innovante des Laboratoires dermatologiques Avène a consisté à synthétiser une molécule hybride, analogue des triglycérides qui sont un substrat pour la lipase de *P. acnes*. Il a été montré *in vitro* que le Diolényl®, hydrolysé par la lipase recombinante de *P. acnes*, permet la libération d'octanediol, molécule à activité anti-*P. acnes*, et d'acide α-linolénique aux propriétés anti-inflammatoires. Ce phénomène se produit en plusieurs étapes, la première étant la reconnaissance de cet analogue de substrat par la lipase. Cette biotransformation a été démontrée dans un modèle de peau reconstruite avec présence d'acide α-linolénique dans différents compartiments cutanés après application de la prodrogue radiomarquée à la surface de la peau. Plus particulièrement, la libération d'acide α-linolénique est plus importante dans les couches profondes de la peau (alors que la concentration de prodrogue diminue) pour être maximale dans le follicule pilosébacé (***fig. 2***).

L'action anti-*P. acnes* de l'octanediol a été examinée à deux concentrations. À pH physiologique et à la concentration la plus basse (0,5 %), une diminution importante de la bactérie est observée après un temps de contact de 1 heure. À 1 %, aucune bactérie résiduelle n'a été détectée dans ces conditions expérimentales et cela après un temps de contact de seulement 5 minutes.

L'acide α-linolénique a, quant à lui, une activité anti-inflammatoire, en inhibant notamment la libération des médiateurs inflammatoires de la cascade de l'acide arachidonique (***fig. 3***). Dans une culture de kératinocytes, l'acide α-linolénique inhibe effica-

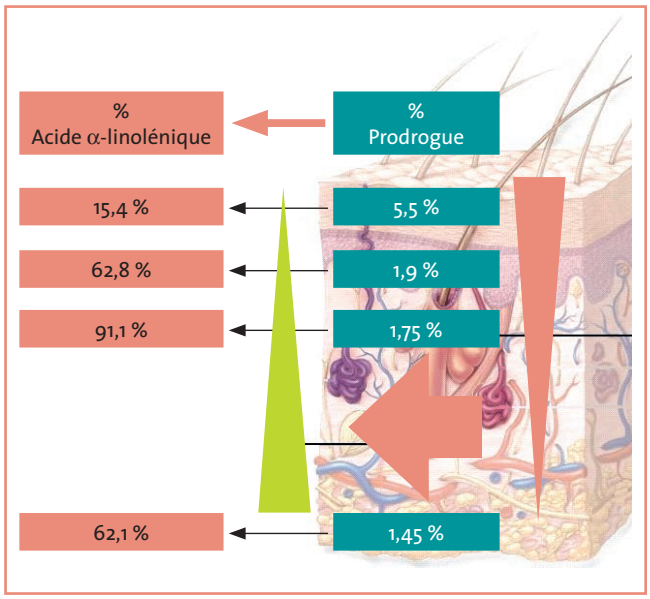


**Fig. 2 :** Distribution du Diolényl® et de l'acide α-linolénique dans les différentes couches cutanées.

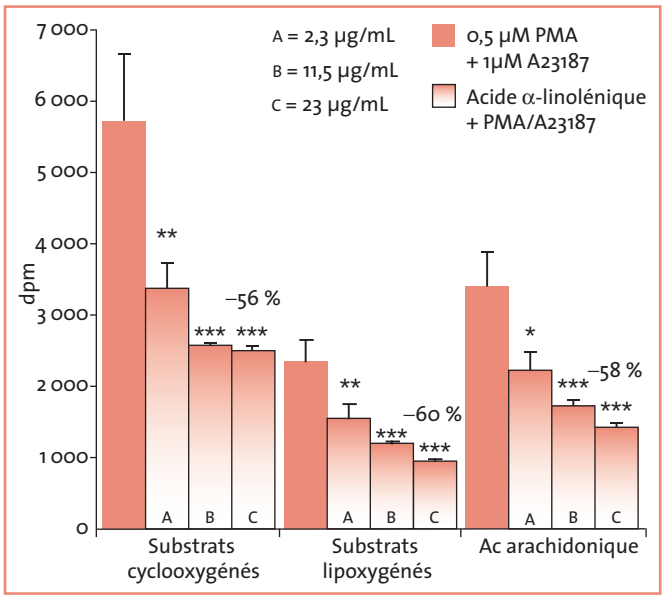


**Fig. 3 :** Effet de l'acide α-linolénique sur l'inhibition de la cascade de l'acide arachidonique.

cement la libération des métabolites des voies de la cyclooxygénase et de la 5-lipooxygénase. Il diminue également la libération d'IL8 qui pourrait être à l'origine de la genèse de la lésion inflammatoire. Le Diolényl® se présente donc comme une prodrogue dont l'activation se produit dans les unités pilosébacées avec une activité anti-*P. acnes* ciblée, proportionnelle à la quantité de cette bactérie, associé à une inhibition des voies pro-inflammatoires.

Deux autres actifs vont être associés au Diolényl® dans ce nouveau soin pour peaux à tendance acnéique des Laboratoires dermatologiques Avène : la monolaurine et l'X-Pressin™ (***fig. 4***).

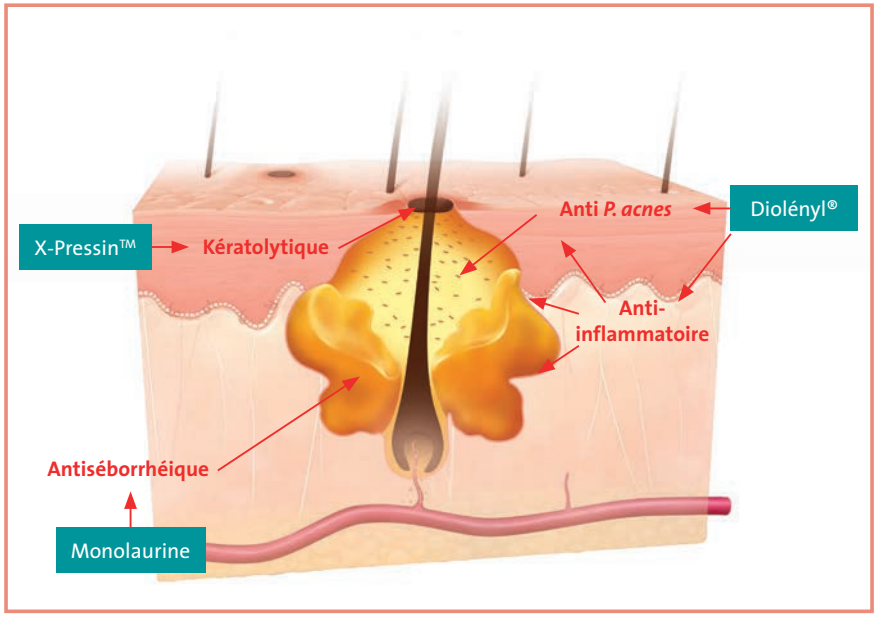


**Fig. 4 :** Différents effets de la combinaison des trois actifs.

- La monolaurine a une action séborégulatrice par ses propriétés anti-5α-réductase et inhibitrice de la prolifération des sébocytes (***fig. 5***). Sur des cultures de sébocytes différenciés en présence d'androgènes, la monolaurine induit en effet une inhibition significative de la production de lipides et de la prolifération de sébocytes de 68 %.

- L'X-Pressin™ est une enzyme d'origine naturelle, exfoliante physiologiquement, sans nécessité d'acidification car elle est active à pH physiologique. Ces deux effets permettent un gain de tolérance et de cosméticité.

Dans une étude préliminaire portant sur 38 sujets acnéiques, l'utilisation de la combinaison de ces 3 actifs (Diolényl®, monolaurine, X- Pressin™) a permis une amélioration nette de l'état acnéique de 97,4 % des patients après 6 semaines d'utilisation.

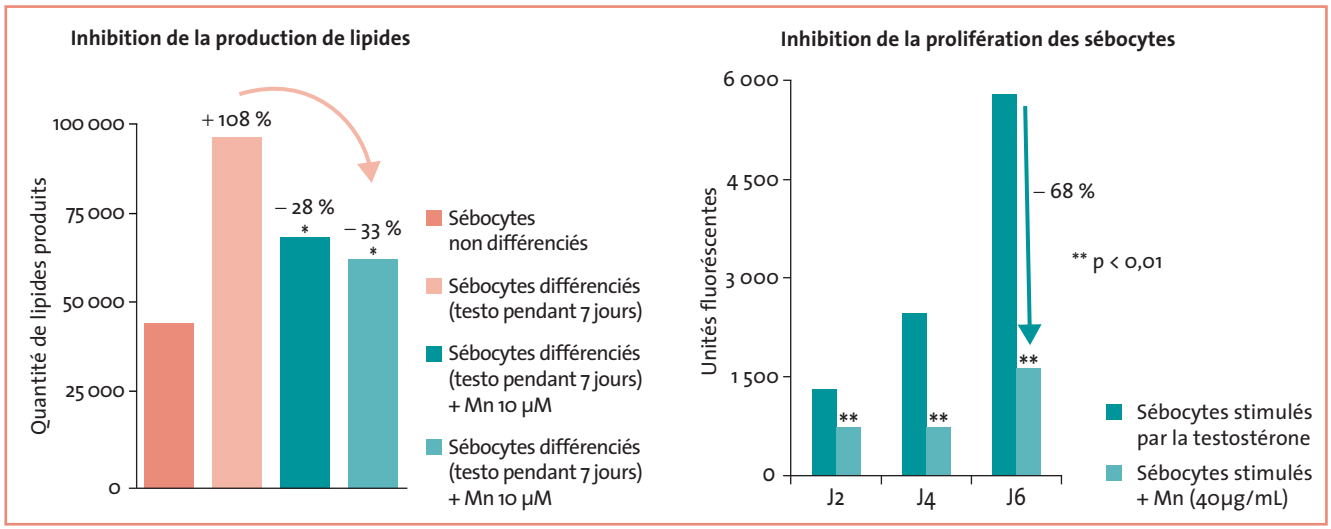


**Fig. 5 :** Effets séborégulateurs de la monolaurine (Mn) sur des sébocytes stimulés par la testostérone (testo).

# Impact psychologique de l'acné sur les adolescents du XXIe siècle : décoder pour mieux soigner

D'après la présentation du Dr O. Revol (Lyon).

L'acné est de nos jours une préoccupation très importante pour les adolescents qui en souffrent, comme en témoignent des études montrant que 1 adolescent sur 2 consulte pour son acné et que ce problème apparaît très important pour 8 adolescents sur 10.

La peau a différentes symboliques. Elle protège et crée une limite entre le dedans et le dehors ; elle permet les échanges par le contact et le toucher, est le reflet de nos émotions et parfois la preuve que quelque chose a changé [4].

La peau est aussi un outil de séduction, destinée à être regardée, touchée, caressée lorsqu'elle est maquillée, épilée et parfumée. Enfin, la peau tatouée, percée, scarifiée est un lieu d'expression choisi, privilégié à l'époque actuelle par les adolescents.

L'acné a des conséquences importantes chez l'adolescent. Une étude transversale de grande envergure portant sur 10 000 adolescents en Nouvelle-Zélande a par exemple montré que l'acné était associée à un risque accru de symptômes dépressifs et de tentatives de suicide [5]. Mais ce n'est pas la gravité de l'acné qui influe sur la gravité de la dépression.

D'autres études ont démontré que l'acné altère la qualité de vie et que les symptômes dépressifs sont statistiquement plus fréquents chez les adolescents acnéiques, garçons et filles, traités ou non, que chez les non acnéiques [6]. L'acné est responsable de troubles anxieux, de dépression, de baisse de l'estime de soi et d'altération de la qualité de vie. À l'inverse, le traitement de l'acné améliore l'estime de soi, l'image du corps, la confiance en soi…

Évaluer l'impact psychologique de l'acné impose de bien comprendre l'adolescent d'aujourd'hui et ses nouveaux codes. L'adolescence est un passage, une transition relativement compliquée. Les modifications hormonales font revivre des émotions infantiles mais de façon démultipliée ; il faut accepter des transformations physiques qu'on ne maîtrise pas ; et c'est aussi un moment difficile avec des pertes, comme le deuil du corps, des illusions et de la peau de l'enfant.

Cette transition souvent bruyante va se manifester tout à la fois par une opposition et des troubles de l'humeur. L'opposition est indispensable pour se dégager et, selon le principe d'Archimède, l'adolescent résiste là où les parents insistent ! Elle permet aussi de mettre à l'épreuve les limites parentales. Les troubles de l'humeur se

caractérisent par une certaine tristesse, normale chez l'adolescent, avec une asthénie physique et psychique, une tendance à la provocation (*provocare* c'est susciter la parole) et une irritabilité agressive (en terrain inconnu, on se protège…) : l'adolescent qui a perdu son ancienne carapace et n'a pas encore la nouvelle agresse pour se protéger.

Des nouveautés apportent des clés pour comprendre le cerveau de l'adolescent, la maturation cérébrale et l'approche générationnelle. La maturation complète du cerveau est aboutie vers 24 ans chez le garçon et 22 ans chez la fille. Cette maturation s'effectue d'arrière en avant ; ainsi, le cortex frontal qui est la partie antérieure mature en dernier, d'où les émotions avant la raison ! Cette immaturité du cortex frontal explique les blocages des adolescents à planifier et à concevoir à long terme, le besoin de résultats immédiats, le manque de flexibilité mentale et les difficultés à résister à la tentation.

L'approche générationnelle s'intéresse aux groupes sociaux qui ont connu des expériences similaires, les parents de la même génération, les influences politiques, socioculturelles, musicales et une vision du monde différente de la génération précédente. Les adolescents actuels représentent la génération Y (génération Z pour les moins de 15 ans). Cette génération est née entre 1981 et 1996, avec les crises sociales, géopolitiques, économiques et les nouvelles technologies. Cet environnement très insécurisant induit des réflexes différents et des notions économiques différentes.

Les trois grandes caractéristiques de la génération Y sont [7] : des enfants rois, surinvestis par leurs parents, au futur très incertain et contemporains d'Internet. Ces enfants rois, très désirés, presque choisis, sont adulés, photographiés, peu critiqués, même quand leurs comportements sont inadaptés. Ils sont aussi stimulés par de nombreuses activités extrascolaires, où il n'y a que des gagnants. C'est la génération trophée ! On ne leur a appris ni l'échec ni qu'un résultat se mérite. Ces enfants sont supervisés par des parents très impliqués, prêts à intervenir à tous moments (parents hélicoptères ou même parents drones) ; ils sont consultés sans cesse par des parents prêts à répondre à toutes leurs demandes et considérés trop tôt comme des partenaires à égalité avec les adultes. Ils sont au courant de tout et n'ont pas de temps à perdre avec des traitements inutiles.

Internet est au cœur de cette génération, les adolescents sont fascinés par les écrans et influencés par les réseaux sociaux. Ils ne se contentent pas d'une information théorique, et sont habitués à avoir tout "tout de suite". Ils sont impatients et détestent perdre du temps pour des activités inutiles ou inapplicables immédiatement. Du coup, ces jeunes questionnent la légitimité des adultes. Dans un monde dominé par la technologie, ils apprennent des choses à leurs parents et remettent en question les règles imposées par les adultes.

En ce qui concerne la prise en charge des patients acnéiques, les dermatologues sont confrontés à de nouveaux problèmes dans la prise en charge de l'acné de cette génération Y :
– hygiène de vie : sommeil insuffisant et stress ;
– rapport au temps modifié : désir d'un traitement rapidement efficace et exigence d'une disparition des cicatrices ;
– apparence : impossibilité de sortir sans maquillage, régimes nombreux, hyperprotéinés ;
– relations familiales : mères omniprésentes et manque d'autonomie ;
– troubles de l'humeur.

Pour améliorer les soins et la prise en charge, il faut voir l'adolescent seul. Il est nécessaire aussi d'affirmer la légitimité du médecin et, pour y parvenir, il est important de connaître les codes des adolescents, de leur parler "cash" et les aborder par la "périphérie" (sport, loisirs…) pour arriver à ce qui nous intéresse. L'humeur et l'anxiété devront être évaluées en utilisant par exemple des échelles de scores (échelle HAD) d'anxiété et de dépression.

Quand faut-il s'inquiéter face à un adolescent acnéique et envisager une aide psychologique ? Uniquement s'il existe une mauvaise observance, une résistance au traitement, des antécédents de vulnérabilité psychologique et des comportements aggravants comme le grattage…

Au total, les caractéristiques des adolescents du XXIe siècle compliquent leurs rapports avec leur peau… et avec leur médecin. Traiter l'acné devient plus compliqué dans une société préoccupée par l'urgence et l'apparence. Le retentissement psychologique de l'acné doit être évalué par le médecin.

## Bibliographie


1. Cunliffe WJ, Holland DB *et al.* Comedone Formation: Etiology, Clinical Presentation, and Treatment. *Clinics in Dermatology*, 2004;22:367-374
2. Shaheen B, Gonzalez M. Acnes sans *P. acnes*. *JEADV*, 2013;27:1-10
3. Lwin SM, Kimber I, McFadden J. *P. acnes*, quorum sensing and danger. *Clin Exp Dermatol*, 2014;39:162-167.
4. Revol O. Tatouages, piercings et scarifications, *Réalités Pédiatriques*, 2009.
5. Purvis D *et al.* Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health*, 2006;42:793-796.
6. Halvorsen JA *et al.* Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:363-370.
7. Boule F. Highly different, Generation Y, a major challenge for medical education. *Pédagogie Médicale*, 2012;13:9-25.

*Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* – N° 241 – Cahier 4 – Mars 2015
Éditeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris
Numéro de commission paritaire : 0117 T 81119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la publication : Dr Richard Niddam
Tél. : 01 47 00 67 14 – Fax : 01 47 00 69 99 – E-mail : info@performances-medicales.com
Impression : Léonce Deprez – Ruitz – © Bucchi Francesco/shutterstock.com.

# *Un cheval de Troie pour leurrer P. acnes*

## Peaux à tendance acnéique

# Cleanance EXPERT

*Analogue des triglycérides et véritable leurre pour P. acnes,* **Diolényl®** [1] *est scindé par ce dernier en 2 molécules, l'une anti-irritante et l'autre antibactérienne.*

1. **Soin complet anti-imperfections**
2. **Haute tolérance en association** avec les traitements topiques [2]
3. **Texture hydratante et matifiante** oil-free

*(1) Brevet Pierre Fabre n° EP 2 379 484B1*
*(2) 48 sujets - 2 applications par jour sur une peau nettoyée, après pénétration complète du traitement médicamenteux topique, pendant 6 semaines.*

23RD WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY VANCOUVER 2015
SILVER SPONSOR
Pierre Fabre Dermo-Cosmétique

EAU THERMALE Avène
*L'innovation en Dermatologie*

Création SYMBIOSE - Ph. : J.L.Stanfield/National Geographic/Gettyimages.