

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?



→ **F. BALLANGER-DESOLNEUX**
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie multifactorielle qui constitue le premier motif de consultation en dermatologie libérale. Les tableaux cliniques variés font l'intérêt de cette pathologie. Classiquement décrite comme une pathologie de l'adolescent, l'acné peut persister à l'âge adulte chez près de 40 % des jeunes femmes. Comme d'autres dermatoses, l'acné peut avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients. En effet, même après résolution de la phase inflammatoire, il peut subsister des cicatrices, génératrices de perte de confiance en soi et de stress.

Nouveautés en physiopathogénie

1. Inflammation et immunité innée

L'acné a longtemps été considérée comme une pathologie liée à une desquamation anormale des kératinocytes

du follicule pilosébacé. Traditionnellement, les lésions d'acné étaient divisées en lésions inflammatoires (papules, pustules, kystes et nodules) et non inflammatoires (comédons ouverts ou fermés). Ces dernières années, il a été démontré que l'acné est une pathologie primitivement inflammatoire. Le rôle de l'inflammation et de l'immunité innée sont mieux compris et l'article récent du Pr B. Dréno fait le point sur ce sujet : il existe une inflammation périfolliculaire infraclinique précédant la formation du microcomédon. De plus, l'inflammation est retrouvée dans tous les types de lésions acnéiques : comédons, papules, cicatrices et hyperpigmentations post-inflammatoires [1].

L'immunité innée produit une réponse rapide aux pathogènes comme fonction de protection cutanée. Les *Toll-like receptors* (TLRs) sont des protéines transmembranaires capables de reconnaître des molécules associées à des pathogènes. Leur activation conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que des interleukines et du TNF α . Il a été montré que de nombreux gènes contrôlant le système de l'immunité innée étaient activés chez les patients acnéiques. Ainsi, de multiples voies de l'immunité innée influencent la pathogénie de l'acné : altérations de la fonction barrière, surexpression de molécules inflammatoires et de peptides antimicrobiens, stimulation de voies effectrices par *P. acnes* [1].

2. Rôle de *P. acnes* : cible de l'immunité innée et adaptative

P. acnes a un rôle reconnu dans la pathogénie de l'acné. Il stimule l'inflammation par différents mécanismes :

– libération d'agents pro-inflammatoires tels que des lipases qui modifient

la composition du sébum, des protéases qui détruisent le mur folliculaire et des facteurs chimiotactiques qui recrutent tout d'abord des lymphocytes CD4+, puis des polynucléaires neutrophiles, puis des monocytes ;

– stimulation de l'immunité innée *via* les TLRs induisant des sécrétions de cytokines pro-inflammatoires. Tout récemment, une étude française a étudié *in vitro* les protéines de surface de *P. acnes* reconnues par TLR2. Un facteur nommé CAMP1 pourrait contribuer à la virulence de *P. acnes* en amplifiant la réaction inflammatoire *via* l'interaction directe avec TLR2 [2]. Par ailleurs, il a été montré que plus il y a de cellules exprimant TLR2, plus l'acné est sévère [1] ;

– activation de l'inflammasome (complexe de protéines cytoplasmiques régulant l'activation et la sécrétion de cytokines) et de la sécrétion d'IL1 β ;

– par ailleurs, des peptides antimicrobiens produits en réponse à *P. acnes* stimulent une réponse inflammatoire excessive.

P. acnes est donc un élément crucial de l'exacerbation de l'inflammation dans l'acné.

Il a été clairement démontré qu'il existe plusieurs souches de *P. acnes* ayant des effets variés sur l'immunité innée. Ainsi, Yu *et al.* ont montré que les phylotypes de *P. acnes* trouvés dans l'acné induisaient des concentrations 2 à 3 fois supérieures d'IFN γ et d'IL17 dans les cellules mononucléées du sang circulant par rapport aux phylotypes de sujets sains. *A contrario*, les phylotypes de *P. acnes* retrouvés chez des sujets sains induisaient une concentration 2 à 4 fois supérieure en IL10, une cytokine anti-inflammatoire [3]. Le microbiome aurait également une influence sur la virulence de *P. acnes*.

I L'Année thérapeutique

À côté de l'immunité innée, l'immunité cellulaire adaptative joue elle aussi un rôle dans l'inflammation de l'acné. Des données récentes montrent que *P. acnes* stimule la production d'IL17 par les lymphocytes T et que, dans les lésions d'acné, les cytokines effectrices Th1 et Th17 sont surexprimées [4]. L'acné serait donc une pathologie TH17 médiée.

Enfin, la persistance de *P. acnes* dans les lésions d'acné maintient une inflammation responsable de cicatrices et d'hyperpigmentations post-inflammatoires [1].

3. Nouveau biomarqueur : la survivine

La survivine est un inhibiteur des protéines de l'apoptose, augmentée dans les pathologies inflammatoires et fibrosantes. L'IGF1 est une hormone stimulant la lipogenèse. Des taux sériques élevés d'IGF1 sont corrélés avec une augmentation de la production de sébum et avec la présence d'acné. Assaf *et al.* [5] ont mesuré les taux de survivine et d'IGF1 chez 15 patients présentant une acné active et 15 patients ayant des cicatrices post-inflammatoires d'acné en comparaison avec 15 témoins, au moyen des techniques ELISA et Western Blot. Les résultats montrent une augmentation significative des taux sériques d'IGF1 et de survivine chez les patients acnéiques et particulièrement significative chez les patients ayant des cicatrices d'acné par rapport aux témoins. Cette étude montre un lien significatif entre l'augmentation de l'IGF1 et l'augmentation de la survivine.

L'IGF1 et la survivine pourraient donc jouer un rôle dans la pathogénie de l'acné – qui survient à l'adolescence, moment de sécrétion de l'hormone de croissance, qui elle-même stimule la synthèse hépatique d'IGF1 – et également dans les cicatrices d'acné post-inflammatoires.

4. Rôle de la vitamine D

On s'intéresse actuellement beaucoup à l'action de la vitamine D dans la peau.

La vitamine D joue un rôle important sur le système immunitaire et son déficit est impliqué dans plusieurs pathologies cutanées telles que la dermatite atopique, le psoriasis ou le vitiligo.

Zouboulis *et al.* ont étudié les effets du calcium extracellulaire (Ca) et de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)D3), sur les glandes sébacées *in vitro* et *in vivo*. *In vitro*, ils observent que l'incubation des sébocytes avec de la 1,25(OH)D3 réduit la synthèse de lipides. Par ailleurs, une concentration élevée de Ca stimule la différenciation des cellules épithéliales en kératinocytes, ce qui inhibe la différenciation sébacée et donc la lipogenèse. *In vivo*, les dosages de 1,25(OH)D3 et Ca ont été réalisés sur les sérums de 104 patients indiens acnéiques et 112 patients ayant une autre dermatose. Concernant la concentration en vitamine D, leurs résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes. En revanche, les jeunes patients acnéiques (< 24 ans) présentaient des taux de 1,25(OH)D3 significativement inférieurs à ceux des patients acnéiques plus âgés. Cela pourrait contribuer à l'augmentation du volume des glandes sébacées et à l'hyperséborrhée [6].

Parallèlement, une équipe coréenne a réalisé une étude cas-témoins (80 patients acnéiques d'âge moyen 20,9 ans et 80 témoins d'âge moyen 21 ans, appariés en sexe et âge) avec dosages de 1,25-hydroxyvitamine D3 (1,25(OH)D3). 48,8 % des patients acnéiques avaient une carence en vitamine D (< 12 ng/mL) contre 22,5 % des témoins ($p = 0,019$). La concentration moyenne de 1,25(OH)D3 était inversement associée à la sévérité de l'acné et notamment au nombre de lésions inflammatoires ($p < 0,001$). Puis, les patients acnéiques étaient randomisés en deux groupes : supplémentation en vitamine D (cholécalférol 1 000 UI/jour pendant 2 mois) et placebo. Le nombre de lésions inflammatoires diminuait de 34,6 % dans le groupe traité contre 5,8 % dans le groupe contrôle ($p < 0,05$) [7].

Ainsi, chez les sujets de moins de 24 ans, présentant une acné inflammatoire, un dosage de la 1,25 (OH) D3 et, au besoin, une supplémentation pourraient se discuter.

L'effet de la vitamine D dans l'acné pourrait être expliqué par son action régulatrice sur les sébocytes humains, par son action d'inhibition de la différenciation Th17 induite par *P. acnes* avec réduction de l'expression de Th17, cytokine inflammatoire augmentée chez les patients acnéiques. Par ailleurs, la vitamine D a des effets antimicrobiens : elle induit la production de peptides antimicrobiens tels que le LL-37 par les sébocytes humains [7]. Cette piste intéressante nécessite d'être confirmée par d'autres études.

■ Nouveautés en clinique

1. Acné de la femme adulte

Il peut s'agir soit d'une acné persistante correspondant à la poursuite ou à la rechute d'une acné présente à l'adolescence (80 % des cas), soit d'une acné tardive apparaissant à l'âge adulte (20 % des cas). Cliniquement, cette acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit d'une acné à prédominance inflammatoire (fig. 1), particulièrement sensible aux changements hormonaux durant le cycle menstruel.



Fig. 1 : Acné de la femme adulte.

I L'Année thérapeutique

Depuis quelques années, les dermatologues ont constaté une augmentation du nombre de patientes adultes consultant pour de l'acné. Plusieurs explications à cette augmentation ont été proposées.

>>> Impact des recommandations de l'ANSM concernant la prescription de contraceptifs oraux

En décembre 2012, de nouvelles recommandations concernant la prescription des pilules ont été publiées, recommandant aux prescripteurs de privilégier en première intention les contraceptifs de 2^e génération, considérés comme moins thromboemboliques.

Une étude prospective multicentrique, observationnelle, menée sur 1724 femmes (âge moyen 26,27 ans) 1 an après les nouvelles recommandations, montre que 58,7 % des patientes ont changé de contraceptif. Une augmentation de 36 % de la prescription de pilule de 2^e génération et une baisse de 48 % de la prescription de pilule de 3^e et 4^e générations ont été observées.

Cette étude, réalisée au moyen d'un questionnaire distribué aux patientes au cours de la consultation en dermatologie, avait pour but de voir l'impact de ces recommandations sur l'acné des femmes adultes. Les résultats montrent que 83,9 % des femmes ayant modifié leur contraception en passant d'une 3^e-4^e génération à une 2^e génération ont déclaré une aggravation ou l'apparition d'une acné. Suite à ces modifications de pilules, il apparaît donc que la majorité des patientes non traitées pour leur acné minime ont reçu des prescriptions de traitements topiques antiacnéiques et, parmi celles qui avaient déjà un traitement topique, 72,1 % ont nécessité la mise en route de traitements systémiques [8].

>>> Facteurs épidémiologiques

Une étude italienne multicentrique cas-témoins (248 patientes acnéiques de plus de 25 ans et 270 patientes consultant

pour une autre dermatose) a recherché par un questionnaire (informations démographiques, alimentation, prise de tabac, alcool, contraceptif, comorbidités telles que diabète, syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme, pathologie thyroïdienne, stress récent) l'impact de facteurs personnels et environnementaux sur la survenue de l'acné de la femme adulte. Les auteurs ont trouvé plusieurs facteurs associés à la survenue de cette acné :

- antécédents personnels d'acné à l'adolescence ;
- antécédents familiaux d'acné chez les parents du 1^{er} degré ;
- nulliparité ;
- hirsutisme ;
- travail de bureau : il pourrait exister un lien entre acné et environnement de travail (éclairage, air conditionné...) ;
- stress important : il est rapporté que les patientes adultes acnéiques ont des profils psychologiques particuliers (dépression, anxiété et tendance à la somatisation) ;
- certains facteurs diététiques : faible consommation de légumes, de fruits et de poissons (probablement en raison des propriétés antioxydantes de ces aliments) [9].

>>> Nouveau marqueur

La prise en charge de l'acné de la femme adulte est difficile. De nouveaux marqueurs biologiques sont recherchés pour orienter les choix thérapeutiques. Le 3 α -diolG est un métabolite de la 5 α réductase et donc un marqueur de son activité périphérique. L'étude prospective de Cunha *et al.* [10] avait pour but d'établir une relation entre 3 α -diolG et acné de la femme adulte avec taux normal d'androgènes et sans dysménorrhée ; 26 patientes étaient incluses et 42,4 % des patientes avaient un taux élevé de 3 α -diolG. Dans ces cas, l'utilisation de traitements hormonaux anti-androgéniques serait recommandée.

>>> Étude du profil lipidique des patientes acnéiques

Une étude rétrospective menée au Brésil sur 416 patientes acnéiques (21-61 ans)

s'intéressait au profil lipidique et à la prévalence d'une dyslipidémie. Les résultats montrent que 51,14 % avaient des altérations du cholestérol total ; 17,35 % avaient un cholestérol total élevé et 39,72 % avaient des LDL cholestérol élevés ; 8,22 % avaient un chiffre de triglycérides élevé. Chez ces patientes adultes, la prise d'un contraceptif œstroprogestatif est fréquente et des traitements tels que l'isotrétinoïne ou d'autres traitement hormonaux peuvent se discuter. Une place importante est donc faite à la prévention et au dépistage de ces dyslipidémies chez les patientes adultes acnéiques, et ce d'autant plus que l'augmentation des taux plasmatiques de cholestérol conduit à une augmentation de la production d'androgènes et donc aggraverait l'acné [11].

2. Acné chez le bodybuilder

Actuellement, la pratique de la musculation est fréquente et certains hommes n'hésitent pas à avoir recours à des hormones exogènes. Perez *et al.* décrivent le cas d'un jeune homme de 31 ans pratiquant régulièrement la musculation qui avait reçu 3 injections intramusculaires de testostérone ayant conduit au développement rapide d'une acné *fulminans*. En effet, ces injections de testostérone produisent une hypertrophie des glandes sébacées, une augmentation rapide de la production de sébum et augmentent la densité de *P. acnes*, favorisant ainsi la survenue d'une acné rapide susceptible d'être sévère [12].

■ Nouveautés en thérapeutique

L'acné est une pathologie qui affecte 85 % des adolescents. Il est reconnu que près de 50 % des patients ne suivent pas les prescriptions des dermatologues. Afin d'améliorer la compliance, il est donc important de proposer des traitements bien tolérés et faciles à utiliser. Plusieurs algorithmes ont été établis cette année dans un consensus basé sur la pratique établi par Gollnick *et al.* [13].

1. Traitement topique : adapalène 0,1 % et peroxyde de benzoyle 2,5 % (ADA/PBO) en association

Pour traiter l'acné efficacement, il est recommandé de combiner des molécules ayant des actions complémentaires sur les différents composants physiopathogéniques. La combinaison fixe ADA-PBO a été commercialisée en 2007. Elle combine des effets anti-inflammatoires, kératolytiques, comédolytiques et des propriétés antibactériennes.

La revue de la littérature de Kim *et al.* [14] détaille l'intérêt de cette combinaison. Ainsi, son efficacité est bien démontrée, sa tolérance est bonne à l'exception d'une irritation cutanée modérée possible en début de traitement. L'information du patient concernant cette irritation et la démonstration de l'application par le dermatologue permettent de réduire ce risque. Sa formulation permet d'améliorer la compliance au traitement et la qualité de vie des patients. Plus de 80 % des patients inclus dans les études étaient satisfaits de ce gel. Cette combinaison peut être utilisée pour toutes les formes d'acné inflammatoire. Aucune antibiorésistance n'est observée et l'utilisation est donc possible au long cours.

Par ailleurs, Dréno *et al.* [15] ont réalisé une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée contre placebo, sur 31 adultes acnéiques ayant plus de 10 cicatrices atrophiques afin d'évaluer l'effet de la combinaison ADA-PBO appliquée pendant 6 mois sur l'évolution cicatricielle. L'échelle SGA (*Score global assessment*) était utilisée. Après 6 mois d'application de l'association ADA-PBO, le nombre de cicatrices restait stable alors qu'il augmentait de 25 % dans le groupe placebo ($p = 0,036$). Les sujets traités par ADA-PBO pendant 6 mois ayant un score SGA "almost clear" passaient de 9,7 % à 47,2 % alors que ce pourcentage ne variait pas dans le groupe placebo.

Cette association est donc efficace à la fois dans la réduction du nombre de

lésions inflammatoires mais également, au long cours, dans la réduction du risque cicatriciel.

2. Traitement antibiotique : problème des résistances bactériennes

Les antibiotiques sont utilisés dans le traitement de l'acné depuis plus de 40 ans, essentiellement pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Cependant, l'utilisation prolongée ou répétée des antibiotiques conduit à des pressions de sélection et à des résistances. Depuis 20 ans, on constate une augmentation du nombre de souches de *P. acnes* résistantes aux antibiotiques.

Il existe deux mécanismes de résistance : chromosomique et plasmidique. Seule la résistance plasmidique peut se transmettre entre les espèces. Par ailleurs, *P. acnes* a la capacité de s'organiser en biofilm qui le protège de l'action des antibiotiques.

Il a été montré que le portage de souches résistantes de *P. acnes* est associé à une moins bonne réponse thérapeutique mais qui serait transitoire chez les patients acnéiques. En revanche, elle peut se réactiver lors d'une réexposition à l'antibiotique. Chez tous les patients acnéiques porteurs de souches résistantes, on observe la prise d'au moins un antibiotique au cours des 4 mois précédents.

Les souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine ne peuvent pas transmettre leur gène de résistance aux staphylocoques ou aux streptocoques car il s'agit d'une mutation chromosomique et non plasmidique. Cependant, les antibiotiques topiques peuvent favoriser le développement de résistances bactériennes sur la peau et au niveau des muqueuses buccales, ORL et génitales. Ainsi, des staphylocoques à coagulase négative cutanée, des staphylocoques *aureus* des narines, des streptocoques de la cavité buccale et des entérocoques de l'intestin peuvent également devenir résistants [16].

Des stratégies ont donc été élaborées pour conserver l'intérêt des antibiotiques oraux dans l'acné [17] :

- limitation de la durée du traitement antibiotique < 3 mois ;
- pas de traitement antibiotique en monothérapie ;
- traitement topique ou *per os* concomitant avec des rétinoïdes topiques ± PBO ;
- mise en route d'un traitement d'entretien en relais des antibiotiques *per os* ;
- des études ont montré que la dapsons 5 % gel pourrait être intéressante en traitement d'entretien [18] ;
- utilisation de doxycycline à doses plus faibles (20 mg 2 fois par jour) car elle aurait des propriétés anti-inflammatoires sans toutefois exercer de pression de sélection sur les bactéries.

Par ailleurs, la combinaison topique fixe clindamycine + rétinoïde (Clin-RA) pourrait-elle être associée à une antibiorésistance ? Selon Dréno *et al.* [19], Clin-RA n'augmente pas le nombre de *P. acnes* résistants et, au contraire, semble éradiquer les souches résistantes. Cela s'explique par l'action de la composante rétinoïde qui normalise la desquamation et facilite la pénétration de la clindamycine dans l'unité pilosébacée où se trouve la colonisation bactérienne, ce qui permettrait ainsi une éradication plus rapide et plus efficace de *P. acnes*.

3. Traitement hormonal

Plusieurs hormones interviennent dans la pathogénie de l'acné : les androgènes, la progestérone, l'insuline et l'IGF1, l'ACTH, les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance. Une mise au point sur le traitement hormonal de l'acné a été publiée cette année [20]. L'auteur rappelle que nombre de patientes acnéiques n'ont pas de taux élevés de testostérone sérique et que des patientes présentant des taux élevés d'androgènes peuvent avoir des règles régulières. Cela est lié au fait que seule une très faible partie de la testostérone (1-2 %) est libre et capable de se lier aux récepteurs aux androgènes. Ainsi, le dosage de la testostérone libre

I L'Année thérapeutique

doit être demandé car la testostérone totale peut être normale malgré un syndrome d'hyperandrogénie clinique. Malgré tout, chez la plupart des patientes acnéiques, le bilan hormonal est normal et l'acné est liée à une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes localisés au niveau du follicule pilosébacé.

Les indications à un traitement hormonal dans l'acné sont précises :

- hyperandrogénie d'origine ovarienne ou surrénalienne ;
- syndrome des ovaires polykystiques ;
- lorsque la mise en route d'une contraception est souhaitée.

Le traitement hormonal peut se discuter en cas de :

- absence de réponse de l'acné au traitement conventionnel, en particulier dans le cas d'une acné tardive ;
- poussées sévères d'acné avant les règles.

Pilules œstroprogestatives, Androcur, spironolactone peuvent être proposés après avoir toutefois vérifié l'absence de contre-indication et informé la patiente des effets secondaires possibles. Selon les recommandations européennes, le traitement hormonal ne doit pas être proposé seul mais en association avec un traitement topique ou un traitement antibiotique *per os*.

4. Isotrétinoïne : quoi de neuf ?

>>> Paronychie

De rares patients sous isotrétinoïne peuvent développer des granulomes pyogéniques sur les zones de traumatisme et au niveau périunguéal entraînant des paronychies (**fig. 2**). Figueiras *et al.* [21] rapportent le cas d'un jeune homme de 19 ans qui a présenté, 6 mois après le début d'un traitement par isotrétinoïne 40 mg/jour, des lésions de paronychie des mains et des pieds sans notion de traumatisme préalable. Le traitement par isotrétinoïne était poursuivi jusqu'à la dose complète avec association de corticoïdes et antibioti-



Fig. 2 : Paronychie sous isotrétinoïne.

ques *per os*. Une amélioration partielle était observée à l'arrêt de l'isotrétinoïne, nécessitant un geste chirurgical complémentaire. Ces paronychies seraient liées à la dose d'isotrétinoïne, de fortes doses entraînant une dermite exfoliatrice avec accumulation de squames sur les rebords unguéaux. Ces squames agiraient comme des corps étrangers engendrant inflammation et tissus de granulation. Par ailleurs, la fragilité de l'ongle favoriserait la formation d'éperons unguéaux qui, par traumatisme des tissus périunguéaux, majoreraient l'inflammation.

>>> Fonction thyroïdienne

Certains rétinoïdes *per os* comme le bexarotène (rétinoïde sélectif des récepteurs RXR) peuvent causer des anomalies de la fonction thyroïdienne, notamment une hypothyroïdie.

Au cours d'une étude prospective menée sur 51 patients (22 hommes et 29 femmes) recevant un traitement par isotrétinoïne jusqu'à la dose de 120 mg/kg, des dosages de TSH, T3, T4 étaient réalisés à 0, 3 et 6 mois. Les résultats montraient une augmentation significative des chiffres de TSH et une diminution des chiffres de T3 et T4. Cependant, les valeurs restaient dans les limites de la normale [22]. Un suivi plus prolongé serait intéressant pour connaître l'évolution des paramètres thyroïdiens après l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Par ailleurs, il est rapporté le cas de jumeaux ayant présenté à l'âge de 2 ans une acné inflammatoire nécessitant la mise en route d'isotrétinoïne à la dose de 0,5 mg/kg/jour. Le traitement était bien supporté mais, 18 mois après l'arrêt du traitement, ils présentaient tous les deux une asthénie, une faiblesse musculaire avec myalgies, une constipation et des troubles de la concentration à l'école. Le bilan biologique confirmait une hypothyroïdie périphérique auto-immune. L'isotrétinoïne pourrait donc révéler, chez des patients prédisposés, une pathologie auto-immune (thyroïdite, diabète ou myasthénie) de par son action immunomodulatrice [23].

>>> Dose cumulée

L'isotrétinoïne est le traitement de référence de l'acné inflammatoire sévère. Les recommandations actuelles pour limiter les risques de récurrences préconisent de réaliser une cure complète, soit une dose cumulée de 120-150 mg/kg. Cependant, des études récentes ont suggéré des doses cumulées supérieures (200 mg/kg). La revue de la littérature de Tan *et al.* [24] évaluait la justification de cette dose cumulée de 120-150 mg/kg. Vingt études étaient sélectionnées après une recherche par mots-clés. Il existait des variations importantes dans la définition de la rémission de l'acné, de la rechute et du critère principal de jugement. Ainsi, seulement deux études évaluaient explicitement la dose cumulée de 120-150 mg/kg induisant une rémission de l'acné : il s'agissait d'études de faible puissance.

Par ailleurs, les études plus anciennes incluaient uniquement des acnés sévères nodulo-kystiques alors que les études plus récentes incluaient des acnés modérées à sévères. Ainsi, dans ces dernières, la dose cumulée permettant une disparition complète de l'acné (traitée 1 mois après la disparition complète des lésions) était de 80-90 mg/kg. Cela s'accorde avec les conclusions de Rademaker *et al.* : plus que la dose et la durée, il est nécessaire de poursuivre l'isotrétinoïne

2 mois après la disparition complète des lésions d'acné [25]. Néanmoins, cela est à moduler en fonction des patients et de la présence de facteurs prédictifs de rechutes : antécédents familiaux d'acné, association à des anomalies hormonales telles qu'un syndrome des ovaires polykystiques, acné touchant le tronc, importance du nombre de comédons.

>>> Nouvelle formulation : isotrétinoïne lidose

Au cours de la mise en route d'un traitement par isotrétinoïne, il est classiquement conseillé au patient de prendre ce traitement au milieu d'un repas afin d'augmenter sa biodisponibilité. En effet, lors de la prise à jeun, les taux plasmatiques d'isotrétinoïne sont jusqu'à 60 % plus faibles comparativement à la prise au cours du repas. Or, les patients acnéiques sont souvent jeunes, avec des prises alimentaires parfois irrégulières.

Une nouvelle formulation d'isotrétinoïne, l'isotrétinoïne lidose, aurait pour avantage de permettre un bon niveau d'absorption même si le sujet est à jeun. Elle se présente sous la forme d'une capsule dure contenant le principe actif mélangé à des excipients liquides. Les études cliniques n'ont pas montré de différence significative en termes d'efficacité ni d'effets secondaires entre l'isotrétinoïne classique et l'isotrétinoïne lidose. Elle constituerait donc une bonne option pour certains jeunes patients acnéiques [26].

>>> Association à la dépression et à l'anxiété

Les études réalisées ces dernières années en dermatologie concluent que l'isotrétinoïne utilisée chez des patients ayant une acné modérée à sévère améliore les symptômes dépressifs et anxieux. Cette année, une étude ouverte était menée sur 60 patients consultant pour de l'acné, répartis en deux groupes en fonction de la sévérité des lésions : soit traitement

par isotrétinoïne ISO (30-40 mg par jour) chez 36 patients, soit combinaison de traitement antibiotique (AB) et PBO chez 24 patients. Une évaluation clinique avec des scores de dépression et d'anxiété étaient réalisées à l'inclusion, à 6 semaines et 12 semaines. La fréquence de la dépression et de l'anxiété ne différait pas significativement entre les deux groupes après 12 semaines de traitement : 13,8 % dans le groupe ISO et 8,3 % dans le groupe AB ($p > 0,05$) [27].

Cependant, du point de vue des psychiatres, l'isotrétinoïne a un effet reconnu sur le métabolisme cérébral. Une réduction significative du métabolisme orbitofrontal (région associée à la dépression) a notamment été observée après 4 mois de traitement par isotrétinoïne. Il existe probablement une susceptibilité personnelle à prendre en compte, en recherchant des antécédents familiaux de syndrome dépressif ou de bipolarité ou des antécédents personnels de dépression. Une surveillance psychologique des patients est donc indispensable sous traitement par isotrétinoïne.

5. Compliance au traitement anti-acnéique

Le suivi d'un traitement anti-acnéique prescrit est faible (environ 50 %) et constitue la raison majeure d'échec du traitement. Tuchayi *et al.* ont fait une revue de la littérature sur le sujet et sélectionné les articles proposant des solutions (29 études sélectionnées) [28] :

- simplification du traitement au maximum : 1 seul topique ou, si nécessaire, une combinaison fixe de produits ;
- distribution en flacon pompe permettant une constance dans la dose appliquée ;
- transmission électronique de la prescription à la pharmacie du patient, sondages par e-mail permettant une participation active du patient contrairement aux SMS de rappel, où le patient est passif ;
- éducation thérapeutique : expliquer le traitement au patient, démonstration à l'appui ;

- anticiper les effets secondaires et prendre conscience de l'influence des médias sur l'avis des patients ;
- utiliser des questions ouvertes pour connaître la satisfaction du patient.

6. Traitements physiques de l'acné

La photothérapie dynamique (PDT) a des effets reconnus sur les lésions inflammatoires d'acné. Les cibles de la PDT sont la glande sébacée et *P. acnes*. La plupart des études publiées sont réalisées sur des patients présentant une acné de sévérité modérée.

Cette année, Pariser *et al.* [29] ont décrit les résultats d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant 80 mg/g de MAL-PDT et véhicule-PDT chez 153 patients ayant une acné sévère. Il existait une réduction modérée du nombre de lésions inflammatoires 6 semaines après le traitement : 37,3 % dans le groupe MAL-PDT et 16,2 % dans le groupe véhicule-PDT ($p = 0,006$). Il n'y avait aucune différence significative concernant le nombre de lésions rétentionnelles. Cependant, on notait une aggravation du nombre de cicatrices dans les deux groupes (21 % dans le groupe MAL-PDT *versus* 11 % dans le groupe contrôle). Cette aggravation pouvait s'expliquer soit par le fait que l'amélioration de l'acné permettait de visualiser plus facilement des cicatrices préexistantes, soit parce que les lésions d'acné disparues laissaient place à des cicatrices résiduelles visibles. Cela confirme ce qui est connu : la PDT permet une réduction le plus souvent partielle des lésions inflammatoires avec des risques de pigmentation secondaire. Ce traitement, hors AMM, est à réserver en 2^e intention dans les acnés sévères résistantes à l'isotrétinoïne ou en cas de contre-indication à l'isotrétinoïne.

Paithankar *et al.* ont étudié l'association laser diode 810 nm et microparticules d'or. Le principe était d'appliquer une lotion contenant des microparticules d'or puis, 15 minutes plus tard, de

L'Année thérapeutique

provoquer une photothermolyse sélective des glandes sébacées par effet thermique du laser diode. Le protocole repose sur 3 séances espacées d'une semaine. L'étude menée sur 50 patients montrait une diminution très nette des lésions à court terme et un effet persistant 6 mois après les 3 séances [30].

7. Cicatrices d'acné

Les lésions inflammatoires d'acné ont une propension à former des cicatrices soit atrophiques par perte du collagène localisé sous la lésion inflammatoire, soit papuleuses hypertrophiques liées à une hyperproduction réactionnelle de collagène. Les cicatrices atrophiques représentent 75 % des cicatrices d'acné (fig. 3). Cette année, une étude très intéressante a montré qu'il existerait un lien entre stimulation de l'immunité



Fig. 3 : Cicatrices atrophiques et inflammatoires d'acné.

innée et développement de cicatrices chez les patients acnéiques. Cette étude utilisait une technique d'immunohistochemie sur des biopsies de papules d'acné récentes (moins de 3 jours) et en peau saine chez 19 patients acnéiques et 8 contrôles. Les patients acnéiques étaient séparés en "patients à risque de cicatrices atrophiques" (ayant plus de 20 cicatrices atrophiques d'acné dans le dos) et ceux "non à risque" (ayant moins de 3 cicatrices atrophiques d'acné dans

le dos). Les résultats montrent que le profil "à risque" était associé à une augmentation de l'expression de TLR2, IL2, CJUN, TIMP2, MMP9 et IL10, en sachant que le ratio IL10/IL2 contrôle la durée de l'inflammation et que le rapport MMP9/TIMP2 influence le remodelage cutané [31].

Le retentissement des cicatrices d'acné est important. Une étude multinationale "on line", réalisée au moyen de photos de personnes avec et sans cicatrices d'acné, cherchait à évaluer l'impact de ces cicatrices. 4618 sujets ont répondu, dont 33 % avaient de l'acné. Les adjectifs tels que "attirant", "sûr de soi", "heureux", "en bonne santé" ou "timide" et "inquiet" étaient proposés pour qualifier les photos présentées. Les réponses confirment la perception négative des cicatrices d'acné et l'impact important sur la qualité de vie, allant jusqu'à être prêt à dépenser de l'argent pour éradiquer ces cicatrices [32].

8. Nouvelles perspectives thérapeutiques

Cette année, plusieurs nouvelles molécules sont à l'essai dans le traitement de l'acné :

– **Zolav (p-carboethoxy-tristyrilbenzene derivative)**, nouvel antibiotique topique sous forme aqueuse. Il s'agit d'une étude *in vivo* chez la souris [33] ;

– **le gel d'oxyde nitrique SB204** aurait une action anti-inflammatoire et antimicrobienne contre *P. acnes*. Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée contre placebo, incluant 153 patients acnéiques [34] ;

– **Olumacostat glasaretil 0,75 % gel** : inhibiteur de l'acétyl-CoA carboxylase et inhibiteur topique de la sécrétion de sébum. Il s'agit d'une étude de phase IIA, multicentrique, randomisée contre véhicule, incluant 106 patients ayant une acné du visage modérée à sévère [35].

De plus larges études sont nécessaires avant d'envisager l'utilisation de ces nouvelles molécules prometteuses.

Conclusion

L'acné est une pathologie complexe qui peut laisser des cicatrices physiques et psychologiques. Une meilleure connaissance récente des mécanismes physiopathogéniques permet de considérer l'acné comme une pathologie inflammatoire dès le stade infraclinique. L'information du patient et de sa famille sur la pathogénie ainsi que la simplification des soins permettent d'améliorer la compliance au traitement, première cause d'échec thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. DRENO B, GOLLNICK HP, KANG *et al.* Understanding innate immunity and inflammation in acne : implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29 Suppl 4:3-11.
2. LHEURE C, GRANGE PA, OLLAGNIER G *et al.* TLR2 recognizes Propionibacterium acnes CAMP factor 1 from highly inflammatory strains. *PLoS One*, 2016;11:e0167237.
3. YU Y, CHAMPER J, AGAK GW *et al.* Different Propionibacterium acnes Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes. *J Invest Dermatol*, 2016;136:2221-2228.
4. KISTOWSKA M, MEIER B, PROUST T *et al.* Propionibacterium acnes promotes TH17 and TH17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:110-118.
5. ASSAF HA, ABDEL-MAGED WM, ELSADECK BE *et al.* Survivin as a novel biomarker in the pathogenesis of acne vulgaris and its correlation to insulin-like growth factor-1. *Dis Markers*, 2016;2016:7040312.
6. ZOUBOULIS CC, SELTMANN H, ABDEL-NASER MB *et al.* Effects of extracellular calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on sebaceous gland cells *in vitro* and *in vivo*. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:313-320.
7. LIM SK, HA JM, LEE YH *et al.* Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: a case-control study combined with a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2016;11:e0161162.
8. LECLERC-MERCIER S, BUISSON V, DRÉNO B. New regulations for oral contraceptive prescription in France in 2013: what is the impact on adult female acne. *Eur J Dermatol*, 2016;26:345-349.

9. DI LANDRO A, CAZZANIGA S, CUSANO F *et al.* Adult female acne and associated risk factors : results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1134-1141.e1.
10. CUNHA MG, MARTINS CP, M FILHO CD *et al.* Acne in adult women and the markers of peripheral 3 alpha-diol G activity. *J Cosmet Dermatol*, 2016;15:330-334.
11. DA CUNHA MG, BATISTA AL, MACEDO MS *et al.* Study of lipid profile in adult women with acne. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015;8:449-454.
12. PEREZ M, ANTUNEZ-LAY A, NAVA-JAS-GALIMANY L *et al.* When strength turns into disease: acne fulminans in a body-builder. *An Bras Dermatol*, 2016;91:706.
13. GOLLNICK HP, BETTOLI V, LAMBERT J *et al.* A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1480-1490.
14. KIM SY, OCHSENDORF FR. New developments in acne treatment: role of combination adapalene-benzoylperoxide. *Ther Clin Risk Manag*, 2016;12:1497-1506.
15. DRÉNO B, TAN J, RIVIER M, MARTEL P *et al.* Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. doi:10.1111/jdv.14026.
16. DRÉNO B. Bacteriological resistance in acne: a call for action. *Review Eur J Dermatol*, 2016;26:127-32.
17. FARRAH G, TAN E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*, 2016;29:377-384.
18. KIRCIK LH. Use of dapsone 5% gel as maintenance treatment of acne vulgaris following completion of oral doxycycline and dapsone 5% gel combination treatment. *J Drug Dermatol*, 2016;15:191-195.
19. DRÉNO B, LAMBERT J, BETTOLI V. Are retinoid/antibiotic fixed-dose combination acne treatments associated with antibiotic resistance? *Eur J Dermatol*, 2016;26:90-91.
20. ELSAIE ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2016;9:241-248.
21. FIGUEIRAS DA, RAMOS TB, MARINHO AK *et al.* Paronychia and granulation tissue formation during treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol*, 2016;91:223-225.
22. YILDIRIM N, DOĞAN S, ATAKAN N. Evaluation of thyroid function tests of acne vulgaris patients treated with systemic isotretinoin. *J Dermatolog Treat*, 2017;28:141-144.
23. GUEROUAZ N, SAINT-JEAN M, PEUVREL L *et al.* Autoimmune thyroiditis and isotretinoin: real association or coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:125-126.
24. TAN J, KNEZEVIC S, BOYAL S *et al.* Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*, 2016;20:13-20.
25. RADEMAKER M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 2016;55:518-523.
26. KERI J. What's new in acne and rosacea? *Semin Cutan Med Surg*, 2016;35:103-106.
27. SUAREZ B, SERRANO A, COVA Y *et al.* Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: a twelve-week study. *World J Psychiatr*, 2016;22:136-142.
28. TUCHAYI SM, ALEXANDER TM, NADKARNI A *et al.* Interventions to increase adherence to acne treatment. *Patient Prefer Adherence*, 2016;10:2091-2096.
29. PARISER DM, EICHENFIELD LF, BUKHALO M *et al.* Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate 80 mg g(-1) for severe facial acne vulgaris: a randomized vehicle-controlled study. *Br J Dermatol*, 2016;174:770-777.
30. PAITHANKAR DY, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al.* Acne treatment based on selective photothermolysis of sebaceous follicles with topically delivered light-absorbing gold microparticles. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1727-1734.
31. SAINT-JEAN M, KHAMMARI A, JASSON F *et al.* Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. *Eur J Dermatol*, 2016;26:68-74.
32. DRÉNO B, TAN J, KANG S *et al.* How people with facial acne scars are perceived in society: an online survey. *Dermatol Ther*, 2016;6:207-218.
33. DINANT A, BOULOS RA. Zolav: a new antibiotic for the treatment of acne. *Drug Des Devel Ther*, 2016;10:1235-1242.
34. BALDWIN H, BLANCO D, MCKEEVER C *et al.* Results of a phase2 efficacy and safety study with SB204, an investigational topical nitric oxide-releasing drug for the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2016;9:12-18.
35. BISSONNETTE R, POULIN Y, DREW J *et al.* Olumacostat glasaretil, a novel topical sebum inhibitor, in the treatment of acne vulgaris: A phase IIa, multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:33-39.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.