

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. En France, 6 millions de personnes souffrent d'acné, ce qui occasionne 5,4 millions de prescriptions médicales. Une meilleure compréhension récente de l'importance de l'inflammation et de l'immunité innée dans l'acné a des implications dans la prise en charge thérapeutique.

Nouveautés en épidémiologie

La prévalence de l'acné chez les adolescents varie de 40 à 90 % en fonction des études, de leur méthodologie et de la définition choisie. Cette année, l'étude de Wolkenstein *et al.* avait pour but de déterminer la prévalence de l'acné chez des jeunes de 15 à 24 ans, de différents pays européens, et d'évaluer les facteurs liés à l'acné, particulièrement l'impact du mode de vie. 10 521 patients étaient inclus. La prévalence de l'acné était de 57,8 %. Elle était plus importante dans la tranche d'âge 15-17 ans puis dimi-

nuait après. Il existait des variations géographiques : plus grande probabilité d'avoir de l'acné en République tchèque et moindre probabilité en Belgique et en Pologne.

Plusieurs facteurs étaient associés indépendamment de l'acné : antécédents familiaux d'acné chez au moins un parent, consommation importante de chocolat. Le lien acné/chocolat est toujours débattu. Selon cette étude, la consommation quotidienne de chocolat contenant des combinaisons d'ingrédients avec sucre et lait pourrait être associée à l'acné.

De manière surprenante, l'âge plus élevé et le tabagisme étaient associés à un moindre risque d'avoir de l'acné. Cependant, cette étude a des biais : il s'agit d'un diagnostic d'acné fait par le patient lui-même et non par un clinicien, et ce n'est pas une étude randomisée [1].

Nouveautés en physiopathogénie

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique de l'appareil pilosébacé et sa physiopathologie, de mieux en mieux comprise, comprend l'altération de la kératinisation folliculaire, l'hypersécrétion sébacée et la prolifération de *Propionibacterium acnes*. Certains facteurs apparaissant au cours de la puberté tels que la dysséborrhée (altération du profil lipidique), le stress, l'irritation, l'utilisation de produits cosmétiques et certains facteurs nutritionnels provoquent une inflammation et la formation de différents types de lésions acnéiques. Parallèlement, le déséquilibre du microbiome et l'altération de la barrière cutanée favorisent la prolifé-

ration de *P. acnes*. De plus, les kératinocytes stimulent la sécrétion de plusieurs cytokines entraînant une hyperkératinisation de l'appareil pilosébacé [2].

1. Rôle de *P. acnes*

P. acnes est un des acteurs du microbiome cutané et a un rôle reconnu dans la pathogénie de l'acné. Il existe 6 phylotypes de *P. acnes* : IA1, IA2, IB, IC, II et III. Le travail de Dagnelie *et al.* a comparé les sous-groupes de *P. acnes* sur le visage et le dos de patients acnéiques sévères et de sujets sains. Chez 71,4 % des patients acnéiques sévères, les phylotypes de *P. acnes* étaient identiques sur le visage et le dos, alors que ce n'était le cas que chez 45,5 % des sujets sains. Les sujets sains étaient porteurs des phylotypes IA1 (39,1 %) et II (43,4 %), tandis que dans le groupe acné il existait une nette prédominance de IA1 (84,4 %), surtout sur le dos (95,6 %). Les auteurs concluent donc que la sévérité de l'acné du dos serait liée à une perte de diversité des phylotypes de *P. acnes* avec une prédominance de IA1. Ce déséquilibre des sous-groupes de *P. acnes* pourrait être un facteur inducteur d'activation de *P. acnes*, générateur d'inflammation cutanée [3].

Cependant, une étude pilote observationnelle non randomisée menée par l'équipe de B. Dréno étudiait les phylotypes de *P. acnes* chez des patients présentant une acné modérée (29 patients) et d'autres présentant une acné sévère (34 patients). Aucune différence significative n'était observée concernant la distribution des phylotypes entre les 2 groupes. Le type IA1 était retrouvé de façon prédominante : 55,2 % dans le groupe acné modérée et 67,6 % dans le groupe acné sévère mais sans différence significative entre les 2 groupes. Les auteurs soulèvent

I L'Année thérapeutique

l'hypothèse de l'importance du niveau d'activation de l'immunité innée pour expliquer la sévérité de l'acné. Mais il s'agit d'une étude sur un faible effectif qu'il serait nécessaire de confirmer [4].

À côté de l'immunité innée, l'immunité cellulaire adaptative joue également 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. L'acné serait donc une pathologie TH17 médiée [5].

2. Rôle du sébum

La production de sébum est induite par l'activation de différents récepteurs présents à la surface de la glande sébacée. En plus des récepteurs déjà bien connus – tels que les récepteurs à l'histamine, le récepteur à la dihydrotestostérone (DHT) et les récepteurs aux neuromédiateurs substance P et CRH activés par le stress – des études récentes ont identifié 3 nouveaux récepteurs exprimés par les sébocytes et jouant un rôle dans le contrôle de la production de sébum : le récepteur à l'IGF-1, les récepteurs aux PPAR α , β et γ et le récepteur à la leptine.

La leptine est une hormone sécrétée par les adipocytes, capable d'induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et l'IL8 et capable de modifier le profil lipidique dans les sébocytes. Ce nouvel acteur suggère un lien entre acné et régime alimentaire [2].

Chez les patients acnéiques, on observe classiquement une peau grasse avec augmentation de la sécrétion de sébum mais ce n'est pas toujours le cas. Les dernières études montrent qu'il existe des anomalies qualitatives du sébum : augmentation de la sécrétion de squalène et d'acides gras libres. De plus, l'augmentation du flux de sébum dilue la concentration d'acide linoléique, entraînant un déficit relatif et favorisant la comédogénèse. Enfin, certaines fractions pro-

inflammatoires du sébum influencent la prolifération et la différenciation des kératinocytes, et contribuent à l'hyperkératinisation folliculaire [6].

Ainsi, réguler la sécrétion de sébum et sa composition constitue un des axes thérapeutiques dans l'acné.

Enfin, l'étude de Matti *et al.*, par immunofluorescence sur les biopsies de peau acnéique et de peau saine, montre que les sébocytes humains participent aux processus inflammatoires dans la peau en recrutant des PNN, monocytes et lymphocytes, et en induisant une différenciation de lymphocytes T natifs vers des LT Th17 *via* la sécrétion de cytokines IL6, TGF α et IL1 β [7].

3. Rôle du microbiome et de la barrière cutanée

Le terme de microbiome (ou microbiote) désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques, pathogènes facultatifs ou obligatoires : bactéries, virus, parasites et espèces fongiques. Le microbiome est en équilibre permanent avec l'immunité innée qui constitue une première ligne de défense rapide mais peu spécifique. Le microbiome cutané est influencé par des facteurs externes (irritation mécanique, cosmétiques comédogènes, détergents, médicaments, diététique) ou internes (facteurs génétiques et hormonaux).

Dans un microbiome cutané en équilibre, *Staphylococcus epidermidis* limite la réponse inflammatoire cutanée à différentes souches de *P. acnes*. Par ailleurs, *P. acnes* lui-même limite la prolifération de *Staphylococcus epidermidis* et *S. pyogenes* en maintenant un pH acide.

Toute modification du microbiome engendre une altération de la barrière cutanée. Cet effet est appelé dysbiose et entraîne l'activation de l'immunité conduisant à l'inflammation. Dans l'acné, la dysbiose est associée à une

dysséborrhée et à une modification du profil des phylotypes de *P. acnes*.

Par ailleurs, il a été observé dans la peau acnéique une augmentation de la filaggrine et une augmentation de la perte insensible en eau, témoin d'une modification de la perméabilité cutanée avec xérose, érythème et desquamation même sans traitement anti-acnéique [8].

Il existe ainsi une relation entre intégrité de la barrière cutanée, microbiome épidermique et glande sébacée. Un des piliers du traitement de l'acné est donc de restaurer l'équilibre du microbiome pour reconstituer la barrière cutanée.

4. Rôle de la pollution, de la nutrition

La pollution est définie comme un mélange hétérogène d'agents chimiques et de gaz d'origine naturelle et induits par l'action humaine. Les agents polluants exercent leurs effets par l'induction d'un stress oxydatif qui génère des ROS (*Reactive oxygen species*) et une inflammation. Une fois dans la peau, les ROS induisent une peroxydation lipidique en cascade, qui stimule la libération de médiateurs de l'inflammation par les kératinocytes et les mélanocytes pouvant provoquer l'aggravation d'une acné.

L'expositions aux UV entraîne une altération supplémentaire de la barrière cutanée.

Cela soulève l'intérêt d'utiliser des mesures de protection appropriées : nettoyage, hydratation cutanée afin de restaurer la fonction barrière cutanée, de reconstituer le microbiome cutané et de prévenir la colonisation bactérienne excessive [9].

■ 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

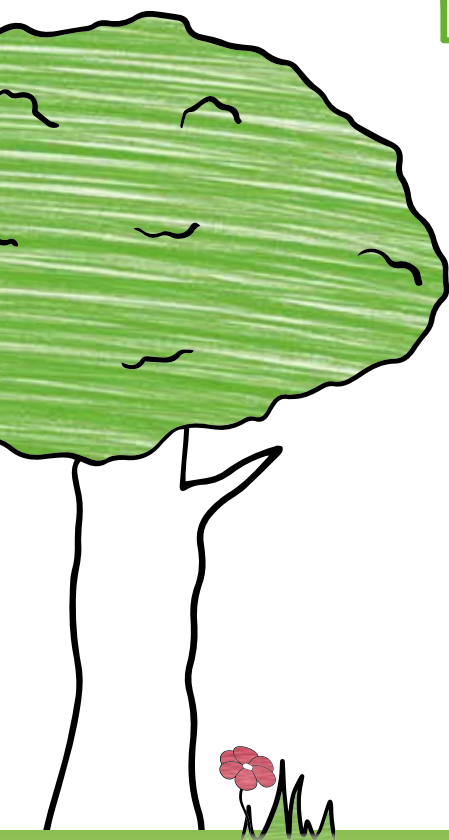
Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne ⁽¹⁾

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire très légère à moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux ⁽²⁾

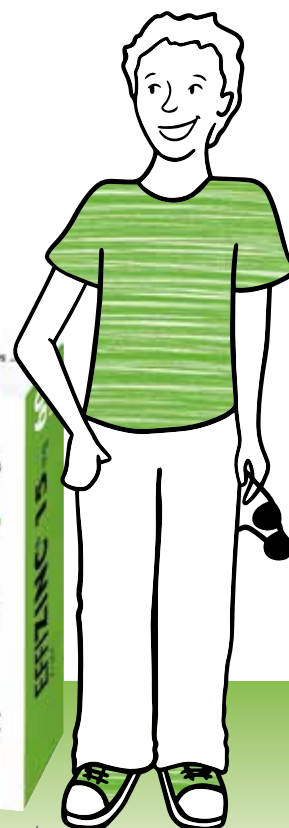
EFFIZINC®

GLUCONATE DE ZINC - 15 MG DE ZINC PAR GÉLULE

ADOPTEZ LA ZINC ATTITUDE



SANS
EXCIPIENT À
EFFET NOTOIRE ⁽¹⁾



Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) RCP Effizinc®

(2) Recommandations de bonnes pratiques.

Traitement de l'acné par voie locale et générale. SFD 2015

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

Innover pour préserver votre capital santé

I L'Année thérapeutique



Fig. 1 : Acné de la femme adulte.

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 du bas du visage, le plus souvent à prédominance inflammatoire (**fig. 1**), particulièrement sensible aux changements hormonaux durant le cycle menstruel.

Cette année, une nouvelle échelle d'évaluation a été proposée : AFAST [10]. Elle prend en compte les localisations spécifiques de l'acné de la femme adulte en couplant 2 scores : le score de gravité GEA et le score d'évaluation de la zone mandibulaire. Cela a un intérêt pour les études et pour la prise en charge.

2. Acné fulminans

L'acné *fulminans* est une forme rare d'acné caractérisée par une aggravation aiguë et des signes systémiques. L'étiologie est inconnue et la prise en charge varie en fonction des équipes. De nouvelles recommandations ont été publiées cette année [11]. Il est recommandé d'arrêter l'isotrétinoïne et de mettre en route une corticothérapie à la dose de 0,5-1 mg/kg pendant 2 à 4 semaines jusqu'à disparition des lésions nécrotiques et des croûtes. La réintroduction de l'isotrétinoïne est proposée à 0,1 mg/kg avec augmentation très progressive des doses.

Parallèlement, Massa *et al.* rapportent 26 cas d'acné *fulminans* [12]. Les résultats confirment qu'il s'agit le plus souvent d'hommes (77 %), d'âge moyen



Fig. 2 : Acné fulminans, atteinte du dos.

19 ans, dont l'acné évolue depuis 3,2 ans environ. Cliniquement, le tableau est stéréotypé : fièvre, douleurs articulaires et musculaires, lésions d'acné nécrotiques (**fig. 2**) et syndrome inflammatoire biologique. Dans cette étude, tous les patients étaient traités par la combinaison isotrétinoïne 0,5 mg/kg en 2 prises matin et soir et prednisolone 30 mg par jour, en 3 prises. À 1 mois, on observait 65,4 % d'amélioration > 50 %. Selon les auteurs, la séparation des prises d'isotrétinoïne matin et soir et celle des corticoïdes en 10 mg x 3 par jour permettaient de mieux contrôler les effets secondaires de l'isotrétinoïne qui était donc poursuivie.

Cela fait donc discuter la possibilité de poursuite de l'isotrétinoïne lors d'une aggravation de l'acné sous isotrétinoïne et d'apparition d'acné *fulminans*.

3. Acné de la femme enceinte.

Le lien entre acné et grossesse n'est pas bien compris. La majorité des femmes qui présentent de l'acné au cours d'une grossesse en avaient auparavant mais l'évolution est variable. Certaines femmes peuvent constater une amélioration de leur acné ou l'absence de modifications pendant la grossesse. Des risques d'aggravation de l'acné sont possibles.

Awan *et al.* rapportent cette année le cas d'une jeune femme de 30 ans, enceinte, développant une acné *conglobata* dès 14 SA (semaines d'aménorrhée). Compte tenu des conséquences psychologiques d'une acné sévère au cours d'une grossesse, des traitements *per os* peuvent se

discuter en évaluant toujours la balance bénéfique/risque. Les auteurs proposent en 1^{re} intention les pénicillines, en 2^e intention les macrolides et en 3^e intention le métronidazole.

Dans le cas précis de cette patiente, les auteurs ont prescrit l'association de traitements topiques, métronidazole 250 mg x 2/jour et petites doses de corticoïdes. Une cure d'isotrétinoïne était proposée après l'accouchement [13].

4. Cicatrices

Le principal risque de l'acné est la survenue et la persistance de cicatrices, le plus souvent atrophiques (**fig. 3**). Les connaissances du mécanisme de formation des cicatrices s'améliorent. Les métalloprotéases et leurs inhibiteurs sont des cibles clés. Certains phylotypes de *P. acnes* seraient aussi impliqués dans la formation des cicatrices d'acné.

Cette année, une première étude prospective de Tan *et al.* recherchait la prévalence et les facteurs de risque de développer des cicatrices parmi des patients acnéiques consultant un dermatologue aux États-Unis. 1972 patients étaient inclus, évalués par 120 investigateurs ; 43 % des patients avaient des cicatrices. Les facteurs corrélés à l'augmentation du risque de cicatrices d'acné étaient :

- la sévérité de l'acné ;
- le délai entre la survenue de l'acné et le premier traitement ;
- l'acné récidivante ;
- le sexe masculin.



Fig. 3 : Cicatrices atrophiques et érythème maculeux.

Le traitement précoce de l'acné est donc la principale stratégie pour prévenir les cicatrices [14].

Parallèlement, une seconde étude prospective avait pour objectif de mieux comprendre la pathogénie des cicatrices d'acné, notamment la relation entre lésions primaires d'acné (papules, pustules et comédons) et lésions secondaires (cicatrices atrophiques, érythème et hyperpigmentation post-inflammatoire). 32 sujets ayant une acné modérée avec au moins 10 cicatrices atrophiques étaient inclus. Ils étaient leur propre témoin. Les lésions étaient notées 2 fois par semaine pendant 2 mois puis toutes les 2 semaines jusqu'au 6^e mois pour étudier leur évolution. Les résultats de cette étude montrent que des cicatrices d'acné se forment continuellement au cours des 6 mois de l'étude. La majorité des cicatrices (66,2 %) étaient persistantes à la fin de l'étude. La probabilité qu'une cicatrice se développe à partir d'une lésion primaire d'acné n'était que de 5,7 %. La plupart des cicatrices se développaient à partir de macules érythémateuses ou d'hyperpigmentations (83 %). La durée des papules d'acné était un facteur de risque de cicatrices [15].

■ Nouveautés en thérapeutique

Malgré une meilleure connaissance de la pathogénie de l'acné et de nouvelles thérapeutiques, la prise en charge de l'acné reste souvent difficile et retardée. De plus, la compliance au traitement prescrit n'est que de 50 %.

Pour essayer de mieux comprendre ces difficultés et le comportement des adolescents vis-à-vis de leur acné, l'étude transversale de Desai *et al.* incluait 120 patients de 13-18 ans de services de pédiatrie et 482 adolescents de 11-18 ans d'écoles. Ils remplissaient de manière anonyme et confidentielle un questionnaire sur l'acné (reconnaissance, sévérité, conséquences psychologiques, demande d'aide) et le CADI (Cardiff

acne disability index). Les résultats objectivent un manque de discussion proactive concernant l'acné de l'adolescent au cours des consultations chez le médecin généraliste ou le pédiatre. Or, la majorité des adolescents ayant une acné sévère ne demandent pas d'aide à leur médecin. Les raisons données sont les suivantes : ils n'osent pas en parler (le plus souvent les filles) ou ils jugent que leur acné n'est pas assez sévère (le plus souvent les garçons).

Compte tenu du retentissement psychosocial important que peut avoir l'acné, il est donc important d'informer les médecins généralistes de l'intérêt d'une prise en charge précoce pour limiter les cicatrices. Parallèlement, des messages d'information (tels que "l'acné est fréquente et peut être traitée") doivent être véhiculés auprès des adolescents pour les encourager à consulter. Pour cela, des programmes d'éducation dans les écoles ou l'utilisation des médias et d'internet pourraient être optimisés [16].

1. Place des cosmétiques dans la prise en charge de l'acné

Depuis quelques années, le monde des cosmétiques a changé et le terme utilisé actuellement est "dermo-cosmétiques" ou cosmétiques "actifs". Ils ne se limitent plus à l'entretien et l'hygiène cutanée mais se présentent comme des produits complémentaires, voire parfois une alternative au médicament topique. L'article de Poli *et al.* permet de mieux comprendre le rôle des cosmétiques dans l'acné.

Selon la définition officielle, l'objectif premier d'un cosmétique est de nettoyer, parfumer, protéger l'aspect de la peau, la maintenir en bon état et corriger les odeurs corporelles. La réglementation européenne n'exige aucune évaluation de son efficacité. Seule la sécurité du produit est évaluée.

Les cosmétiques agissent sur l'épiderme et visent à prévenir et réparer les alté-

tions de la barrière cutanée, à protéger le microbiome cutané et participent au contrôle de l'immunité innée. Ils sont donc un complément des médicaments anti-acnéiques parfois irritants et favorisent l'adhésion au traitement [17].

2. Traitement topique : association adapalène 0,3 %-peroxyde de benzoyle 2,5 % (ADA-PBO)

Pour traiter l'acné efficacement, il est recommandé de combiner des molécules ayant des actions complémentaires sur les différents composants physiopathogéniques.

L'association adapalène (A) et peroxyde de benzoyle (BPO) existe désormais avec 2 concentrations d'adapalène : 0,1 % ou 0,3 %.

Une étude *in vitro*, utilisant des techniques d'études d'absorption tissulaire, a comparé l'efficacité de l'association avec A 0,1 %-BPO 2,5 % et A 0,3 %-BPO 2,5 % sur biopsies de peau de 6 donneurs incubées pendant 24 heures avec les combinaisons puis avec les molécules prises séparément et appliquées à 10 minutes et 10 heures d'intervalle. Les résultats montrent qu'avec la combinaison A 0,3 %-BPO 2,5 % la concentration en A est 3 fois supérieure par rapport à la combinaison A 0,1 %-BPO 2,5 %. Par ailleurs, la concentration en A était plus faible lors de l'utilisation de chaque molécule séparément. Cela pourrait être lié à la création d'une barrière physique par le BPO sur le *Stratum corneum* et à la plus faible libération d'adapalène [18].

Le travail de Stein Gold consistait en une analyse *post hoc* à partir d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, de sujets > 12 ans ayant une acné modérée à sévère, traités par A 0,3 %-BPO 2,5 %. 217 patients étaient traités : 111 âgés de 12 à 17 ans et 106 de plus de 18 ans. Il y avait 104 hommes et 113 femmes. La combinaison était bien tolérée et efficace quels que soient l'âge et le sexe des patients [19].

I L'Année thérapeutique

Parallèlement, selon le même procédé *post hoc*, Alexis *et al.* ont étudié l'influence du phototype sur l'effet de la combinaison A 0,3 %-BPO 2,5 %. Les patients (phototype I-VI) recevaient A-BPO 0,3 %, A-BPO 0,1 % ou le véhicule 1 fois par jour pendant 12 semaines. Dans le groupe A 0,3 %-BPO, 128 patients avaient un phototype I-III et 89 patients un phototype IV-VI. À 12 semaines, l'association était bien supportée, 32 % des patients de phototype clair étaient améliorés contre 7 % avec le placebo, 28 % des patients de phototype IV-VI étaient améliorés mais sans différence significative par rapport au placebo [20].

3. Traitements antibiotiques : 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. Ils n'ont aucune action sur la sécrétion de sébum. 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.

Adler *et al.* ont refait le point cette année à ce sujet [21]. Il ressort que :

- l'utilisation d'antibiotiques topiques est associée à l'apparition de résistances de *Staphylococcus aureus* ;
- l'utilisation de tétracyclines orales est associée à un portage moindre de *Staphylococcus aureus*, sans augmenter les résistances bactériennes ;
- le risque de développer des infections des voies respiratoires ou une pharyngite est plus élevé chez les sujets traités par antibiotiques *per os* pour l'acné que chez des sujets contrôles (jusqu'à 4 fois supérieur) ;
- à l'arrêt de l'antibiothérapie, la résistance peut persister ;
- l'utilisation d'érythromycine *per os* devrait être évitée sauf en cas d'intolérance aux tétracyclines ;

– le PBO, utilisé en association avec les antibiotiques topiques, prévient l'apparition de résistances bactériennes. Sa capacité à limiter les résistances bactériennes lors de l'association à des antibiotiques *per os* est discutée.

Par ailleurs, les sous-populations de *P. acnes* et l'organisation en biofilm diffèrent en fonction des patients. Ce qui expliquerait les différences de virulence et les possibilités de résistance bactérienne [22].

4. Spironolactone

Elle est utilisée depuis les années 1980 dans l'acné. Elle agit comme antagoniste non sélectif du récepteur aux minéralocorticoïdes avec une affinité modérée pour les récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Son effet sur la réduction du sébum est lié à l'inhibition de la liaison de la DHT aux récepteurs des androgènes situés sur les sébocytes et à l'inhibition de la prolifération des sébocytes normalement induite par les androgènes. Des effets systémiques de la spironolactone sur la synthèse de précurseurs des androgènes sont peu probables aux doses thérapeutiques utilisées.

La revue de la littérature de Layton, cette année, retrouve 10 études randomisées et 18 petites séries. Les résultats de ces études montrent que la spironolactone à la dose de 200 mg/jour réduit efficacement le nombre de lésions inflammatoires d'acné. Néanmoins, cette posologie expose à des effets secondaires. Plusieurs séries ont montré une efficacité et un meilleur profil de tolérance si la dose est inférieure à 100 mg/jour. Les effets secondaires, en particulier les irrégularités des règles, sont dose-dépendants. L'association à un estroprogestatif réduit significativement l'incidence des troubles du cycle. La surveillance de la kaliémie n'est pas nécessaire sauf en cas de facteurs de risque [23].

Dans l'étude rétrospective de Charny *et al.*, sur 110 patientes traitées par spiro-

nolactone, 92 % d'entre elles observaient une efficacité à la dose de 100 mg/jour, que ce soit sur l'acné du visage, du dos ou de la poitrine. 51 patientes (46 %) avaient des effets secondaires, dont 6 (5 % des patientes) justifiant l'arrêt du traitement. Les auteurs proposent d'instaurer le traitement à 100 mg/jour, puis d'augmenter progressivement les doses, jusqu'à la dose efficace qui sera maintenue au moins 2 mois [24].

Enfin, une étude rétrospective, menée sur 70 patientes acnéiques de plus de 20 ans (âge moyen 31,3 ans) traitées par spironolactone à des doses supérieures à 150 mg/jour, met en évidence que l'utilisation de pilule de 2^e génération diminuerait l'efficacité de la spironolactone, suggérant de privilégier l'association d'une pilule de 3^e ou 4^e génération à la spironolactone [25].

5. Isotrétinoïne : quoi de neuf ?

● Fréquence des effets secondaires

Une revue de la littérature réalisée par Vallerand *et al.* concernant des études contrôlées randomisées, évaluant l'isotrétinoïne *versus* placebo ou autres traitements (11 études retenues : 760 patients randomisés, 751 effets secondaires chez les sujets traités par isotrétinoïne et 388 chez les sujets contrôles), conclut que les effets secondaires sont fréquents sous isotrétinoïne. Les effets secondaires dermatologiques, ORL et ophtalmologiques sont 2 fois plus fréquents que dans les groupes contrôles et représentaient respectivement 64,8 %, 11,6 % et 7,2 % des effets secondaires notifiés. Les effets secondaires psychiatriques représentaient 4,3 % de l'ensemble des effets secondaires mentionnés. Les effets secondaires sévères nécessitant l'arrêt du traitement n'étaient observés que dans 3,2 % des cas [26].

● Association à la dépression et à l'anxiété

Le lien entre isotrétinoïne et troubles psychiatriques reste controversé.

ACNÉTRAIT®

Isotrétinoïne

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Il s'agit d'un traitement de 2nd intention après échec d'un traitement classique (antibiotiques systémiques, traitement topique) bien mené (pendant 3 mois et avec une bonne observance).⁽¹⁾

POUR AVANCER ENSEMBLE



SPÉCIALITÉ NON GÉNÉRIQUE



SPÉCIALITÉS GÉNÉRIQUES

CONDITIONS DE PRESCRIPTION D'ACNÉTRAIT® (ISOTRÉTINOÏNE) :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues ;
- la prescription peut être renouvelée par tout médecin.

Médicament **TÉRATOGENE** nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire ainsi qu'un test de grossesse plasmatique pour les femmes en âge de procréer.

Fabriqué en Suisse

Excipients à effet notoire :

- Acnétrait® Gél 5 mg : huile de soja, sorbitol (E420)
- Acnétrait® Gél 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A (E124)
- Acnétrait® 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé S (E110)

Acnétrait® Gél 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane® 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle.

Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.



⁽¹⁾Avis de la Commission de la Transparence du 1^{er} juillet 2015
Consultez les mentions légales sur la base de données publique des médicaments à l'adresse :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Arrow génériques SAS - 26 av. Tony Garnier 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 850,47 € - RCS Lyon 433 944 485



I L'Année thérapeutique

L'adolescence est une période de fragilité psychologique. L'acné en elle-même affecte la qualité de vie des patients, l'humeur, l'estime de soi et augmente le risque d'anxiété, de dépression et d'idées suicidaires.

Cette année, l'étude de Le Moigne *et al.* évaluait les données de pharmacovigilance concernant les traitements systémiques anti-acnéiques (gluconate de zinc, cyclines, érythromycine et isotrétinoïne), les rétinoïdes *per os* (alitrétinoïne) et d'autres médicaments pris comme comparateurs.

Chaque cas rapporté était analysé par 2 psychiatres en double aveugle. Entre 1984 et 2014, 205 troubles psychiatriques liés à un traitement systémique anti-acnéique étaient rapportés. 71 cas de troubles psychiatriques sévères étaient confirmés. Il s'agissait le plus souvent d'hommes, l'âge moyen était de 20,7 ans. Parmi ces cas, 66 étaient liés à l'isotrétinoïne et 6 décès par suicide étaient rapportés. Ainsi, la plus grande proportion d'effets psychiatriques sévères était observée avec l'isotrétinoïne et la plus grande proportion d'effets psychiatriques minimes à modérés était observée avec l'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne.

Les auteurs soulèvent l'hypothèse que les effets secondaires psychiatriques décrits sous isotrétinoïne seraient liés aux propriétés pharmacologiques des rétinoïdes et non à la présence d'une acné sévère [27].

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

● Auto-immunité

Il existe quelques cas rapportés dans la littérature de survenue de maladies auto-immunes, telles que diabète, hépatite auto-immune, syndrome de Guillain-Barré et thyroïdite, survenant dans les derniers mois de traitement par isotrétinoïne ou rapidement après la fin du traitement. Cette année encore, il est rapporté le cas d'une jeune fille de 16 ans ayant des antécédents familiaux de dysthyroïdie auto-immune, qui présentait une maladie de Basedow débutant dans les 2 mois avant la fin du traitement par isotrétinoïne. Les auteurs suggèrent que, chez des patients génétiquement prédisposés, l'isotrétinoïne pourrait favoriser la survenue de pathologie auto-immune, notamment thyroïdienne. Une vigilance particulière est donc nécessaire dans ce contexte [28].

6. Évaluation de l'efficacité du traitement anti-acnéique par les patients

Le suivi d'un traitement anti-acnéique prescrit est faible (environ 50 %) et cela est la raison majeure d'échec du traitement.

Layton *et al.* ont recherché comment les patients acnéiques évaluaient l'efficacité de leur traitement. La question posée était : "Dites-nous avec vos propres mots comment vous jugez si votre traitement est efficace." 742 patients avaient répondu.

Les principaux items mentionnés étaient : moins de boutons (36,7 %), moins de rougeurs (19,4 %), diminution de la taille des boutons (12,1 %), moins de douleur et d'inconfort (11,4 %). Les items sur la qualité de vie étaient peu mentionnés, considérés par les patients comme des conséquences de l'amélioration cutanée [29].

7. Traitements physiques de l'acné

Traditionnellement, les lasers sont utilisés dans le traitement des cicatrices d'acné. Mais, de plus en plus, ils sont proposés seuls ou en association aux

traitements médicaux dans l'acné active. Leur action repose sur la réduction du portage de *P. acnes* et sur la réduction de la production de sébum. Wiznia *et al.* ont fait une revue de la littérature :

● **Laser 1550 nm, Erbium Glass** : il est utilisé classiquement dans les cicatrices d'acné. Son utilisation à la fréquence d'une séance mensuelle dans l'acné inflammatoire a montré une amélioration significative et durable. Cela serait lié à une réduction de la taille des glandes sébacées objectivée sur les biopsies cutanées de patients traités. Néanmoins, des cas de poussées pustuleuses d'acné et d'érythème post-laser sont rapportés.

● **Laser 1064 nm Nd:YAG** : il cible le derme et est surtout utilisé pour les cicatrices d'acné. Deux larges études ont montré son efficacité sur l'acné active mais il n'existe actuellement aucune étude contrôlée.

● **Laser diode 1450 nm** : plusieurs petites études non contrôlées utilisant ce laser dans l'acné active montrent des résultats variés. Son efficacité et son mécanisme d'action dans l'acné doivent être clarifiés.

● **Laser à colorant pulsé 585 et 595 nm** : il cible les lésions vasculaires et les cicatrices atrophiques. Récemment utilisé dans l'acné active, son activité serait liée au chauffage de la glande sébacée, diminuant ainsi la sécrétion de sébum. Cependant, plusieurs études randomisées en *split-face* ne montrent pas de différence significative. Son association à des peelings a également été proposée.

● **Laser KTP** : seules quelques petites études en *split-face* ont utilisé le KTP versus aucun traitement et ne retrouvent pas de différence significative ou une amélioration minime et transitoire.

● **PDT** : les études montrent des résultats positifs sur les lésions inflammatoires. Cependant, son utilisation est limitée en raison des effets secondaires : douleur,

photosensibilité prolongée ou poussée inflammatoire d'acné. Ce traitement hors AMM reste un traitement de 2^e intention.

● **Laser et microparticules** : nouvelle technique appelée SEBACIA, il s'agit d'une photothermolyse sélective ciblée sur les glandes sébacées. Elle consiste en l'application d'une suspension de microparticules de 0,150 microns recouvertes par de l'or inerte, suivie de massages énergiques pour permettre une bonne pénétration, puis irradiation par un laser diode 810 nm. Trois séances sont programmées. Une évaluation par rapport aux traitements classiques de l'acné est nécessaire [30].

Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques sont les suivants : rééquilibrer le microbiome cutané afin de restaurer la barrière cutanée, limiter la prolifération de *P. acnes* sans induire de résistance et réguler la sécrétion et la composition du sébum. Mais la prise en charge est parfois difficile en raison d'une mauvaise compliance au traitement. Compte tenu du retentissement psychosocial important que peut avoir l'acné, il est donc important d'informer les médecins et les patients de l'intérêt d'une prise en charge précoce pour limiter les cicatrices.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLKENSTEIN P, MACHOVCOVÁ A, SZEPIETOWSKI JC *et al.* Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:298-306.
2. DRÉNO B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 Suppl 5:8-12.
3. DAGNELIE MA, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al.* Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol*, 2018;98 :262-267.
4. PAUGAM C, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al.* *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: an observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e398-e399.
5. SARDANA K, VERMA G. *Propionibacterium acnes* and the Th1/Th17 Axis, Implications in Acne Pathogenesis and Treatment. *Indian J Dermatol*, 2017;62:392-394.
6. LI X, HE C, CHEN Z *et al.* A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol*, 2017;16:168-173.
7. MATTHI M, LOVÁSZI M, GARZORZ N *et al.* Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of Th17 cells. *Br J Dermatol*, 2018;178:722-730.
8. ROCHA MA, BAGATIN E. Skin barrier and microbiome in acne. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:181-185.
9. KRUTMANN J, MOYAL D, LIU W *et al.* Pollution and acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017;10: 199-204.
10. POLI F, AUFFRET N, CLAUDEL JP *et al.* AFAST: an adult female acne treatment algorithm for daily clinical practice. *Eur J Dermatol*, 2018;28:101-103.
11. GREYWAL T, ZAENGLEIN AL, BALDWIN HE *et al.* Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:109-117.
12. MASSA AF, BURMEISTER L, BASS D *et al.* Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. *Dermatology*, 2017;233:136-140.
13. AWAN SZ, LU J. Management of severe acne during pregnancy: A case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:145-150.
14. TAN J, KANG S, LEYDEN J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:97-102.
15. TAN J, BOURDES V, BISSONNETTE R *et al.* Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:566-572.
16. DESAI KP, MARTYN-SIMMONS C, VINER R *et al.* Help-seeking behaviours, opportunistic treatment and psychological implications of adolescent acne: cross-sectional studies in schools and hospital outpatient departments in the UK. *BMJ Open*, 2017;7:e016964.
17. POLI F, CLAUDEL JP, AUFFRET N *et al.* Cosmetics and topical medications in acne: Where is the boundary? *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:768-775.
18. OSMAN-PONCHET H, SEVIN K, GABORIT A *et al.* Fixed-Combination Gels of Adapalene and Benzoyl Peroxide Provide Optimal Percutaneous Absorption Compared to Monad Formulations of These Compounds: Results from Two *In vitro* Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017;7:123-131.
19. STEIN GOLD L, WERSCHLER WP, MOHAWK J. Adapalene/Benzoyl Peroxide Gel 0.3%/2.5%: Effective Acne Therapy Regardless of Age or Gender. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:582-589.
20. ALEXIS AF, COOK-BOLDEN FE, YORK JP. Adapalene/Benzoyl Peroxide Gel 0.3%/2.5%: A Safe and Effective Acne Therapy in All Skin Phototypes. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:574-581.
21. ADLER BL, KORNMEHL H, ARMSTRONG AW. Antibiotic Resistance in Acne Treatment. *JAMA Dermatol*, 2017;153: 810-811.
22. DESSINIOTI C, KATSAMBAS A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*, 2017;35:163-167.
23. LAYTON AM, EADY EA, WHITEHOUSE H *et al.* Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, 2017;18:169-191.
24. CHARNY JW, CHOI JK, JAMES WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:111-115.
25. ISVY-JOUBERT A, NGUYEN JM, GAULTIER A *et al.* Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*, 2017;27:393-398.
26. VALLERAND IA, LEWINSON RT, FARRIS MS *et al.* Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:76-85.
27. LEMOIGNE M, BULTEAU S, GRALL-BRONNEC M *et al.* Psychiatric disorders, acne and systemic retinoids: comparison of risks. *Expert Opin Drug Saf*, 2017;16:989-995.
28. NUGROHO J, SCHWEIGER B. Isotretinoin as a Possible Environmental Trigger to Autoimmunity in Genetically Susceptible Patients. *Case Rep Pediatr*, 2017;2017:4207656.
29. LAYTON AM, WHITEHOUSE H, EADY EA *et al.* Prioritizing treatment outcomes: How people with acne vulgaris decide if their treatment is working. *J Evid Based Med*, 2017;10:163-170.
30. WIZNIA LE, STEVENSON ML, NAGLER AR. Laser treatments of active acne. *Lasers Med Sci*, 2017;32:1647-1658.

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