L'Année thérapeutique

# Acné : quoi de neuf ?

→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L'acné touche près de 80 % des adolescents et peut parfois persister à l'âge adulte. Les conséquences en termes de cicatrices et d'hyperpigmentations peuvent être graves, justifiant un traitement précoce et adapté.

La compréhension des mécanismes physiopathogéniques s'est améliorée au cours de ces dernières années. Cette année encore, plusieurs études ont suggéré le rôle primordial de l'inflammation dans la genèse des lésions acnéiques, dès le stade infraclinique, avant même la formation du comédon. Cela a des implications cliniques et thérapeutiques importantes.

## Quoi de neuf en épidémiologie ?

La revue bibliographique de Bhate et Williams fait le point sur ce sujet et confirme que l'acné touche plus de 85 % des sujets entre 12 et 24 ans [1]. L'acné modérée à sévère touche environ 20 % des adolescents, et la sévérité semble corrélée avec la maturité pubertaire. L'acné prébubertaire (8-11 ans), plus fréquemment observée depuis une quinzaine d'année, est plus souvent rétentionnelle. Ceci s'expliquerait par le fait que les sujets jeunes n'ont pas encore une production de sébum suffisamment importante pour constituer un environnement propice à *Propionibacterium acnes*.

L'acné persiste chez environ 64 % des adultes de plus de 20 ans et 43 % des adultes de plus de 30 ans.

Les facteurs prédictifs de sévérité de l'acné sont le nombre de membres de la famille ayant eu de l'acné et l'âge précoce de survenue de l'acné. Par ailleurs, plusieurs études récentes ont retrouvé un risque de survenue d'acné proche de 80 % chez les apparentés au premier degré d'un sujet ayant présenté de l'acné.

Concernant les variations ethniques, la prévalence de l'acné est identique chez les sujets noirs et chez les Caucasiens (***fig. 1***) ; en revanche, elle semble plus faible chez les Indiens.

Les conséquences socioéconomiques de l'acné sont rarement étudiées, mais quelques études comparatives ont retrouvé un taux plus important de chômage chez les sujets acnéiques adultes par rapport à des patients contrôles non acnéiques. La présence d'acné serait associée à de moins bonnes performances scolaires chez l'adolescent. Cet impact socioéconomique de l'acné doit inciter à traiter efficacement les sujets atteints. Aux États-Unis, l'acné coûte près de 3 millions de dollars par an en termes de traitement et baisse de productivité.

**Fig. 1 :** Acné chez une patiente de phototype foncé.

Concernant le lien entre régime alimentaire et acné, une seule étude contrôlée, randomisée a montré un effet bénéfique d'un régime avec faible index glycémique dans le traitement de l'acné [2]. Selon Melnik, l'alimentation occidentale – riche en hydrates de carbones hyperglycémiques et en lait – aurait un rôle dans la survenue ou l'aggravation de l'acné. Cela s'expliquerait par l'augmentation de la sécrétion d'insuline et d'IGF-1 [3].

## Quoi de neuf en physiopathogénie ?

La vision traditionnelle de la séquence des événements dans l'acné est actuellement rediscutée. Elle considérait

# L'Année thérapeutique

le microcomédon comme l'événement initial du développement de toutes les lésions acnéiques. Les lésions non inflammatoires et inflammatoires se développaient secondairement à des desquamations kératinocytaires anormales, un excès de production de sébum associé à la prolifération de *P. acnes*. Des études récentes ont suggéré le rôle primordial de l'inflammation dans la genèse des lésions acnéiques, dès le stade infraclinique, avant même la formation du comédon.

**1. Rôle de l'inflammation**

Des travaux sur des biopsies de lésions débutantes d'acné, voire réalisées en peau non atteinte, chez des sujets acnéiques montraient la présence d'un infiltrat lymphoïde T CD3+ et CD4+ en région périfolliculaire et dans le derme papillaire, associé à une augmentation du nombre de macrophages. Ces cellules représentent la réponse immunitaire adaptative de l'hôte à un antigène : *P. acnes*. Ce n'est que grâce à ce contexte d'inflammation que celui-ci se lie aux *Toll-like receptors* (TLRs) des kératinocytes, des sébocytes et des cellules dendritiques activant une cascade de signalisation et la transcription de cytokines telles que TNFα, IL8 et IL6. Les kératinocytes de l'épiderme et de l'infundibulum sont alors stimulés et forment un bloc corné. Cela constitue le début du comédon [4].

Par ailleurs, l'expression et la sécrétion d'IL1α, cytokine pro-inflammatoire majeure, sont significativement augmentées dans les premiers stades de développement des lésions acnéiques [5]. La sécrétion d'IL1α est observée *in vitro*, lors de la stimulation de TLR2 situé à la surface des kératinocytes par *P. acnes*, et l'IL1α est capable de stimuler la comédogenèse [6].

Enfin, le rôle des peptides antimicrobiens dans la pathogénie de l'acné est soulevé. Ces peptides sont produits par les cellules épithéliales et les neutrophiles et permettent une défense rapide contre une infection en agissant comme des antibiotiques naturels. Mais ils ont également des fonctions immunomodulatrices. De nombreux peptides antimicrobiens sont induits lors d'acné, et on ne sait pas actuellement si leur action contre *P. acnes* est bénéfique ou s'il existe également une action pro-inflammatoire via leurs propriétés chimiotactiques et la sécrétion de cytokines [7].

**2. Rôle de la composition du sébum**

L'hyperséborrhée a longtemps été considérée comme le principal facteur étiopathogénique de l'acné. Le sébum est composé d'un mélange de lipides : squalène, esters de cholestérol, cholestérol libre et triglycérides. Actuellement, il est reconnu que c'est la composition du sébum plus que la quantité de sébum qui est déterminante dans le développement de lésions acnéiques. En effet, l'oxygène et les micro-organismes transforment le sébum natif, lysent les triglycérides et peroxydent le squalène. Ces composants ont des propriétés irritantes et cytotoxiques provoquant une inflammation, une hyperkératose folliculaire réactionnelle et la formation de comédons [8].

**3. Rôle de *P. acnes***

*P. acnes* est essentiellement présent dans le follicule pilosébacé. Il contient un seul chromosome circulaire, codant pour 2 333 gènes, impliqués dans la synthèse d'un biofilm, processus essentiel dans la pathogénie de l'acné. Ce biofilm consiste en la formation d'une colle permettant l'attachement de *P. acnes* et des cornéocytes et conduisant à la formation du microcomédon. La présence de *P. acnes* au sein d'un biofilm est significativement plus fréquente chez les acnéiques par rapport aux contrôles (37 % *versus* 13 %). Cela le rend plus résistant aux agents antimicrobiens.

*P. acnes* sécrète des lipases, des facteurs chimiotactiques, des métalloprotéases et des porphyrines qui lui confèrent un rôle pro-inflammatoire. Il interragit avec les marqueurs de l'immunité innée que sont les TLR et les peptides antimicrobiens. Il stimule la production de sébum et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes [9]. Néanmoins, selon Shaheen et Gonzalez, il n'aurait pas de rôle dans l'initiation des lésions inflammatoires ou rétentionnelles mais les coloniserait secondairement [10]. En effet, les événements précoces survenant lors de la formation de comédon peuvent survenir en l'absence de *P. acnes*.

Enfin, il existe plusieurs souches de *P. acnes* ayant des profils pro-inflammatoires différents et donc modulant différemment l'immunité innée. Le microbiome cutané est donc probablement différents entres les patients non acnéiques et les patients ayant une acné minime, modérée ou sévère [11].

**4. Acné et barrière épidermique**

Existe-t-il au cours de l'acné des anomalies de la fonction barrière épidermique ? Au niveau des lésions d'acné, il a été observé une augmentation de l'expression de la filaggrine dans les kératinocytes du follicule pilosébacé. De plus, des études *in vitro* ont montré que l'incubation de *P. acnes* dans des cultures de kératinocytes ou sur des explants augmentait l'expression de filaggrine. Cependant, on ne sait pas actuellement si ces modifications de la filaggrine sont primitives ou secondaires. Une réduction de l'expresion de la filaggrine pourrait donc être liée à un moindre risque de développer de l'acné. Par ailleurs, les patients acnéiques ont un taux significativement abaissé de sphingosine libre et de céramides. Cela entraînerait un déficit de la membrane lipidique intercellulaire, l'importance de ce déficit semblant directement corrélée avec la sévérité de l'acné [12].

La pathogénie de l'acné est donc complexe et l'inflammation existe dès la microcomédogenèse : rôle pro-inflam-

matoire des lipides du sébum, augmentation des médiateurs pro-inflammatoires, rôle de l'immunité innée via les TLR et les PPAR.

## Quoi de neuf en clinique ?

### 1. Acné de l'enfant

Plusieurs articles se sont intéressés à l'acné de l'enfant afin d'établir des recommandations de diagnostic et de prise en charge [13, 14].

La classification de l'acné de l'enfant est fonction de l'âge et distingue cinq catégories :
– l'acné néonatale de 0 à 4 semaines de vie : 20 % des nouveau-nés ;
– l'acné serait liée à la fois à l'augmentation de la production de DHEA, à l'hypertrophie de la zone productrice d'androgènes au niveau des surrénales et au passage transplacentaire d'androgènes qui stimule la glande sébacée. Ceci est à distinguer de la pustulose céphalique néonatale ;
– l'acné infantile, de 1 à 12 mois, touche préférentiellement le garçon (80 % des cas). L'acné est caractérisée par la présence de comédons des joues associés parfois à des nodules inflammatoires. L'acné est le plus souvent isolée, sans association à une endocrinopathie ;
– l'acné de la moyenne enfance : 1-7 ans. Elle ne doit en aucun cas être considérée comme normale. Il faut se méfier d'une puberté précoce ou d'une encrinopathie sous-jacente. L'examen clinique doit être complété d'un bilan biologique (FSH, LH, SDHEA, 17OH progestérone, testostérone, prolactine) et d'une radiographie du poignet gauche pour déterminer l'âge osseux ;
– l'acné du préadolescent, 7 à 11 ans, touche le plus souvent les filles. Cliniquement, on observe une prédominance de comédons localisés sur la zone T et au niveau des oreilles. Cela peut être le premier signe de début de la puberté. L'examen clinique doit être attentif afin d'exclure un hyperandrogénisme, un syndrome des ovaires polykystiques et si besoin complété d'un bilan biologique hormonal. Ces enfants présentant des signes de puberté précoce doivent être suivis car il existe un risque de survenue de syndrome dysmétabolique [15]. On constate actuellement un âge moyen plus précoce de survenue de l'acné. Or, la survenue d'une acné précoce serait prédictive d'une acné plus sévère et plus difficile à traiter ;
– l'acné de l'adolescent : classiquement décrit.

### 2. Acné de la femme adulte (*fig. 2*)

Cette année, une mise au point complète est faite sur l'acné de la femme adulte [16]. Deux sous-types sont actuellement bien individualisés : l'acné persistante correspondant à la poursuite ou la rechute d'une acné présente à l'adolescence et l'acné tardive se manifestant à lâge adulte. Cliniquement, l'acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Concernant la physiopathogénie, l'hérédité, le stress, le surpoids, le régime alimentaire pourraient jouer un rôle. En effet, il a été observé une association positive entre augmentation du taux d'IGF1 et nombre de lésions acnéiques.

**Fig. 2 :** Acné de la femme adulte.

Chez la femme, l'acné peut être un indicateur de pathologie endocrinienne.

Une étude transversale rétrospective sur 835 patientes acnéiques d'âge moyen 26,6 ans (patientes de 15 à 18 ans avec une acné sévère ou modérée et des signes associés d'hyperandrogénie et des patientes de plus de 18 ans présentant une acné papulopustuleuse) retrouvait des anomalies du bilan hormonal dans 56,92 % des cas. L'augmentation de la DHEA était l'anomalie la plus fréquemment observée (39,64 % des patientes). Une augmentation de l'androstènedione était retrouvée dans 21 % des cas et l'augmentation de la testostérone chez 10 % des patientes. Ces résultats soulignent l'importance de la réalisation d'un bilan hormonal [17].

Concernant l'approche thérapeutique, l'acné de la femme adulte présente quelques spécificités : la peau est souvent réactive, fréquemment irritée par les thérapeutiques et la réponse thérapeutique est lente. Des combinaisons d'agents topiques ou l'association d'un topique et d'un traitement systémique sont recommandées. L'acide azélaïque topique peut être utilisé en première intention dans les acnés mixtes minimes à modérées et est souvent aussi efficace mais mieux toléré que les autres topiques. Il possède également une activité antithyrosinase qui le rend intéressant dans les hyperpigmentations post-inflammatoires. Le PBO est souvent mal toléré. Les rétinoïdes topiques ont un intérêt en traitement d'entretien. Les traitements hormonaux peuvent être efficaces même chez les patients n'ayant pas d'anomalie biologique hormonale. Ils sont indiqués chez les patients présentant une hyperséborrhée et des poussées prémenstruelles et en deuxième intention après plusieurs cures d'isotrétinoïne.

L'étude de Preneau *et al.* [18] a mis en évidence des facteurs prédictifs de réponse à l'isotrétinoïne chez 32 patientes acnéiques. Une bonne réponse avec

# L'Année thérapeutique

isotrétinoïne à 0,5 mg/kg/jour était associée à un faible indice de masse corporelle, un régime à faible index glycémique, l'absence de tabagisme, l'absence de survenue précoce d'acné et l'absence de lésions du cou.

**3. Acné de la femme enceinte**

Une étude française sur 378 femmes enceintes, âgées en moyenne de 29,8 ans (± 4,8 ans) présentant de l'acné, objectivait que 86,6 % des femmes en avaient avant la grossesse et 59,7 % décrivaient une aggravation au cours de leur grossesse.

Concernant les caractéristiques de l'acné, il s'agit le plus souvent d'acné à prédominance inflammatoire. 35,2 % des femmes avaient uniquement des lésions du visage, majoritairement au niveau mandibulaire (69 %), et 87,2 % avaient des lésions au niveau du dos. L'acné du dos était significativement plus fréquente si les femmes avaient précédemment de l'acné. Parallèlement, les femmes de plus de 25 ans avaient significativement moins de lésions inflammatoires superficielles que les femmes de moins de 25 ans [19].

Concernant la prise en charge, un traitement antibiotique topique était prescrit chez 50 % des femmes enceintes, posant la question des risques de résistance bactérienne. Il se discute donc l'intérêt de l'association aux sels de zinc (après les 3 premiers mois de grossesse) qui pourrait diminuer ces risques.

## Quoi de neuf en thérapeutique ?

L'acné affecte essentiellement les adolescents. La majorité d'entre eux recherche des informations et des conseils à partir de sources non médicales, via Internet. Une étude sur 1 214 étudiants montrait que 57 % traitaient leur acné mais uniquement 17 % d'entre eux avaient eu un avis médical et des conseils thérapeutiques. Les patients qui avaient consulté un médecin avaient une acné significativement plus sévère. Les patients n'ayant pas consulté avaient plus souvent des connaissances erronées sur l'acné. Cela souligne l'importance du temps accordé à l'information et à la discussion au cours de la consultation [20].

**1. Traitments locaux**

- ***Antibiotiques locaux et rôle du PBO***

Depuis mai 2013, l'OMS a ciblé son action sur les résistances bactériennes aux antibiotiques. Les praticiens sont appelés à limiter leur prescription d'antibiotiques. En dermatologie, ceci touche essentiellement les prescriptions de traitements anti-acnéiques. En effet, 50 % des souches de *P. acnes* sont résistantes particulièrement aux macrolides topiques. Les résistances bactériennes de *P. acnes* augmentent avec l'âge du patient, la durée de l'acné, la durée des traitements topiques et systémiques. L'addition d'un PBO au traitement antibiotique topique dans l'acné augmente son efficacité et diminue le risque de résistance microbienne [21]. Mais avons-nous encore besoin des antibiotiques topiques dans le traitement de l'acné ? C'est la question posée par Kircik au vu des dernières connaissances sur la pathogénie de l'acné [22].

- ***Adapalène et PBO***

Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette association dans le traitement de l'acné chez les adolescents et même chez des sujets adultes. L'étude d'Eichenfield a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association adapalène-PBO chez des préadolescents de 9 à 11 ans traités pendant 12 semaines. Il s'agissait d'une étude randomisée incluant 285 patients d'âge moyen 10,4 ans ayant une acné modérée : (142 avec adapalène-PBO et 143 avec placebo). Sous traitement, il était observé une réduction de 63 % des lésions inflammatoires et 70 % des lésions non inflammatoires. 20,4 % des patients traités présentaient des effets secondaires à type de sensation d'échauffement et irritation cutanée essentiellement. Ce traitement est donc efficace dans l'acné pédiatrique et permet une amélioration rapide en minimisant les risques de cicatrices [23].

Une étude sur 70 patients d'âge moyen 21,2 ans, ayant une acné modérée à sévère, a analysé l'efficacité de 12 mois de cette association une fois par jour après une cure complète d'isotrétinoïne. Sur 68 patients ayant terminé l'étude, il était noté 2 rechutes (2,94 %) au cours du traitement d'entretien. Auparavant, c'était l'adapalène 0,1 % crème qui était choisi pour le traitement d'entretien. Le taux de rechute était entre 6 et 9 %. Cette thérapeutique combinée permet donc d'optimiser le traitement d'entretien par rapport à un rétinoïde seul [24].

Cela confirme les résultats de Tan *et al.* [25] sur 243 patients ayant une acné sévère non nodulokystique, montrant que l'association adapalène-PBO associé à un antibiotique oral (doxycycline pendant 12 semaines suivi d'un traitement d'entretien par adapalène et PBO pendant 24 semaines) permettait une amélioration significative par rapport au groupe traité par doxycyline + véhicule (taux d'amélioration complète ou quasi complète de 44,5 % contre 16 %). La poursuite du traitement d'entretien permettait de maintenir les résultats alors que chez les patients traités en entretien par le véhicule, le taux d'amélioration chutait de 27 %.

L'acné étant une pathologie chronique, le traitement d'entretien est inspensable pour maintenir les résultats thérapeutiques.

- ***Acide azélaïque***

L'acide azélaïque 20 % est utilisé dans l'acné pour ses effets anti-inflamma-

# L'Année thérapeutique

toires, antioxydatif et bactéricide contre des bacilles Gram négatifs et positifs. Il a également une action kératolytique. Il pourrait être intéressant en traitement d'entretien en alternative aux rétinoïdes topiques. Une formulation en nanoparticules permettrait d'augmenter sa tolérance [26]. Son association aux rétinoïdes topiques a un intérêt particulier dans le traitement de l'acné et des cicatrices post-inflammatoires survenant sur peau pigmentée [26].

### • *Tazarotène topique*

Certains rétinoïdes tels que l'adapalène ou le tazarotène présentent également un effet anti-inflammatoire qui les rend efficaces à la fois sur les lésions rétentionnelles et inflammatoires. Cependant, les effets secondaires du tazarotène topique à type d'irritation cutanée sont nettement supérieurs aux autres rétinoïde et à l'adapalène. Une nouvelle forme moussante a été récemment développée. Deux études contrôlées, randomisées, en double aveugle contre placebo ont été réalisées aux États-Unis et au Canada, incluant 744 et 742 patients acnéiques de 12 à 45 ans. Elles ont mis en évidence une bonne tolérance et une efficacité significative de cette forme moussante appliquée une fois par jour pendant 12 semaines [27].

## 2. Isotrétinoïne

### • *Fortes doses ?*

L'isotrétinoïne est actuellement le seul traitement reconnu permettant une rémission complète d'une acné nodulokystique (***fig. 3***). De nombreux algorithmes de traitement ont été proposés. Le protocole avec une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg est largement reconnu actuellement. Cependant, des rechutes existent nécessitant parfois de réaliser une seconde cure d'isotrétinoïne.

Blasiak *et al.* [28] présentaient leur expérience sur l'utilisation de très fortes doses

**Fig. 3 :** Acné sévère.

d'isotrétinoïne supérieures à 220 mg/kg. Il s'agissait d'une étude non contrôlée sur 116 sujets comparant les patients ayant reçu plus de 220 mg/kg par rapport aux patients ayant reçu moins de cette dose pendant une durée moyenne de 6,3 mois et un suivi de 12 mois. Il était observé un moindre risque de rechute à 12 mois chez les patients ayant reçu de fortes doses (26,6 % contre 43,8 %).

Concernant la tolérance, une dermatose eczématiforme était significativement plus fréquente chez les patients recevant de fortes doses (53,8 % contre 31,06 %). Il n'y avait pas de différence significative concernant les autres effets secondaires biologiques ou cliniques, notamment avec les modifications de l'humeur ou les idées dépressives [28].

### • *Nouveaux effets secondaires*

Quelques études se sont intéressées aux effets de l'isotrétinoïne sur la spermatogenèse. L'acide rétinoïque pourrait diminuer le nombre de cellules germinales par induction d'une apoptose. Cette année, l'étude de Sikar-Aktürk *et al.* s'intéressait pour la première fois aux effets de l'isotrétinoïne sur la réserve ovarienne par mesure de l'hormone antimüllérienne (HAM dont la valeur est directement liée à la réserve ovarienne), avant et après traitement, chez 22 patientes acnéiques et comparativement à 22 témoins sans acné.

Les valeurs de l'HAM avant traitement étaient supérieures au groupe témoin, cela pouvant s'expliquer par un certain degré d'hyperandrogénisme sans forcément de manifestation clinique.

Les valeurs de l'HAM après traitement étaient significativement inférieures aux valeurs préthérapeutiques. Cette diminution du niveau de l'HAM fait discuter un effet apoptotique de l'isotrétinoïne sur les cellules de la granulosa des ovaires. Cependant, les valeurs observées en post-isotrétinoïne correspondaient au niveau des valeurs du groupe contrôle. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ces résultats [29].

Le premier cas de capillarite purpurique type purpura annulaire de Majocchi a été rapporté cette année par Kaplan *et al.* chez une jeune femme de 30 ans présentant une acné nodulaire réfractaire. Les lésions de capillarite apparaissaient sur les jambes après 2 mois de traitement par isotrétinoïne à 50 mg/jour et s'étendaient rapidement sur les cuisses et les fesses. Les examens biologiques étaient normaux. La biopsie cutanée confirmait le diagnostic. L'isotrétinoïne était arrêté. Aucune nouvelle lésion n'apparaissait, et les lésions régressaient en 3 mois. La chronologie et l'aspect des lésions étaient très en faveur d'un effet secondaire de l'isotrétinoïne [30].

### • *Qualité de vie sous isotrétinoïne*

30 à 50 % des adolescents acnéiques présentent des troubles psychosomatiques tels que anxiété, dépression, perte de confiance en soi, jusqu'à des idées suicidaires. Très récemment, une étude sur 146 patients acnéiques de 20,5 ans en moyenne (52 % de femmes, acné

évoluant depuis 47 mois en moyenne) comparés à des témoins, mettait en évidence – au moyen de questionnaires – l'existence de troubles obsessionnels compulsifs plus fréquente chez les acnéiques. Il s'agissait essentiellement d'excoriations et de grattage. L'existence de troubles compulsifs était étroitement corrrélée avec le retentissement physique et émotionnel de l'acné sur la qualité de vie [31].

L'étude prospective de Marron *et al.* sur 346 patients ayant une acné modérée, traités par isotrétinoïne jusqu'à la dose de 120 mg/kg, recherchait (au moyen de score HADS, SF-36 et d'échelle de qualité de vie DLQI) si le traitement par isotrétinoïne pouvait améliorer les symptômes tels que l'anxiété, la dépression et améliorer la qualité de vie. Il était observé une amélioration significative de tous les scores à la fin du traitement et 84,4 % des patients étaient satisfait du traitement [32].

Parallèlement, la revue de la littérature de Borovaya *et al.* objective que la fréquence de survenue de symptômes dépressifs sous isotrétinoïne varie de 2 à 11 % en fonction des études. La majorité des études n'ont retrouvé aucun risque de dépression associé au traitement par isotrétinoïne. Cependant, certains auteurs ont souligné l'effet de l'isotrétinoïne sur certaines structures cérébrales avec notamment une diminution significative du métabolisme orbitofrontal, un effet sur l'hippocampe, pouvant induire des symptômes dépressifs. Cet effet est identique à celui de la vitamine A, la dépression étant un effet secondaire classiquement décrit dans l'hypervitaminose A. Toutefois, contrairement aux études chez l'animal, les études sur l'homme ont montré que l'isotrétinoïne n'influençait pas les capacités d'apprentissage, d'attention et de mémorisation. La dépression doit donc être considérée comme un effet secondaire rare, imprévisible, idiosyncrasique de l'isotrétinoïne. Pour certains auteurs, l'existence de symptômes dépressifs sous traitement serait plus souvent associée à des doses élevées et à des céphalées fréquentes ou sévères [33].

Peut-on mettre en route un traitement par isotrétinoïne chez un patient ayant des antécédents de syndrome dépressif? L'isotrétinoïne ne doit pas être refusé systématiquement chez un patient acnéique avec des antécédents de symptômes dépressifs. Les recommandations actuelles proposent une consultation préalable avec un psychiatre pour déterminer la nécessité ou non d'un traitement antidépresseur et pour avoir l'accord de mise en route de l'isotrétinoïne. La dose initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg, et des consultations de suivi rapprochées doivent être proposées dans les 2 premiers mois de traitement.

Que faire si des symptômes dépressifs surviennent sous traitement par isotrétinoïne? En premier lieu, une consultation rapide avec un psychologue ou un psychiatre doit être proposée. La dose d'isotrétinoïne doit être diminuée, voire arrêtée, si les symptômes dépressifs sont sévères.

Le dermatologue doit donc être vigilant lors de la mise en route du traitement par isotrétinoïne, mais ne pas hésiter si l'indication se justifie car l'amélioration parfois spectaculaire de l'acné sous isotrétinoïne permet aussi une amélioration de la qualité de vie de ces jeunes patients et peut diminuer les signes de dépression.

### 3. Traitements hormonaux

Diane 35 est de nouveau disponible depuis fin janvier 2014, après 8 mois de suspension. Les autorités européennes ont estimé que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 restait positif, ce qui a obligé la France à remettre sur le marché ce médicament, désormais placé sous haute surveillance avec restriction des prescriptions et meilleure information sur les contre-indications. Dans un courrier destiné aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, dermatologues, gynécologues, pharmaciens et endocrinologues), l'ANSM précise que "*Diane 35 et ses génériques sont dorénavant réservés au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie*" et "*après échec*" du traitement standard, consistant en un traitement topique et/ou d'un traitement antibiotique par voie orale. Diane 35 peut se révéler utile mais son action est lente : les résultats sont obtenus en 6 mois environ. Par ailleurs, il est déconseillé chez les femmes de plus de 30 ans car elles présentent un risque accru de thrombose.

### 4. Traitement de l'acné réfractaire : adalimumab

Des cas d'acné conglobata traités par étanercept ou infliximab ont déjà été rapportés. Cela est basé sur les connaissances de la physiopathogénie de l'acné et l'efficacité des anti-TNFα dans des syndromes comme le SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite), le PAPA (*pyogenic sterile athritis, pyoderma gangrenosum* et acné) et le PASH (*pyoderma gangrenosum,* acné, hydradénite suppurée).

Sand *et al.* rapportent le cas d'un jeune homme de 18 ans présentant une acné inflammatoire nodulokystique localisée sur le visage uniquement et évoluant depuis 4 ans. Il avait déjà reçu des cyclines, de l'isotrétinoïne seul, associé ensuite à des corticoïdes *per os* puis à la dapsone, sans efficacité. Pour la première fois, un traitement par adalimumab était proposé : à la dose initiale de 80 mg puis 40 mg deux fois par mois. Une amélioration était observée dès le premier mois de traitement, et tous les nodules avaient disparu après 3 mois de traitement. Aucun effet secondaire clinique ou biologique n'était observé [34]. Le traitement était poursuivi pendant 1 an puis arrêté, mais la durée de la rémission n'est pas connue.

# L'Année thérapeutique

### 5. Lasers et lampes

Les lasers sont de plus en plus proposés et utilisés par les dermatologues pour aider à la prise en charge de l'acné.

Taylor *et al.* ont mené une étude sur 21 patients ayant une acné minime à modérée du dos afin de déterminer l'efficacité de l'IPL 530 nm. L'évaluation était basée sur le nombre de lésions, la sécrétion de sébum et la réalisation de biopsies cutanées avec étude de l'expression de TLR2 et TNFα. Les résultats mettaient en évidence une diminution significative du nombre de lésions inflammatoires et une réduction significative de l'expression de TNFα, sans modification de l'expression d'IL10 et IL8, ce qui pourrait expliquer l'efficacité de ce traitement [35].

Les lumières rouges (660 nm) et bleues (420 nm) sont efficaces dans l'acné : les premières par leur effet anti-inflammatoire et leur action sur la glande sébacée et les secondes par leur action sur *P. acnes*. L'étude contrôlée, randomisée de Kwon *et al.* sur 35 patients, comparait l'efficacité d'un traitement à domicile par LED rouge et bleue (2,5 min, deux fois par jour pendant 1 mois) par rapport à un groupe contrôle. Le traitement combiné de LED permettait de diminuer de 77 % le nombre de lésions inflammatoires et de 54 % le nombre de lésions non inflammatoires avec une bonne compliance [36]. Ces traitements peuvent donc être discutés en deuxième intention.

### 6. Classification et traitements des cicatrices

La Global Alliance, groupe d'experts dermatologues spécialisés dans l'acné, s'est intéressée à l'évaluation des cicatrices d'acné au moyen d'un questionnaire distribué aux différents membres : il s'agissait de questions générales sur les cicatrices et de questions sur l'appréciation de photographies cliniques. Ils

**Fig. 4 :** Cicatrices atrophiques.

ont été surpris d'observer une absence de concordance dans la terminologie utilisée entre les dermatologues. Il semble donc nécessaire de créer une classsification validée des cicatrices d'acné pour optimiser la prise en charge thérapeutique [37].

Les cicatrices atrophiques sont la complication de l'acné la plus fréquente (***fig. 4***). Le relissage par laser $CO_2$ fractionné permet des améliorations. L'étude de Halachmi *et al.* propose de coupler le laser fractionné à des injections d'acide hyaluronique. L'étude était réalisée sur 20 patients ayant eu une acné modérée à sévère avec des cicatrices atrophiques. Des micro-injections de 20 mg/mL d'acide hyaluronique de faible viscosité, dans le derme moyen, permettaient une amélioration visuelle significative immédiate [38].

### 7. Nouvelles perspectives thérapeutiques

- ***Les dérivés de la thiazolidinedione (encore nommés glitazones)***

Les infections à *P. acnes* sont difficiles à traiter en raison de l'organisation en biofilm qui contribue à la pathogénie et aux résistances bactériennes. De nouveaux agents sont donc recherchés pour cibler ce biofilm. Des dérivés de la thiazolidinedione auraient, *in vitro*, un effet sur le biofilm de *P. acnes*, non pas en affectant l'attachement de *P. acnes* mais en favorisant la dispersion des cellules du biofilm. Ces composés associés aux traitements anti-acnéiques classiques permettraient d'augmenter l'effet de ces derniers sur les cellules du biofilm [39].

- ***Les pseudoptérosines***

Des souches clonales de bactéries marines dérivées de *Pseudopterogorgia elisabethae* (présente dans les eaux caribéennes) sont capables de fabriquer des pseudoptérosines en cultures *in vitro*. Ces pseudoptérosines ont des propriétés anti-inflammatoires et sont déjà utilisées pour accélérer la cicatrisation. Leur utilisation dans des pathologies inflammatoires cutanées telles que le psoriasis ou l'acné pourrait donc être intéressante [40]. Cependant, leur mécanisme d'action exact doit être précisé.

## 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. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2013;168: 474-485.
2. Kwon HH, Youn JY, Hong JS *et al.* The clinical and histological effect of low glyceamic load diet in the treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:241-246.

3. Melnik BC, John SM, Pelwig G. Acne: Risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol*, 2013;93:644-649.
4. Del Rosso JQ, Kircik LH. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol*, 2013;12:S109-S115.
5. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *Clinical Aesthetic*, 2013;6:27-35.
6. Selway JL, Kurczab T, Kealey T *et al.* Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatology*, 2013;13:10.
7. Harder J, Tsuruta D, Murakami M *et al.* What is the role of antimicrobial peptides in acne vulgaris? *Exp Dermatol*, 2013;22:386-391.
8. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of the sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013: [Epub ahead of print].
9. Beylot C, Auffret N, Claudel JP *et al.* Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013: [Epub ahead of print].
10. Shaheen B, Gonzalez M. Acné sans *P. acnes*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1-10.
11. Jasson F, Knol AC, Zuliani T *et al.* Differents strains of Propionibacterium acnes modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp Dermatol*, 2013;22: 587-592.
12. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne vulgaris and epidermal barrier. *J Clinical Aesthetic*, 2013;6:18-24.
13. Kim W, Mancini AJ. Acne in childhood: an update. *Pediatrics Annals*, 2013;10:418-426.
14. Eichenfield LF, Krawkowski AC, Del Rosso J *et al.* Evidence-based Recommandations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*, 2013;131 :S163-S186.
15. Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. *Pediatric Dermatol*, 2014;31:27-32.
16. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC *et al.* Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27: 1063-1070.
17. Da Cunha MG, Fonseca FL, Macahdo CD. Androgenic Hormone Profile of adult women with acné. *Dermatology*, 2013; 226:167-171.
18. Preneau S, Dessinioti C, Nguyen JM *et al.* Predictive markers of response to isotretinoin in female acné. *Eur J Dermatol*, 2013; 23:478-486.
19. Dréno B, Blouin E, Moyse D. Acne in pregnant Women: a french Survey. *Acta Derm Venereol*, 2014;94:82-3. doi: 10.2340/00015555-1594.
20. Corey KC, Cheng CE, Irwin B *et al.* Self reported help-seeking behavoirs and treatment choices of adolescents regarding acné. *Pediatrics Dermatol*, 2013;30:36-41.
21. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treament pradigm for acne. *J Drugs Dermatol*, 2013;12: s73-s74.
22. Kircik LH. Do we really need topical antibiotics in our new tratment paradigm of acne vulgaris? A novel question to consider based on an updated model of pathogenesis. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:S107-S108.
23. Eichenfield LF, Draelos Z, Lucky AW *et al.* Preadolescent modérate acné vulgaris: a randomized trial of the efficacy and sfety of topical adapalene-benzoyl peroxide. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:611-618.
24. Bettoli V, Borghi A, Zauli S *et al.* Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the litterature. *Dermatolgy*, 2013;227:97-102.
25. Tan JT, Gold LS, Schlessinger J *et al.* Short-terme combination therapy and long-term relapse prévention in the treatment of severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:174-180.
26. Reis CP, Gomes A, Rijo P *et al.* Development and evaluation of a novel topical treatment for acne with azelaic acid-loaded nanoparticles. *Microsc Microanal*, 2013;19:1141-1150. doi: 10.1017/S1431 927613000536. Epub 2013 May 15.
27. Feldman SR, Werner CP, Alió Saenz AB. The efficacy and tolerability of tazarotene foam, 0.1%, in the treatment of acne vulgaris in 2 multicenter, randomized, vehicle-controlled, double-blind studies. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:438-446.
28. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN *et al.* High-dose isotretinoin tratment and the rate of retrial, relapse and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*, 2013;149:1392-1398.
29. Sikar-Aktürk A, Yürsel MA, Güel EA *et al.* The effects of isotretinoin on the ovarian reserve of females with acné. *Gynecol Endocrinol*, 2014;30:30-33.
30. Kaplan R. Meehan SA, Leger M. A case of isotretinoin-induced purpura annularis telangiectodes of majocchi and review of substance-induced pigmented purpuric dermatosis. *JAMA Dermatol*, 2014;150:182-184. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7371.
31. Bez Y, Yesilova Y, Ari M *et al.* Predictive value of obsessive compulsive symtoms involving the skin on quality of life in patients with acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*, 2013;93:679-683.
32. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*, 2013;93:701-706.
33. Borovaya A, Olisova O, RuzickaT *et al.* Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol*, 2013;52:1040-1052.
34. Sand FL, Thomsen SF. Adaimumab for the treatment of refractory acne conglobabta. *JAMA Dermatol*, 2013;11:1306-1307.
35. Taylor M, Porter R, Gonzalez M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF-α down-regulation. *J Cosmet Laser Ther*, 2013 Nov 19.
36. Kwon HH, Lee JB, Yoon JY *et al.* the clinical and histologicl effect of home-use, combination blue-red LED phototherapiy for mild-to-moderate acne vulgaris in korean patients: a doubl-blind, randomised, controlled study. *Br J Dermatol*, 2013;168:1088-1094.
37. Finlay AY, Torres V, Kang S *et al.* Classification of acne scars is difficult even for acne experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:391-396.
38. Halachmi S, Ben Amitai D, Lapidoth M. Treatment of acne scars with hyaluronic acid: an improved approach. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:e121-3.
39. Brackman G, Forier K, Al Quntar A *et al.* Thiazolidinedione derivatives as novel agents against Propionibacterium acnes biofilms. *J Applied Microbiol*, 2013. Epub head of print.
40. Onumah N. A novel anti-inflammatory in treatment of acne vulgaris: the pseudopterosins. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1177-1179.


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