L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?

→ **F. BALLANGER-DESOLNEUX**
Dermatologue, BORDEAUX.

L'acné est une pathologie multifactorielle qui constitue le premier motif de consultation en dermatologie libérale. Les tableaux cliniques sont très variés et vont de l'acné rétentionnelle minime à l'acné sévère nodulo-kystique. Cependant, des données récentes suggèrent que l'ensemble des lésions d'acné serait d'origine inflammatoire. Cela a des implications thérapeutiques, soulignant l'intérêt d'utiliser des agents anti-inflammatoires. De nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'acné ont été publiées en 2015.

Nouveautés en physiopathogénie

L'acné a longtemps été considérée comme une pathologie liée 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. Ainsi, il existe une inflammation périfolliculaire infraclinique précédant la formation du microcomédon. Cela sous-entendrait donc que les comédons sont en fait des lésions inflammatoires [1].

1. Rôle des cellules souches sébacées LRIG1

La revue de J.-H. Saurat fait le point sur les événements biologiques conduisant à la formation du comédon. Ce dernier rappelle que seul un pourcentage minime de glandes sébacées est anormal chez un patient acnéique. Les anomalies histologiques du microcomédon sont observées dans approximativement 30 % des follicules pilosébacés. La chronologie et le facteur inducteur de la transformation du follicule pilosébacé normal en microcomédon ne sont pas connus. L'agent inducteur pourrait être *P. acnes*, mais d'autres facteurs sont possibles. Les cellules souches LRIG1, localisées au niveau de l'isthme du follicule pilosébacé, ont la capacité de se différencier soit vers des cellules épithéliales, soit vers des glandes sébacées. J.-H. Saurat fait l'hypothèse que ces cellules LRIG1 pourraient être les cibles de facteurs de comédogénèse et notamment de *P. acnes* (***fig. 1***) [2].

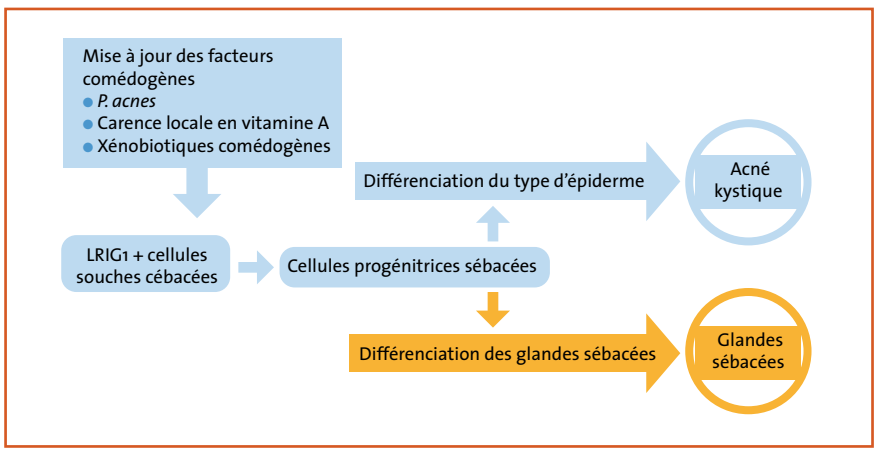

Fig. 1 : D'après J.-H. Saurat [2].

2. *P. acnes* et voie Th1-Th17

P. acnes a un rôle reconnu dans la pathogénie de l'acné. Des études phylogénétiques ont démontré qu'il existait plusieurs souches de *P. acnes* ayant des caractéristiques et des profils de pathogénie différents. *P. acnes* stimule l'inflammation par l'intermédiaire de divers mécanismes : il libère des agents pro-inflammatoires tels que des lipases qui modifient le sébum, des protéases qui détruisent le mur folliculaire et des facteurs chimiotactiques qui recrutent en premier des lymphocytes CD4+, puis des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des monocytes. De plus, il stimule l'immunité innée *via* les TLRs (*Toll-like receptors*), et notamment les TLR2 induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-8 qui recrute les PNN au niveau du follicule pilosébacé).

À côté de l'immunité innée, l'immunité adaptative joue également un rôle dans

Acné

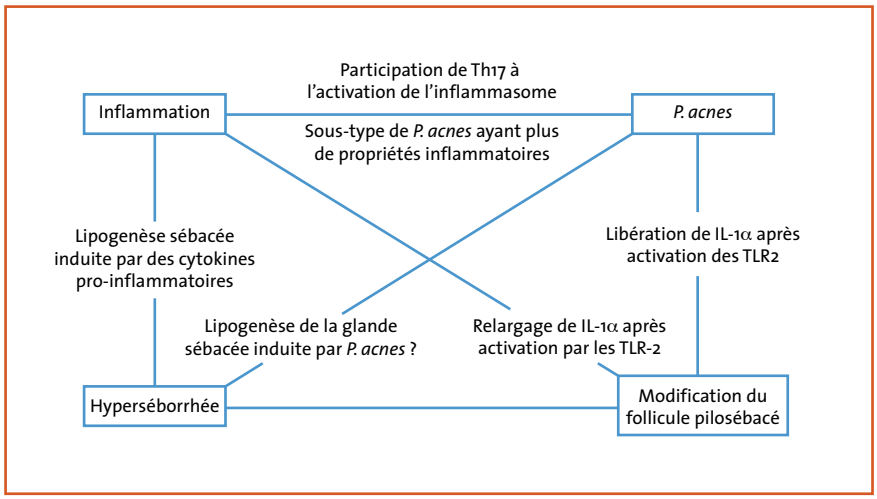

Fig. 2 : D'après Kistowska *et al.* [3].

l'inflammation. Des données récentes montrent que *P. acnes* stimule la production d'IL-17 par les lymphocytes T. L'étude de Kistowska *et al.* montre que, dans les lésions d'acné, les cytokines effectrices Th1 et Th17 sont surexprimées. *In vitro*, *P. acnes* peut promouvoir une réponse Th1/Th17 en induisant une sécrétion concomitante de IL-17A et IFNγ par les lymphocytes T CD4 + [3]. *In vivo*, les cellules Th17 et Th1/Th17 spécifiques de *P. acnes* sont retrouvées dans le sang de patients acnéiques et *a minima* chez des patients sains. L'acné pourrait donc être une pathologie Th17 médiée (***fig. 2***).

Enfin, *P. acnes* lui-même pourrait agir comme un super antigène stimulant la prolifération et l'accumulation des cellules [4].

3. Implication d'autres pathogènes que *P. acnes* : *Malassezia*

L'équipe japonaise de Akaza *et al.* a cherché à savoir si d'autres micro-organismes cutanés – *Staphylococcus* et *Malassezia* – pouvaient avoir un lien avec l'acné. Chez 15 patients acnéiques non traités, le contenu folliculaire d'une lésion inflammatoire était recueilli au moyen d'un tire-comédon. L'analyse quantitative du microbiote était faite par PCR (*Polymerase chain reaction*). Leurs résultats montraient qu'il existait de nombreuses espèces de staphylocoques, *Malassezia* et *P. acnes* dans le contenu folliculaire. Concernant *Malassezia*, il existait une corrélation nette entre le nombre d'espèces de *Malassezia* à la surface de la peau et celui retrouvé au niveau des lésions inflammatoires d'acné d'une part, et la quantité d'espèces du contenu folliculaire d'autre part. Cela soulève l'hypothèse d'un rôle de *Malassezia* dans le développement de l'acné [5].

4. Rôle de la leptine ?

Le tissu adipeux secrète une grande variété d'adipokines, dont la leptine, qui interviennent dans des processus inflammatoires. Récemment, il a été démontré que les sébocytes sécrètent aussi la leptine et présentent également un récepteur à la leptine. Ainsi, la leptine sécrétée par les sébocytes pourrait, de manière autocrine, perpétuer la lipogenèse et l'inflammation folliculaire par l'induction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires [6]. De manière intéressante, la leptine joue aussi un rôle pivot sur la fonction effectrice des lymphocytes T et apparaît nécessaire pour la différenciation Th17.

Nouveautés en épidémiologie

1. Prévalence de l'acné et populations exemptes d'acné

L'acné touche 9,4 % de la population mondiale : il s'agit de la 8e pathologie la plus fréquente. Au travers des différentes études répertoriées dans la revue de Tan *et al.*, la prévalence et la sévérité de l'acné augmentent avec la maturation pubertaire et l'acné comédonienne pure prédomine avant 10 ans. L'acné est observée plus précocement chez les filles, ce qui sous-entend une puberté plus précoce. En revanche, elle tend à être plus fréquente et plus sévère chez les garçons dès qu'ils atteignent la puberté. Les localisations extra-faciales les plus communément affectées par l'acné sont : le haut du dos (52 %), le haut de la poitrine (30 %), le bas du dos (22 %), les bras (16 %) et le cou (8 %). La durée moyenne d'évolution de l'acné est supérieure à 2 ans, confirmant bien qu'il s'agit d'une pathologie chronique. Par ailleurs, la durée de l'acné apparaît corrélée avec la survenue des excoriations.

De manière intéressante, l'acné est quasiment absente dans les populations rurales de Tanzanie, d'Éthiopie et du Paraguay. Des facteurs environnementaux et nutritionnels auraient un rôle à jouer dans cette absence d'acné [7].

2. Déterminants potentiels de l'acné

- ***Diététique, tabac, cannabis***

Le lien entre acné et nutrition a longtemps été controversé mais, depuis quelques années, les aliments à index glycémique élevé sont pointés du doigt. Certains aliments pourraient activer la voie insuline/IGF-1, laquelle stimulerait la lipogenèse de la glande sébacée. L'hyperinsulinisme, secondaire à un régime en aliments à index glycémique élevé, augmente le ratio IGF-1/IGF lié à la protéine 3, et donc accroît l'effet de l'IGF-1. Les taux d'insuline et d'IGF-1

auraient une influence sur les voies de signalisation FOXO1 et mTORC1 [8].

Par ailleurs, une étude française du CSA a été réalisée en 2012 sur des sujets acnéiques âgés de 15 à 24 ans, comparés à des sujets sans acné en analyse uni- et multivariée. La consommation journalière de chocolat et de bonbons était significativement associée à l'acné (*odds ratio* de 2,38) et la consommation régulière de cannabis également (*odds ratio* de 2,88). En revanche, de manière un peu surprenante, le fait de fumer plus de 10 cigarettes par jour apparaissait comme protecteur pour l'acné [9].

- ***Rôle des saisons***

L'étude de Meyer *et al.* a suivi des adolescents masculins avec et sans acné, au cours d'une année. À l'évaluation clinique initiale, 7 sujets présentaient de l'acné et 10 n'en présentaient pas. Mensuellement, l'état cutané était évalué par une analyse spectrophotométrique, une analyse de l'état d'hydratation, du sébum, une analyse bactériologique, une étude de la perte insensible en eau. À chaque saison, la production de sébum était significativement plus importante chez les sujets acnéiques par rapport aux témoins. La production de sébum était plus faible l'hiver et plus importante à l'automne. La perte insensible en eau était plus importante chez les sujets acnéiques. Les sujets acnéiques avaient une colonisation bactérienne (aérobies et anaérobies) significativement plus importante.

Des variations saisonnières sont donc observées chez les sujets acnéiques. Il serait maintenant intéressant de comparer les composants lipidiques du sébum et les espèces bactériennes entre les sujets acnéiques et non acnéiques [10].

- ***Génétique***

Il existe de plus en plus d'arguments pour affirmer que des facteurs héréditaires influencent la physiopathogénie de l'acné. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 jouent un rôle dans la pathogénie de l'acné. L'étude cas-témoins de Younis *et al.* sur une population pakistanaise (380 contrôles et 430 patients acnéiques) a mis en évidence que le polymorphisme de la région promotrice de 2 gènes – *IL-6-572* et *IL-1A-889* – était significativement associé à l'acné [11].

- ***Association au cancer***

L'acné étant sous dépendance hormonale, l'équipe de Zhang *et al.* a fait l'hypothèse que la survenue d'une acné sévère à l'adolescence pourrait être un facteur prédictif de cancers hormonodépendants à l'âge adulte (cancer du sein, thyroïde, colon, ovaire, endomètre, mélanome et lymphome non hodgkinien). Une cohorte de 99 128 femmes a été suivie de 1989 à 2009. En étude multivariée, il était retrouvé un risque relatif de 1,44 de développer un mélanome, sans surrisque significatif pour les autres cancers [12]. Ces résultats sont à confirmer.

Nouveautés en clinique

1. Acné de la femme adulte

Deux sous-types sont actuellement bien individualisés : l'acné persistante, correspondant à la poursuite ou à la rechute d'une acné présente à l'adolescence (80 % des cas), et l'acné tardive se manifestant à l'âge adulte (20 % des cas) (***fig. 3***). Cliniquement, l'acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit d'une acné particulièrement sensible aux changements hormonaux durant le cycle menstruel et 70 % des femmes disent présenter une aggravation de leur acné avant les règles [13].

Une large étude prospective, observationnelle, internationale, réalisée par Dréno et la Global Alliance, incluant 374 femmes acnéiques (âge moyen

Fig. 3 : Acné de la femme adulte.

32 ans, 80 % avaient une activité professionnelle), avait pour but d'évaluer les caractéristiques cliniques et le mode de vie des patientes acnéiques adultes. Il ne s'agissait pas nécessairement d'une 1re visite, mais il pouvait s'agir de visites de suivi chez des patientes déjà sous traitement. L'acné était modérée dans 46,2 % des cas (évaluation selon l'échelle GEA, ou *Global acne evaluation*). De manière surprenante, la forme stéréotypée (acné inflammatoire du bas du visage) n'était pas majoritairement retrouvée. Une hyperséborrhée était évidente chez plus de 70 % des patientes, soulignant l'importance de la lipogenèse dans la survenue de l'acné de la femme adulte. Les excoriations étaient présentes dans 50,4 % des cas et des hyperpigmentations post-inflammatoires dans 50,4 % des cas. Des facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'acné de la femme adulte : 56,8 % avaient des antécédents familiaux d'acné. 83 % des patientes acnéiques décrivaient un stress, notamment professionnel. En outre, l'utilisation de cosmétiques et le tabagisme étaient significativement associés à une acné plus sévère [14].

La prise en charge de l'acné de la femme adulte est un véritable challenge. L'activation chronique de l'immunité innée cutanée et les antécédents de nombreux traitements antibiotiques topiques et systémiques chez ces femmes ont pu

Acné

sélectionner des souches de *P. acnes* résistantes aux antibiotiques. En raison du taux élevé de rechutes après traitement, un traitement d'entretien au long cours doit être proposé [15].

Cette année, une nouvelle échelle d'évaluation AFAST (*Adult female acne scoring tool*) a été proposée afin de quantifier la sévérité de l'acné de la femme adulte. Cela a un intérêt pour les études cliniques et pour aider à la prise en charge [16].

2. Acné du tronc

Une étude coréenne menée sur 35 femmes acnéiques a cherché à évaluer la relation entre la sécrétion de sébum et le développement d'acné dans le dos. Elle était basée sur la mesure de l'excrétion de sébum au niveau du tronc et de la face grâce à un sébumètre et sur le décompte du nombre de lésions d'acné. Les niveaux de sécrétion de sébum étaient plus bas dans le dos qu'au niveau du visage. Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre la sécrétion de sébum et l'intensité de l'acné du dos. La sécrétion de sébum n'est donc probablement pas le principal facteur impliqué dans le développement de l'acné du tronc [17].

3. Acné transgenre

Depuis une dizaine d'années, le nombre de patients transgenres (qui adoptent l'apparence et le mode de vie de l'autre genre sans changer de sexe) a augmenté. Les patients transsexuels femme vers homme reçoivent de la testostérone pour induire une virilisation. Peu de publications existent sur les effets cutanés de ce traitement. Turrión-Merino *et al.* rapportent 2 cas d'acné inflammatoire sévère nécessitant le recours à l'isotrétinoïne mais récidivant à l'arrêt. Il était alors proposé un traitement par isotrétinoïne à petite dose au long cours. Cette acné apparaît le plus souvent après 6 mois de traitement par testostérone et n'est pas corrélée avec les taux sériques de testostérone. Une prédisposition individuelle joue probablement un rôle [18] (***fig. 4***).

Fig. 4 : Acné chez une patiente transgenre.

4. Acné suite à excoriations

L'acné *mechanica*, définie pour la première fois en 1975, comprend plusieurs types de lésions cutanées secondaires à des traumatismes mécaniques (pression, friction, grattage…). Cette année, l'article de Dréno *et al.* fait le point sur cette entité en se basant à la fois sur les données de la littérature (135 cas rapportés) et sur des cas cliniques personnels [19]. Selon les auteurs, une distinction doit être faite entre :
– des lésions causées par des agressions mécaniques sur des zones atteintes ou non par de l'acné, qui sont inflammatoires avec peu ou pas de comédons, et une histologie d'hyperkératose avec un infiltrat inflammatoire polymorphe : il s'agit alors de folliculite mécanique ;
– et des lésions correspondant à une aggravation de l'acné dans des zones acnéiques traumatisées : à considérer comme l'acné *mechanica* au sens strict.

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.

1. Régime alimentaire

Au vu des données récentes concernant le lien possible entre alimentation et acné, l'équipe de Fabbrocini *et al.* a réalisé une étude sur 42 patients masculins (entre 17 et 24 ans) présentant une acné évoluant depuis au moins 1 an et résistante à plusieurs thérapeutiques. Sur les 42 patients, 22 avaient un profil métabolique normal et 20 avaient les anomalies suivantes : intolérance au glucose, élévation du taux de LDL-cholestérol, diminution du taux de HDL-cholestérol, tour de taille ou IMC supérieur à la normale.

Ces 20 patients ont été randomisés ainsi :
– groupe A : 10 patients traités par metformine et régime hypocalorique pendant 6 mois ;
– groupe B : 10 patients sans traitement avec suivi clinique uniquement.

L'évaluation était faite par comparaison du score de sévérité de l'acné, de l'IMC et du profil métabolique et de la résistance à l'insuline. Les auteurs mettent en évidence une amélioration significative de l'acné chez les patients du groupe A. Même si l'effectif est petit, cela suggère, dans le cas de l'acné résistante, l'intérêt de doser ces paramètres métaboliques et de proposer un avis auprès d'un nutritionniste [20].

2. Traitement topique : acide azélaïque, combinaison rétinoïde + antimicrobien

L'acide azélaïque 15 % a des propriétés antibactériennes, antikératosiques et anti-inflammatoires. Il peut être proposé comme traitement d'entretien dans l'acné avec une bonne tolérance. Dans l'étude de Thielitz *et al.*, sur une cohorte de 55 femmes de 18 à 45 ans, son effica-

cité est évaluée comme étant non inférieure à l'adapalène 0,1 % après 9 mois de traitement. L'acide azélaïque semble donc particulièrement intéressant dans l'acné de la femme adulte, alors que d'autres topiques sont souvent mal tolérés. Grâce à son activité anti-tyrosinase, il peut permettre de limiter les pigmentations post-inflammatoires [21].

La combinaison fixe clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % est indiquée dans le traitement de l'acné chez les sujets de plus de 12 ans. Le traitement est proposé pendant 12 semaines. L'article de Del Rosso souligne que les sujets féminins ayant une acné minime à modérée répondraient mieux à ce traitement. À raison d'une application par jour, il était observé un risque négligeable d'aggravation au début du traitement, contrairement à la trétinoïne seule [22].

3. Antibiotiques

● *Problème des résistances bactériennes*

Malgré les recommandations, l'usage des antibiotiques dans l'acné est inévitable. L'utilisation prolongée ou répétée des antibiotiques conduit à des pressions de sélection et à des résistances. De manière intéressante, il a été montré que le portage de souches résistantes était transitoire chez les patients acnéiques. Mais le principal problème est la transmission de ces résistances à d'autres patients. En outre, sous traitement par des antibiotiques oraux, les germes commensaux – staphylocoque coagulase négative cutané, staphylocoque *aureus* des narines, streptocoque de la cavité buccale, entérocoques de l'intestin – peuvent également devenir résistants. Cette flore devient un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques qui, dans certaines circonstances, peuvent être transmis à des bactéries pathogènes. Par ailleurs, des résistances ont été observées parmi les souches de *P. acnes*. Des cas rares d'infections profondes à *P. acnes* résistant ont été rapportés : il s'agit le plus souvent d'infections postopératoires chez des patients déjà fragiles. Concernant l'acné, le lien entre résistance de *P. acnes* et échec thérapeutique est suspecté [23].

● Washout *avant isotrétinoïne*

L'utilisation concomitante de cyclines et d'isotrétinoïne n'est pas recommandée en raison du risque de survenue d'hypertension intracrânienne. Une période de *washout* (sevrage) est nécessaire entre les 2 traitements. L'étude de pratique de Caruana *et al.* montre que les dermatologues ont des habitudes différentes, la période allant de 0 à 15 jours. La doxycycline a une demi-vie comprise entre 12 et 24 heures. Compte tenu des doses utilisées dans l'acné et des métabolismes rénal et hépatique, 5 à 7 demi-vies sont nécessaires pour éliminer la doxycycline (c'est-à-dire de 3,5 à 7 jours). Les demi-vies des autres tétracyclines étant inferieures à celle de la doxycycline, un intervalle de 7 jours paraît adapté entre l'arrêt des cyclines et la mise en route de l'isotrétinoïne [24].

● *Montélukast : une alternative aux antibiotiques ?*

Il a été mis en évidence une activité importante des enzymes impliquées dans la formation de leucotriène B4 (LTB4) dans l'acné. LTB4 est un ligand des récepteurs PPAR. Le montélukast est un antagoniste du récepteur LTB4 ; il interrompt donc l'effet de LTB4. Behrangi *et al.* ont réalisé un essai randomisé sur 52 patients ayant une acné modérée. Le premier groupe recevait doxycycline 100 mg/jour et clindamycine 1 % (solution topique). Le deuxième groupe recevait montélukast 5 mg/jour et clindamycine 1 % topique. La sévérité de l'acné était évaluée à l'inclusion, à M1 et M3. Les résultats montraient une diminution significative de l'index de sévérité de l'acné dans les 2 groupes et ne montraient pas de différence significative entre eux au cours de l'étude [25]. Le montélukast serait-il une alternative dans le traitement de l'acné modérée ?

4. Isotrétinoïne

● *Suivi biologique*

Lee *et al.* se sont intéressés à la fréquence de survenue d'anomalies biologiques sous traitement par isotrétinoïne. Les auteurs ont répertorié les études cliniques incluant des patients acnéiques âgés de 9 à 35 ans, traités par isotrétinoïne à la dose de 40 mg ou plus pendant au moins 4 semaines, sans autre traitement associé. Cette méta-analyse montre que, dans la majorité des études, il n'est pas observé d'élévation significative du cholestérol total, du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol, des triglycérides ni des enzymes hépatiques.

Au regard de ces résultats, il semble qu'un monitorage biologique plus espacé que ce que nous faisons classiquement serait suffisant : il est proposé de faire un contrôle du bilan biologique après 2 mois d'isotrétinoïne. Dans le cas de normalité, le suivi est à adapter à chaque patient en fonction des antécédents, du contexte de prise de médicaments hépatotoxiques, d'œstroprogestatifs [26].

● *Dose cumulée et séparation en deux prises journalières*

Selon les recommandations, il est nécessaire d'atteindre une dose cumulée de 120 mg/kg d'isotrétinoïne pour limiter les risques de rechutes d'acné. L'étude rétrospective sur 6 années de Rademaker a repris les réponses cliniques de 1 453 patients sous isotrétinoïne. Les doses journalières variaient de 10 mg/semaine à 1,1 mg/kg/jour. Les doses cumulées allaient de 1 à > 300 mg/kg et la durée du traitement allait de 8 semaines à 5 ans. La rechute d'acné était définie par la nécessité de faire une nouvelle cure d'isotrétinoïne. Les résultats montraient que les patients nécessitant une 2e cure étaient majoritai-

Acné

rement des femmes, qu'ils avaient reçu une dose journalière plus élevée (0,71 *vs* 0,58 mg/kg) ainsi qu'une dose cumulée plus élevée (126 *vs* 101 mg/kg).

L'isotrétinoïne induit une apoptose des glandes sébacées et c'est la durée de cet effet qui est important. Après une cure à 1 mg/kg/jour, les glandes sébacées mettent plusieurs mois à se régénérer. Des doses plus faibles induisent une faible apoptose sébacée mais, grâce à une prise prolongée, il n'y aurait pas de réduction de l'effet clinique. Ainsi, chaque traitement est individuel. Plus que la dose journalière ou la dose cumulée, il apparaît important que le traitement soit poursuivi plus de 2 mois après la disparition de l'acné afin de limiter les risques de rechute [27].

L'administration de l'isotrétinoïne se fait classiquement en 1 prise le soir au cours d'un repas. L'étude de Ahmad *et al.* a analysé les effets cliniques et biologiques de l'administration de l'isotrétinoïne en 2 prises par jour. 58 patients étaient inclus et randomisés en 2 groupes : 26 patients recevaient l'isotrétinoïne en une prise et 32 patients recevaient l'isotrétinoïne en 2 prises. L'amélioration clinique était significative dans les 2 groupes. Dans le groupe 2 prises, les effets secondaires biologiques étaient significativement moins fréquents [28].

- ***Association à un anti-H1***

Une étude randomisée comparative a inclus 40 patients ayant une acné modérée : 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne et 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne +5 mg de desloratadine pendant 12 semaines. Les résultats montraient une diminution significative du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires et du nombre des lésions rétentionnelles dans le groupe traité par anti-H1par rapport au groupe témoin. Il était observé moins de poussées inflammatoires dans le groupe traité par anti-H1.

Ces résultats sont intéressants. La desloratadine réduirait l'inflammation et la production sébacée. De même, elle pourrait avoir un effet synergique et minimiser les effets secondaires de l'isotrétinoïne. Cependant, les effectifs de l'étude sont faibles et il s'agit de petites doses d'isotrétinoïne. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ce résultat [29].

- ***Lien avec les maladies inflammatoires du tube digestif***

Le lien entre acné et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a été soulevé. Les études épidémiologiques réalisées à ce sujet mettent en évidence une relation temporelle compatible (c'est-à-dire que la prise d'isotrétinoïne précède la survenue de la MICI). Cependant, il existe le plus souvent un début insidieux avec des symptômes de MICI existant bien avant que le diagnostic soit fait. Pris dans leur ensemble, les résultats des différentes études cas-témoins et de cohorte ne montrent pas, à ce jour, de lien de causalité entre isotrétinoïne et risque de MICI [30].

La prescription d'isotrétinoïne est donc possible chez un patient ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (RCH), en accord avec le gastroentérologue et avec une augmentation progressive des doses.

- ***Relation entre isotrétinoïne et pathologies psychiatriques***

L'article de Ludot *et al.* fait le point sur l'effet de l'isotrétinoïne sur les différentes pathologies psychiatriques. Les études réalisées ces dernières années en dermatologie concluent que l'isotrétinoïne, utilisée chez des patients présentant une acné modérée à sévère, améliore les symptômes dépressifs et anxieux. Cependant, du point de vue des psychiatres, l'isotrétinoïne a un effet reconnu sur le métabolisme cérébral. Notamment, une réduction significative du métabolisme orbitofrontal (région associée à la dépression) a été observée après 4 mois de traitement par isotrétinoïne.

Par ailleurs, il existe un lien entre la réduction du métabolisme orbitofrontal et les céphalées sous traitement. Ainsi, les sujets présentant des céphalées sous isotrétinoïne seraient plus susceptibles de développer des troubles psychiatriques tels qu'une dépression [31].

Quelques études ont également observé un risque plus élevé d'exacerbation du syndrome bipolaire sous traitement par isotrétinoïne.

Enfin, un lien pourrait exister entre la prise d'isotrétinoïne et la schizophrénie par le biais d'une modulation des récepteurs dopaminergiques. Une surveillance neuropsychique des patients est donc indispensable sous traitement par isotrétinoïne. En pratique, il convient, à chaque consultation, de rechercher un changement de comportement. Les céphalées pourraient constituer un signe d'alerte. Le remplissage du score ADRS (*Adolescent depression rating scale*) à chaque consultation constitue une aide précieuse.

5. Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) a des effets sur les lésions inflammatoires d'acné et sur les cicatrices atrophiques. Les cibles de la PDT sont la glande sébacée et *P. acnes*. Le problème actuel est l'absence de consensus sur les modalités pratiques. Plusieurs études ont été réalisées cette année afin de déterminer le produit photosensibilisant le plus adapté, la concentration optimale, le temps de contact nécessaire et le nombre de séances à proposer.

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée contre placebo, sur 153 patients âgés de 12 à 35 ans présentant une acné sévère, utilisait une incubation avec MAL (aminolévulinate de méthyle) 80 mg/j ou placebo pen-

dant 1 h 30 sous occlusion, puis illumination avec une lumière rouge 635 nm. Le protocole comportait 4 séances. L'évaluation à 12 semaines concluait à une réduction significative du nombre de lésions inflammatoires dans le groupe MAL/PDT. Cependant, il n'y avait pas de réduction significative du nombre de lésions rétentionnelles. La douleur était jugée faible et améliorée par des pauses brèves d'illumination [32].

L'étude de Chen *et al.*, randomisée contre placebo, sur 25 patients présentant une acné modérée à sévère, utilisait le 5-ALA (acide 5-aminolévulinique) 5 %, 1 h 30 sous occlusif. Les séances duraient 20 minutes, à raison de 1 fois par semaine pendant 3 semaines. Une amélioration significative de l'acné était observée, mais les effets secondaires étaient fréquents : sensation de brûlure, douleur, rougeur, œdème, hyperpigmentation et même poussée d'acné [33]. Un temps de pose du photosensibilisant de 1 h 30 semblerait suffisant. Des concentrations plus élevées d'ALA seraient associées à un érythème plus prolongé.

L'utilisation de *daylight* PDT dans l'acné pourrait se révéler intéressante, mais très peu de données sont actuellement disponibles. Dans tous les cas, il s'agit d'un traitement hors AMM, à proposer en 2e intention dans les acnés sévères résistantes à l'isotrétinoïne ou en cas de contre-indication à l'isotrétinoïne.

Dans les prochaines années, il est probable que de nouvelles options thérapeutiques anti-acnéiques pourront être proposées, telles que l'inhibiteur de coenzyme-A carboxylase inhibant la synthèse lipidique ou l'oxyde nitrique topique par son action antimicrobienne sur *P. acnes* et son action immunomodulatrice [1].

6. 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

Fig. 5 : Cicatrices d'acné.

Acné

à une hyperproduction réactionnelle de collagène. Les cicatrices atrophiques représentent 75 % des cicatrices d'acné (***fig. 5***). Les procédures de traitement des cicatrices sont multiples, et doivent le plus souvent être combinées et adaptées à chaque patient. L'utilisation d'acide rétinoïque topique en entretien ou entre les traitements des cicatrices permet d'avoir un bénéfice supplémentaire.

- ***Sérum EGF synthétique***

Une étude pilote a été réalisée sur 9 patients acnéiques ayant des cicatrices atrophiques (grade II-IV) traitées par l'application biquotidienne de sérum EGF synthétique topique pendant 12 semaines. L'évaluation clinique et photographique montrait une différence significative (p = 0,0019). D'autres études sur un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour évaluer ce nouveau traitement [34].

- ***Radiofréquence fractionnée***

La radiofréquence fractionnée avec micro-*needling* pourrait être proposée pour améliorer l'érythème persistant secondaire à l'acné. L'étude rétrospective de Min *et al.* sur 25 patients, traités par 2 séances de radiofréquence fractionnée espacées de 4 semaines, évaluait les résultats comparativement à un groupe contrôle de patients acnéiques traités par antibiotiques et traitements topiques. L'amélioration était jugée significative 8 semaines après la 2e séance. Cette amélioration s'expliquerait par l'effet anti-inflammatoire et par le remodelage dermique de la radiofréquence fractionnée [35].

- ***Cicatrices papuleuses***

L'article de Gan *et al.* souligne l'importance d'inclure les cicatrices papuleuses dans la classification des cicatrices d'acné. Cliniquement, il s'agit de papules de 3-4 mm, de couleur chair, pouvant être localisées partout sur le corps, mais plus particulièrement sur les joues et le dos. Elles peuvent être confondues avec les comédons fermés ou des lésions granulomateuses. Histologiquement, il existe une fibrose dermique. L'absence de reconnaissance de cette variété de cicatrice expose à un retard thérapeutique [36].

Quoi de neuf à propos des recommandations de 2007?

De nouvelles recommandations ont été publiées en 2015 insistant sur différents points :
– la réduction de la place des antibiotiques locaux ;
– la minocycline n'a plus d'indication dans le traitement de l'acné ;
– dans les formes d'acné sévère, l'isotrétinoïne peut être proposée en 1re intention ;
– il persiste encore des grossesses sous isotrétinoïne : les tests de grossesse sont impératifs ;
– l'acné peut donner des dépressions. Il s'agit de cas isolés apparaissant dans les premiers mois de traitement. Il est important de bien informer le patient, les parents et le médecin généraliste. Une consultation mensuelle peut être proposée pendant les 3 premiers mois de traitement ;
– le peroxyde de benzoyle peut être proposé chez la femme enceinte pendant toute la grossesse.

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 et les conseils donnés au cours de la consultation, répétés au cours du suivi, permettent d'améliorer la compliance au traitement.

Bibliographie

1. Zeichner JA. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options. *J Drugs Dermatol*, 2016;15:S11-S16.
2. Saurat JH. Strategic targets in acne: the comedone Switch in question. *Dermatology*, 2015;231:105-111.
3. Kistowska M, Meier B, Proust T *et al.* Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:110-8.
4. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29 Suppl 5 :1-7.
5. Akaza N, Akamatsu H, Numata S *et al.* Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp. *J Dermatol*, 2015. doi: 10.1111/1346-8138.13245. [Epub ahead of print]
6. Melnik BC. Is sebocyte-derived leptin the missing link between hyperseborrhea, ductal hypoxia, inflammation and comedogenesis in acne vulgaris? *Exp dermatol*, 2016;25:181-182.
7. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*, 2015;172 Suppl 1:3-12.
8. Melnik BC. Westerne diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular imflammasomopathy ance vulgaris. *Exp Dermatol*, 2016;25:103-104.
9. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM *et al.* Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in french adolescents and Young adults: results of a Survey using a représentative sample. *Dermatology*, 2015;230:34-39.
10. Meyer K, Pappas A, Dunn K *et al.* Evaluation of seasonal changes in facial skin with and without acne. *J Drugs dermatol*, 2015; 14:593-601
11. Younis S, Javed Q. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with pathogenesis of acne vulgaris. *Arch dermatol Res*, 2015;307:365-70.
12. Zhang M, Qureshi AA, Fortner RT *et al.* Teenage acne and cancer risk in US women: a prospective cohort study. *Cancer*, 2015;121:1681-1687.
13. Ramos-E-Silva M, Ramos-E-Silva S, Carneiro S. Acne in women. *Br J Dermatol*, 2015;172 Suppl 1:20-26.
14. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM *et al.* Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1096-1106.
15. Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29 Suppl 5:14-19.

16. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT *et al.* AFAST-Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad dermatol Venereol*, 2015. doi: 10.1111/jdv.13518. [Epub ahead of print]
17. Kim BR, Chun MY, Kim SA *et al.* Sebum secretion of the trunk and the developement of truncal acne in women: do truncal acne and sebum affect each other? *Dermatology*, 2015;231:87-93.
18. Turrión-Merino L, Urech-García-de-la-vega M, Miguel-Gomez L *et al.* Severe acne in female-to-mal transgender patients. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1260-1261.
19. Dréno B, Bettoli V, Perez M *et al.* Cutaneous lesions caused by mechanical injury. *Eur J Dermatol*, 2015;25:114-121.
20. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A *et al.* Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne résistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:38-42.
21. Thielitz A, Lux A, Wiede A *et al.* A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. Adapalene 0,1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:789-796.
22. Del Rosso JQ. Clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025%gel for treatment of acne vulgaris: Which patients are most likely to benefit the most? *J Clin Aesth Dermatol*, 2015;8:19-23.
23. Sardana K, Gupta T, Garg VK *et al.* Antibiotic resistance to Propionibacterium acnes: wolrdwide scenario, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther,* 2015;13:883-96.
24. Caruana DM, Wylie G. 'Wash-out' period for oral tetracyline antibiotics prior to systemic isotretinoin. *Br J Dermatol*, 2015. doi: 10.1111/bjd.14294. [Epub ahead of print]
25. Behrangi E, Arasteh E, Tavakoli T *et al.* Comparing efficacy of Montelukast versus doxycycline in treatment of moderate acne. *J Res Med Sci*, 2015;20:379-382.
26. Lee YH, Sharnitz TP, Muscat J *et al.* Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systemic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2016; 152:35-44.
27. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. Int J Dermatol, 2015. doi: 10.1111/ijd.12942. [Epub ahead of print]
28. Ahmad HM. Analysis of clincal efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*, 2015;28:151-157.
29. Lee HE, Chang IK, Lee Y *et al.* Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comprative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1654-1660.
30. Coughlin SS. Claryfying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci*, 2015;1. doi: 10.15436/2378-6841.15.007.
31. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Interrelationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*, 2015;5:222-227.
32. Pariser DM, Eichenfield LF, Bukhalo M *et al.* Photodynamic therapy with 80 mg/g methyl aminolævulinate for severe facial acne vulgaris: a randomised vehicle-controlled study. *Br J Dermatol,* 2015. doi: 10.1111/bjd.14345. [Epub ahead of print]
33. Chen X, Song H, Chen S *et al.* Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris. *Exp Ther Med*, 2015;10:1194-1198.
34. Seidel R, Moy RL. Improvement in atrophic acne scars using topical synthetic epidermal growth factor (EGF) serum: a pilot study. *J Drugs Dermatol*, 2015;14:1005-1010.
35. Min S, Park SY, Yoon JY *et al.* Fractional Microneedling Radiofrequency Treatment for Acne-related Post-inflammatory Erythema. *Acta Derm Venereol*, 2016;96: 87-91.
36. Gan SD, Graber EM. Papular scars: an addition to the acne scar classification scheme. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015; 8: 19-20.

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

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement

☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :