L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?

→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L'acné est une pathologie inflammatoire du follicule pilosébacé, très fréquente, et pouvant avoir un retentissement important sur la qualité de vie. Selon les critères de l'OMS, l'acné est une pathologie chronique et doit être prise en charge comme telle. L'acné peut être isolée ou s'inclure dans certains syndromes. Des découvertes récentes ont montré l'importance de l'inflammasome et de certaines cytokines dans la physiopathogénie de l'acné, permettant de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Rôle du tabac et des facteurs diététiques

L'institut CSA a conduit en France, en 2012, une étude sur des sujets de 15 à 24 ans. Les caractéristiques des sujets acnéiques étaient comparées aux sujets non acnéiques. La consommation de chocolat et de confiseries était significativement associée à la présence d'acné (*odds ratio :* 2,38). La consommation régulière de cannabis était associée à l'acné (*odds ratio :* 2,88). De manière un peu surprenante, la consommation de plus de 10 cigarettes par jour était protectrice par rapport à l'acné (*odds ratio :* 0,44) [1].

Une étude récente au Paraguay a mis en évidence que l'absence d'acné était associée à des taux significativement plus bas d'obésité, de diabète, d'hyperlipidémie et de maladies cardiovasculaires. Cette découverte suggère l'influence d'un terrain génétique ou d'habitudes nutritionnelles [2].

2. Comorbidités associées à l'acné sévère

Une large étude prospective, portant sur 9 417 enfants âgés de 0 à 17 ans, a étudié la prévalence de l'acné sévère aux États-Unis et les comorbidités associées. La sévérité de l'acné et les comorbidités étaient établies uniquement sur des données d'interrogatoire (des parents) et non d'examen clinique. La prévalence de l'acné sévère était de 1,7 % à 11 ans, et augmentait progressivement jusqu'à 12,1 % à 17 ans. Le risque de développer une acné sévère était plus important chez les jeunes filles 11-13 ans, blanches, avec un niveau socioéconomique élevé. Les adolescents acnéiques présentaient plus fréquemment des pathologies respiratoires (telles que sinusites, amygdalites, asthme et allergies respiratoires) et des pathologies digestives (telles que reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales, nausées et vomissements). Même s'il s'agit de pathologies banales chez l'enfant, les auteurs soulèvent le rôle éventuel de *P. acnes* dans la survenue de ces infections [3]. Par ailleurs, ces affections génèrent des prescriptions médicamenteuses et notamment d'antibiotiques, qui pourraient être impliquées dans des phénomènes de résistance de *P. acnes* [4].

Enfin, les symptômes dépressifs et surtout les troubles anxieux étaient plus fréquents chez les acnéiques, cela étant probablement la conséquence du caractère chronique de l'acné.

Quoi de neuf en physiopathogénie ?

1. Génétique

Plusieurs études génétiques ont été réalisées cette année. Une large étude cas-témoins sur des patients chinois (1 056 cas et 1 056 témoins) présentant une acné sévère a permis d'individualiser deux nouveaux loci de susceptibilité : 11p11.2 et 1q24.2. Ces loci sont impliqués dans le métabolisme des androgènes, les processus d'inflammation et la formation de cicatrices [5]. Une seconde étude génotypique anglaise comparant 1 893 patients acnéiques et 5 132 contrôles a permis d'identifier 3 autres loci : 11q13.1, 5q11.2 et 1q41, tous les trois impliqués dans la voie de signalisation du TGFβ.

Les auteurs soulèvent l'hypothèse d'une dysrégulation dans les voies de signalisation du TGFβ constituant une susceptibilité au développement de l'acné [6]. Enfin, l'étude pakistanaise de Younis *et al.* sur 380 contrôles et 430 patients acnéiques

Acné

mettait en évidence deux variants alléliques de l'IL6 et de l'IL1 associés à l'acné, soulignant l'influence des cytokines pro-inflammatoires dans l'acné [7].

2. 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 : squalènes, 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. Les altérations de la composition du sébum ont donc un rôle primordial dans l'initiation des lésions d'acné [8].

3. Rôle de *P. acnes* et importance de la voie TH17

P. acnes joue un rôle indiscutable dans la pathogénie de l'acné. Son rôle passe par l'activation de l'immunité innée en stimulant les *toll-like* récepteurs des cellules du follicule pileux (kératinocytes et cellules de Langerhans) et en induisant la sécrétion de peptides antimicrobiens par ces cellules et par les sébocytes. Cela conduit donc à une inflammation chronique du follicule pilosébacé.

Li *et al.* ont mis en évidence que *P. acnes* active l'inflammasome (complexe de protéines capables de s'assembler en une structure activatrice de la cascade caspase 1, conduisant ainsi à la production de cytokines pro-inflammatoires impliqué dans l'immunité innée) dans les sébocytes humains *in vivo* et *in vitro*, entraînant la production d'IL1β qui exacerbe l'inflammation [9].

De plus, cette année, Kistowska *et al.* ont étudié la réponse immunitaire adaptative secondaire à la présence de *P. acnes* dans la peau. Leurs résultats montrent que les cellules T de phénotypes Th1 et Th17 sont fortement retrouvées dans les lésions inflammatoires d'acné. L'IL17, les cytokines effectives Th1 et Th17, les facteurs de transcription et les récepteurs aux chémokines étaient fortement exprimés dans les lésions d'acné. Il apparaît donc que *P. acnes* pourrait déclencher une réponse mixte Th17/Th1 par la stimulation de la sécrétion de l'IL17A et IFNγ par les lymphocytes T CD4+ spécifiques. L'IL17 joue un rôle dans le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et induit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de métalloprotéases et de nombreuses chémokines (***fig. 1***). Elle aurait donc un rôle clé dans la cascade inflammatoire déclenchée par *P. acnes* [10]. Cela souligne le rôle de *P. acnes* à la fois dans les stades précoces de développement de l'acné et dans les stades plus tardifs. Ces découvertes récentes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les acnés sévères en ciblant la voie TH17, comme dans le psoriasis.

Concernant le rôle du tabac dans l'acné de l'adulte, Yang *et al.* ont étudié la relation entre les taux de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'IL1α, et la peroxydation des lipides entre 22 patients adultes acnéiques non fumeurs et 21 patients adultes acnéiques fumeurs. Les taux d'IL1α et de peroxydes lipidiques étaient significativement plus élevés dans les comédons. Le tabac semble donc jouer un rôle dans la physiopathogénie de l'acné chez l'adulte en augmentant le stress oxydatif [11].

Quoi de neuf en clinique ?

1. Acné de la femme adulte

Ces dernières années, l'acné de la femme adulte a été clairement individualisée et constitue une forme clinique différente de l'acné de l'adolescent. Sur le plan physiopathogénique, ces différences sont mal comprises. Comment expliquer l'augmentation des cas d'acnés chez la femme adulte ?

Albuquerque *et al.* incriminent le stress de la vie moderne et plus particulière-

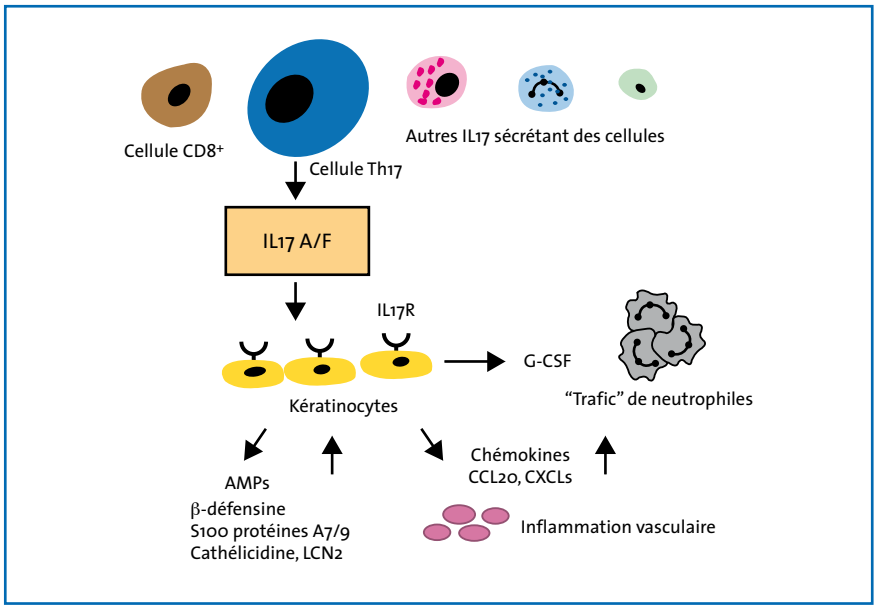

Fig 1 : Effets de l'IL17 sur les kératinocytes (d'après Kelhälä HL *et al.*, *PLOS ONE* 2014;9:8:E105238).

ment le manque de sommeil pouvant avoir des conséquences psychologiques, hormonales et immunologiques [12].

Dréno *et al.* ont réalisé une large étude observationnelle multicentrique incluant 374 patientes âgées de plus de 25 ans et consultant pour de l'acné (âge moyen 32 ans). 25 % des patientes rapportaient un âge de survenue de l'acné supérieur à 20 ans. 10,8 % présentaient des signes d'hyperandrogénie associés. 24,8 % étaient fumeuses. L'acné était significativement plus sévère chez les fumeuses que chez les non fumeuses. De manière surprenante, dans 90 % des cas, la distribution de l'acné était identique à celle des adolescents. Dans 11 % des cas, l'acné était localisée uniquement au niveau mandibulaire. Ce groupe signalait un stress quotidien et avait un travail stressant. Cependant, cette étude incluait des patientes déjà sous traitement et ne correspondait pas à une première visite de prise en charge [13].

Parallèlement, Tanghetti *et al.* ont mené une étude sur 208 patientes pour évaluer le retentissement psychologique et social de l'acné de la femme adulte. Il s'agissait d'une étude de prévalence, par Internet, sur un échantillon de femmes de 25 à 45 ans, représentatif de la population américaine, ayant au moins 25 lésions visibles d'acné. 51,4 % étaient d'origine caucasienne, 24,5 % d'origine africaine, 11,1 % d'origine hispanique, 7,7 % asiatique. L'âge moyen de survenue de l'acné était de 15,9 ± 6 ans et 1/4 avait une acné survenue à l'âge adulte. Cliniquement, les lésions d'acné prédominaient sur les joues (79,8 %), le menton (77,9 %) et le front (77,4 %). 90 % présentaient des rougeurs persistantes, 63 % des excoriations et 62 % des hyperpigmentations post-inflammatoires. Selon les patientes, les facteurs aggravants l'acné étaient : le cycle (60,6 %), le stress (55,3 %), la transpiration (40,9 %), l'usage de cosmétiques (39,9 %), le temps (33,2 %). Le retentissement sur la qualité de vie et sur la confiance en soi était évalué par un questionnaire de 19 items (Acne-QoL). 75 % des patientes reconnaissaient être embarrassées ou frustrées par leur acné. L'acné était significativement associée à des symptômes de dépression et anxiété, et avait une influence sur les capacités de concentration (43,4 %) [14]. Au travers de ces deux études, la vision de l'acné de la femme adulte composée de nodules et éléments inflammatoires des zones mandibulaires ne semble donc pas être la majorité des acnés de la femme adulte. En revanche, l'influence du stress et le retentissement sur la qualité de vie sont indiscutables [13].

2. Caractéristiques de l'acné sur peau noire

Poli *et al.* ont comparé les caractéristiques cliniques des acnés de la femme adulte (> 25 ans) en France (hôpital de Créteil : 50 patientes) et en Afrique subsaharienne (hôpitaux de Dakar : 32 patientes et Bamako : 44 patientes). Les résultats montrent que l'acné était plus sévère en Afrique qu'en France, probablement en raison d'un moindre accès aux soins. Les pigmentations post-inflammatoires, l'atteinte des joues et du front étaient plus fréquentes sur phototype foncé (***fig. 2***). L'atteinte du menton était plus fréquente sur phototype clair. L'hyperpilosité losangique abdominale était significativement plus fréquente chez les femmes africaines sans autre signe d'hyperandrogénie. Cette pilosité n'est donc pas, sur peau foncée, un marqueur d'anomalie hormonale [15]. Ces différences cliniques étaient également observées dans l'étude de Callender *et al.* sur 208 patientes (âge moyen 35 ± 6 ans) composé de 51,4 % de patientes caucasiennes et 48,6 % de non caucasiennes (africaines, hispaniques, asiatiques ou autres). Par ailleurs, l'âge de survenue de l'acné et l'âge de prise en charge étaient plus précoces chez les patientes caucasiennes [16].

Fig. 2 : Acné sur peau pigmentée.

Les habitudes cosmétiques des femmes africaines peuvent favoriser la survenue d'acné sur peau noire : la "pommade acné" du front est favorisée par l'application de corps gras sur les cheveux. L'utilisation de produits dépigmentants, tels que le clobétasol, peut favoriser la survenue d'acné inflammatoire des joues. L'utilisation de produits tels que le beurre de cacao pour réduire les hyperpigmentations peut également exacerber l'acné. Enfin, la prévalence de cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes est plus importante sur peau noire, notamment au niveau du tronc [17].

3. Acné blaschko-linéaire

Kirtsi *et al.* rapportent le cas d'un jeune garçon de 12 ans, présentant un syndrome d'Apert (craniosynostose en rapport avec une mutation du gène FGFR2, le plus souvent au niveau de l'exon 5 ou 7), ayant développé précocement, à l'âge de 8 ans, une acné sévère localisée sur les plaques hypopigmentées blaschko-linéaires du tronc, des bras et de la face. Un traitement par isotrétinoïne pendant 6 mois permettait la rémission. L'étude d'une biopsie cutanée en zone acnéique mettait en évidence une mutation de l'exon 4 du gène FGFR2 à l'état hétérozygote uniquement dans les kératinocytes autour de l'infundibulum : cela

Acné

était compatible avec un mosaïcisme postzygotique. La présence de mutation du gène FGFR2 dans les kératinocytes apparaît donc suffisante pour induire une kyperkératinisation folliculaire et des phénomènes inflammatoires conduisant à une acné sévère [18].

4. Acné localisée déclenchée par une radiothérapie

Sibaud et Hubiche rapportent 2 cas d'acné localisée, survenant sur site de radiothérapie : le 1er patient âgé de 49 ans, présentait des papules inflammatoires du cou sur la zone de radiothérapie pour un carcinome spinocellulaire et le 2e patient âgé de 58 ans développait de nombreux comédons ouverts et microkystes sur le nez, 3 semaines après le début de la radiothérapie pour un mélanome muqueux de la cavité nasale. Les lésions restaient strictement localisées au site de la radiothérapie et régressaient à l'arrêt de la radiothérapie grâce à un traitement local et à des extractions de comédons. Le mécanisme de survenue n'est pas connu. L'existence d'antécédent personnel d'acné ne constitue pas un facteur prédisposant. La radiothérapie pourrait influencer la quantité et la composition du sébum produit et augmenterait l'expression du TGFβ [19].

Quoi de neuf en thérapeutique ?

En 2015, l'acné n'est plus considérée comme une maladie infectieuse mais comme une maladie auto-inflammatoire.

1. Le problème actuel des résistances bactériennes

Que ce soit par les dermatologues, les pédiatres ou les médecins généralistes, les antibiotiques locaux restent les traitements les plus prescrits dans l'acné ces dernières années : 30 % des patients en reçoivent et, dans la moitié des cas, il s'agit du seul traitement antiacnéique administré. Pourtant, les recommandations dans la prise en charge de l'acné précisent que :

>>> Les antibiotiques locaux ne doivent pas être prescrits seul mais en association avec du peroxyde de benzoyle (PBO) ou des rétinoïdes locaux afin de limiter les résistances bactériennes et d'augmenter le spectre d'action. Trois traitements combinés existent :
– érythromycine 4 % + trétinoïne 0,025 % : Erylik, laboratoire Bailleul ;
– PBO 2,5 % + adapalène 0,1 % : Epiduo, laboratoire Galderma ;
– Clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % : Zanea, laboratoire Meda.

>>> Les antibiotiques systémiques ne doivent pas être utilisés plus de 12 semaines, et doivent être associés obligatoirement à du PBO ou des rétinoïdes locaux. Une étude rétrospective s'intéressait à la durée de prescription des antibiotiques dans l'acné : Cette durée a diminué par rapport aux études antérieures : dans 93 % des cas, elle était inférieure à 9 mois. La durée moyenne était de 4 mois mais, dans 57,8 % des cas, elle n'était pas associé à un traitement topique [20].

>>> Les antibiotiques locaux ne doivent pas être associés à des antibiotiques systémiques. Comme le rappelle Thiboutot *et al.*, l'acné n'est pas une infection : *P. acnes* est une bactérie commensale présente chez la plupart des individus post-pubères. La destruction de *P. acnes* peut permettre une amélioration mais pas nécessairement une guérison de l'acné. Le mécanisme d'action des antibiotiques dans l'acné reste mal connu, mais ils agissent probablement plus en inhibant l'inflammation que par destruction de *P. acnes* [21]. Actuellement, on s'intéresse plutôt à l'utilisation de plus petites doses de cyclines pour leur bénéfice anti-inflammatoire sans pression de sélection sur les bactéries.

À ce titre, Ozuguz *et al.* se sont intéressé à l'évolution de la flore nasopharyngée chez des patients acnéiques traités par cyclines et isotrétinoïne. Quatre groupes étaient constitués : 15 patients acnéiques non traités, 20 patients acnéiques traités par cyclines, 20 patients acnéiques traités par isotrétinoïne et 20 patients non acnéiques. Après 3 mois de traitement, les acnéiques non traités et ceux traités par isotrétinoïne avaient une flore normale. Sur les 20 patients traités par cyclines, 7 avaient une flore inhibée, et chez 5 patients, des staphylocoques dorés étaient isolés. Ces traitements prolongés exposent donc au risque de déséquilibre de la flore nasale et au portage staphylococcique sans forcément de traduction clinique [22].

En 2015, la résistance bactériologique de *P. acnes* est une réalité épidémiologique mondiale, qui concerne essentiellement les macrolides. Dans certains pays, 50 % des souches de *P. acnes* sont résistants. La probabilité de résistance de *P. acnes* augmente avec l'âge du patient, la durée de l'acné et la durée des traitements antibiotiques topiques et systémiques [21] Ces résistances font courir deux risques majeurs : la modification du microbiome cutané par pression de sélection et le développement d'infections profondes à *P. acnes* résistant. En effet, *P. acnes* est un pathogène émergent. Autrefois considéré comme une souillure, on considère actuellement qu'il est le responsable probable d'un certain nombre d'infections, telles que des prostatites chroniques ou des infections sur prothèses ostéoarticulaires, vertébrales, cardiaques ou oculaires. Le diagnostic d'infection à *P. acnes* n'est pas facile et nécessite une analyse bactériologique minutieuse. Le typage de *P. acnes* repose sur l'analyse de la séquence de deux gènes : *RecA* (recombinase A) et *tly* (hémolysine/cytotoxine) [23].

Toutes ces observations doivent nous faire prendre conscience de la nécessité d'utiliser les antibiotiques dans l'acné de manière judicieuse et selon le respect des recommandations.

2. Nouveautés dans les traitements locaux

Une nouvelle association vient d'être mise sur le marché pour le traitement topique de l'acné : clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % : Zanea, laboratoire Meda. Les résultats de trois études randomisées, en double aveugle, ont été regroupés. Au total, 4 550 patients ont été randomisés entre l'association clindamycine + trétinoïne, trétinoïne seule, clindamycine seule ou placebo pendant 12 semaines. Le pourcentage de réduction du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires, rétentionnelles était significativement plus élevé avec l'association par rapport au produit seul ($p < 0,01$). Cela était également observé dans le sous-groupe des patients adolescents et dans le sous-groupe des patients présentant une acné modérée [24]. Ce traitement peut donc être proposé chez les sujets de plus de 12 ans présentant une acné mixte, mais en tenant compte des recommandations actuelles concernant l'utilisation des antibiotiques dans l'acné. Selon les recommandations de bonnes pratiques de l'ANSM, l'association d'un antibiotique local et d'un rétinoïde local peut être proposée en cas d'acné inflammatoire avec intolérance au PBO.

Jacobs *et al.* ont étudié la rapidité d'action des traitements topiques anti-acnéiques. Via Medline, les études cliniques visant à comparer l'efficacité de traitements topiques dans l'acné papulo-pustuleuse minime à modérée ont été prises en compte. Sur 283 essais, seulement 23 études ont été retenues. L'objectif principal était le délai d'obtention d'une réduction de 25 % du nombre initial de lésions inflammatoires. Les dosages élevés de PBO ne semblent pas plus rapidement efficaces. Le PBO semble agir plus rapidement que la trétinoïne. L'adapalène semble agir plus rapidement que l'isotrétinoïne topique, mais la comparaison adapalène et trétinoïne donnait des résultats discordants. L'association clindamycine/PBO semble plus rapidement efficace que l'adapalène seule. Les associations adapalène/PBO et clindamycine/PBO ont des temps d'efficacité comparable. Ce paramètre de délai de début d'action d'un traitement est très intéressant à connaître car la rapidité d'action permet d'optimiser l'adhérence du patient au traitement [25].)

3. Nouveautés concernant l'isotrétinoïne

L'isotrétinoïne a révolutionné la prise en charge de l'acné sévère (***fig. 3***). Ses mécanismes d'action sont multiples : action sébosuppressive par diminution de la taille et de l'activité des glandes sébacées, action comédolytique, anti-inflammatoire et immunologique par réduction de l'expression de TLR2 et réduction de la prolifération de *P. acnes*. La rémission à long terme serait liée à la diminution prolongée de l'expression de TLR2 à la surface des monocytes sanguins. Cela souligne son action systémique et non limitée à la peau.

Actuellement, l'isotrétinoïne est préconisé dans les acnés nodulokystiques inflammatoires, dans les acnés à évolution cicatricielle et dans les acnés inflammatoires récidivantes, même si elles ne sont pas nodulokystiques. Il est souvent proposé plus rapidement qu'il y a des années où il était considéré comme le traitement de dernière intention [26]. Depuis janvier 2015, l'ANSM a restreint les prescriptions initiales d'isotrétinoïne aux seuls dermatologues, mettant en avant le risque tératogène. Les médecins généralistes ne pourront plus initier une prescription, mais pourront effectuer le suivi des patients. Par ailleurs, les documents réglementaires mis à la disposition des dermatologues sont complétés par un courrier de liaison avec les médecins généralistes et une échelle de dépression ADRS (*Adolescent depression rating scale*) afin de pouvoir dépister au plus vite les premiers symptômes.

Fig. 3 : Acné sévère : indication à isotrétinoïne.

De manière intéressante, Tan *et al.* ont comparé l'efficacité de l'isotrétinoïne (0,5 à 1 mg/kg) à celle de la doxycycline 200 mg/j + l'association adapalène + PBO (A/PBO) sur 20 semaines dans l'acné sévère nodulokystique. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée portant sur 266 patients (133 dans le groupe isotrétinoïne et 133 dans le groupe doxy + A/PBO). L'isotrétinoïne était significativement supérieure à 20 semaines de traitement concernant la réduction du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires et du nombre de nodules. Cependant, l'association doxy + A/PBO réduisait significativement plus rapidement le nombre de lésions inflammatoires, dès la 2e semaine. Les auteurs concluent que, en intention de traiter, l'association doxy + A/PBO est non inférieure à l'isotrétinoïne (63,9 % *vs* 54,9 % de succès respectivement). Cette combinaison est donc une alternative à l'isotrétinoïne lors de contre-indication, ou chez les patients intolérants ou ne souhaitant pas l'isotrétinoïne. Cependant, l'utilisation de doxycycline à la posologie de 200 mg/j, comme dans cette étude, n'est pas la pratique courante [27].

L'acné est une pathologie chronique qui peut toucher les adultes. Il s'agit le plus

Acné

souvent d'acnés minimes mais qui ont un retentissement psychologique important. Rademaker *et al.* ont recherché l'efficacité de petites doses d'isotrétinoïne : 5 mg/j, sur ces formes d'acné. Il s'agissait d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle portant sur 58 patients (25-55 ans) ayant trois lésions acnéiques ou plus par mois sur le visage pendant les 3 derniers mois. Aucun patient n'excédait le grade 2. Les patients étaient randomisés en deux groupes : isotrétinoïne pendant 32 semaines ou placebo pendant 16 semaines et isotrétinoïne pendant 16 semaines. Puis, les deux groupes étaient suivis pendant 10 semaines sans traitement afin de déterminer le taux et la vitesse de récidive. Il y avait une différence très significative entre les deux groupes concernant le nombre total de lésion, le DLQI et le bien-être de patients traités par isotrétinoïne, dès la semaine 4. Les effets secondaires étaient minimes. L'efficacité de l'isotrétinoïne apparaît beaucoup plus rapide que celle observée chez les adolescents où l'isotrétinoïne était utilisé à 0,5 mg/kg. Cela peut être lié à la faible sévérité de l'acné chez les patients de cette étude, mais soulève la possibilité d'un mécanisme d'action différent de l'isotrétinoïne lorsqu'il est utilisé à très faible dose. La durée nécessaire de traitement à petites doses n'est pas connue : 1 an, 2 ans ? Dans tous les cas, le risque tératogène existe même à petites doses [28].

Cette année, de nouveaux effets secondaires imputables à l'isotrétinoïne ont été rapportés :
– un cas de purpura annulaire de Majocchi chez une jeune femme trentenaire. L'apparition était notée 2 mois après l'introduction de l'isotrétinoïne pour une acné nodulokystique réfractaire. Les lésions régressaient rapidement après l'arrêt de l'isotrétinoïne. La chronologie et l'aspect des lésions étaient très en faveur d'un effet secondaire de l'isotrétinoïne [29] ;
– un cas de syndrome de Sweet chez une jeune fille de 19 ans sans antécédent de pathologie inflammatoire du tube digestif et sans pathologie rhumatologique. Quelques mois après l'instauration de l'isotrétinoïne pour une acné sévère du visage, la patiente décrivait l'apparition d'une asthénie, de douleurs articulaires et d'une perte de poids de 5 kg puis l'apparition de lésions en plaques érythémateuses, œdémateuses et douloureuses sur la jambe droite et sur la zone sus-pubienne. Le bilan biologie objectivait une hyperleucocytose à PNN. Les bilans bactériologique, mycobactériologique et immunologique étaient négatifs. La biopsie cutanée était compatible avec un syndrome de Sweet sans image de vascularite. L'isotrétinoïne a été arrêté, et il était débuté de la prednisolone 60 mg/j pendant 15 jours puis avec une décroissance. La résolution complète était observée en 4 semaines [30].

Les acnés *fulminans* sont toujours difficiles à prendre en charge. Giavedoni *et al.* rapportent cette année un cas traité avec succès par association ciclosporine et isotrétinoïne. Il s'agissait d'un jeune homme de 15 ans, présentant une acné *conglobata*. Le traitement instauré était isotrétinoïne 20 mg/j + prednisolone 15 mg/j, puis les doses d'isotrétinoïne étaient augmentées à 30 mg. Là, apparaissaient une hyperthermie à 39 °C avec des papulopustules ulcérées du visage et dos. L'association ciclosporine 5 mg/kg/j et isotrétinoïne 30 mg/j permettait une amélioration rapide. La ciclosporine était arrêtée au bout de 4 mois et l'isotrétinoïne était poursuivi jusqu'à la dose complète [31].

4. Nouveautés dans le traitement hormonal dans l'acné

Le traitement hormonal est indiqué en deuxième intention, dans les cas de non-réponse aux thérapeutiques standard. Il n'est pas indiqué en monothérapie mais plutôt en association avec d'autres thérapeutiques antiacnéiques, en particulier les traitements topiques tels que le PBO, les rétinoïdes ou l'acide azélaïque ou avec les antibiotiques systémiques [32].

La prise en charge des acnés cycliques de la femme est souvent difficile. Lessner *et al.* ont réalisé une étude rétrospective sur 41 femmes (âgées de 19 à 57 ans) présentant une acné modérée à sévère avec évolution cyclique et traitée par spironolactone de 50 à 200 mg par jour associée à un rétinoïde topique 0,025 % ou adapalène 0,1 %. Le traitement par spironolactone était initié à 50 mg/j. S'il n'y avait pas d'amélioration après 3 mois, la dose était augmentée de 25 mg tous les 3 mois. La réponse au traitement était évaluée de 0 à 4 (pas de réponse et amélioration complète). Chez une patiente, le traitement n'a pas eu d'effet. Chez 12,2 % des patients, la réponse était jugée minime. Chez 63,4 % des femmes, la réponse au traitement était considérée comme excellente [33].

5. Nouveautés dans le traitement des cicatrices

La correction des cicatrices d'acné nécessite le plus souvent l'association de plusieurs traitements et, malgré cela, les résultats sont parfois incomplets. La prise en charge des cicatrices atrophiques d'acné est particulièrement complexe (***fig. 4***). Les injections percutanées de collagène et d'acide hyaluronique peuvent être envisagées. Cette année, une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, a permis de tester l'utilisation de microsphères de polyméthacrylate de méthyl dans cette indication. 147 sujets étaient traités et recevaient deux séries d'injec-

Fig. 4 : Cicatrices atrophiques d'acné.

tions puis étaient suivis pendant 6 mois. L'efficacité était évaluée pour chaque cicatrice atrophique selon une échelle validée. L'amélioration chez les sujets traités était significative (64 % contre 33 % chez les sujets contrôles) [34].

Parallèlement, l'utilisation de la radiofréquence fractionnée associée au *microneedling* (microponction) permet de délivrer l'énergie dans le derme profond et conduit à un remodelage cutané avec néocollagenèse et néo-élastogenèse. Cette technique est utilisée dans les cicatrices atrophiques d'acné. L'équipe japonaise de Kim *et al.* a testé cette technique chez 25 patients présentant une acné modérée à sévère. Le traitement était réalisé trois fois à un mois d'intervalle. Le comptage du nombre de lésions, de l'excrétion de sébum et la satisfaction des patients étaient évalués 4, 8 et 12 semaines après la première et la dernière séance. Les résultats montraient une amélioration significative de la sécrétion de sébum, du nombre de lésions inflammatoires et de la satisfaction des patients. Des effets secondaires transitoires étaient notés, tels que saignement, douleur ou érythème [35]

Quoi de neuf concernant la qualité de vie des patients acnéiques ?

L'étude de Zauli *et al.* sur 100 sujets acnéiques (50 masculins et 50 féminins) recherchait l'existence d'une relation entre qualité de vie, sévérité de l'acné, durée de l'acné (supérieur ou non à 2 ans) et sexe. Le score APSEA (*Assessment of the psychological and social effects of acne*) était utilisé. Avant traitement, la sévérité de l'acné était comparable entre les hommes et les femmes, alors que le score APSEA était significativement plus élevé chez les femmes, soulignant l'importance de l'impact psychologique de l'acné chez les jeunes femmes. Il n'y avait pas de corrélation linéaire entre sévérité de l'acné et qualité de vie. En effet, de nombreux facteurs semblaient interférer, en particulier des problèmes scolaires ou professionnels et la présence de cicatrices. La durée de l'acné n'influençait pas significativement la qualité de vie. Cependant, la durée de l'acné était significativement plus longue chez les femmes, cela pouvant être expliqué par l'âge d'apparition plus précoce de la puberté chez les filles. Cette étude montre bien l'importance de prendre en compte la perception que les patients ont de leur acné, et pas seulement des paramètres cliniques, pour étudier le retentissement sur la qualité de vie [36].

L'étude de Misery *et al.* sur une large population de sujets de 15 à 24 ans (2 266 sujets dont 1 375 acnéiques et 891 sans acné constituant le groupe contrôle) souligne l'importance du retentissement de l'acné sur la vie des sujets. 18 % des sujets acnéiques se déclaraient stressés tous les jours, 37,5 % avait une moindre activité sexuelle. La fatigue au réveil apparaissait étroitement liée à la présence d'acné (65,4 % *versus* 58,4 %) [37].

Nouvelles perspectives dans les traitements anti-acnéiques

Le rôle du microbiome dans les pathologies cutanées inflammatoires est de mieux en mieux connu. Ryu *et al.* ont décrit un nouvel agent capable de réduire sélectivement la colonisation cutanée par *P. acnes*. Ils sont partis d'un peptide antimicrobien HPA3NT3, dérivé d'*Helicobacter pylori,* et ont créé un variant cationique hélicoïdal ayant une activité anti-inflammatoire et antibactérienne. L'utilisation *in vitro* de HPA3NT3 a montré un effet bactéricide sur *P. acnes,* diminue l'expression d'IL8 induite par *P. acnes* et inhibe l'activation de TLR2 par *P. acnes* [38]. Cependant, le conditionnement du peptide et le moyen de pénétration cutanée du produit reste encore à étudier. Cela oriente en tout cas vers de nouvelles approches thérapeutiques dans l'acné.

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 chronique, inflammatoire dès le stade infraclinique. Le retentissement psychologique peut être important, et il est indispensable de dépister ces difficultés inhérentes à l'acné au cours du suivi des patients.

Bibliographie

1. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM *et al.* Smoking et dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*, 2015;230:34-39.
2. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol*, 2014;32:389-396.
3. Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a US population-based study. *Br J Dermatol*, 2014;170:1136-1142.
4. Bettoli V, Zauli S. The epidemiology and comorbidities of severe acne in children aged 0-17 years. *Br J Dermatol*, 2014;170:1013-1014.
5. He L, Wu WJ, Yang JK *et al.* Two new suceptibility loci 1q24.2 et 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*, 2014;5:2870.
6. Navarini AA, Simpson MA, Weale M *et al.* Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. *Nat Commun*, 2014;13:5:4020.
7. Younis S, Javed Q. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgarism. *Arch Dermatol Res*, 2014;Nov 29.
8. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:527-532.
9. Li ZJ, Choi DK, Sohn KC *et al.* Propionibacterium acnes activates the NLRP3

Acné

inflammasome in human sebocytes. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2747-2756.
10. Kistowska M, Meier B, Proust T *et al.* Propionibacterium acnes promotes Th17 et TH17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:110-118.
11. Yang YS, Lim HK, Hong KK *et al.* Cigarette smoke-induced interleukin-1alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol*, 2014;26:11-16.
12. Albuquerque RG, Rocha MA, Bagatin E *et al.* Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res*, 2014;306:683-688.
13. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM *et al.* Large-scale internationale study enhances understanding of an emerging acne population : adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;Oct 8.
14. Tanghetti AE, Kawata AK, Daniels SR *et al.* Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:22-30.
15. Poli F, Faye O, Ly F *et al.* Acne in adult female patients: a comprative study in France and sub-Sharan Africa. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:336-345.
16. Callender VD, Alexis AF, Daniels SR *et al.* Racial différences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:19-31.
17. Alexis AF. Acne vulgaris in skin color: understanding nuances and optimizing treatment outcomes. *J Drugs Dermatol*, 2014; 13:61-65.
18. Kiritsi D, Lorente AI, Bernabeu Wittel J *et al.* Blaschko-linear acne on preexistent hypomelanosis reflecting a mosaic FGFR2 mutation. *Br J Dermatol*, 2014;Oct 28.
19. Hubiche T, Sibaud V. Localized acne induced by radiation therapy. *Dermatol Online J*, 2014;12:20.
20. Lee YH, Liu G, Thiboutot DM. A retrospective analysis of the duration of oral antibiotic therapy for the treatment of acne among adolescents: investigating practices gaps and potentiel cost-saving. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:70-76.
21. Thiboutot D, Dréno B, Gollnick H *et al.* A call to limit antibiotic use in acne. *J Drugs Dermatol*, 2013;12: 1331-1332.
22. Ozuguz P, Callioglu EE, Tulaci KG *et al.* Evaluation of nasal and oropharyngeal flora in patients with acne vulgaris according tretament option. *Int J Dermatol*, 2014; 53:1404-1408.
23. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A *et al.* Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: fromacne to implant-infections, from phylotype to résistance. *Med Mal Infect*, 2014;44:241-250.
24. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F. Efficacy and safety of clidamycin phosphate 1,2%/ tretinoin 0,025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies. *Eur J Dermatol*, 2014;24:201-209.
25. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S *et al.* Systemic review on rapidity of onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2014;170:557-564.
26. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesth Dermatol*, 2014;7:4-S21
27. Tan J, Humphrey S, Vender R *et al.* A treatment of severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*, 2014;171:1508-1516.
28. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris-a placebo-controlled, randomized double-blind study. J *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:747-754.
29. 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.
30. Moghimi J, Pahlevan D, Azizzadeh M *et al.* Isotretinoin-associated sweet's syndrome: a case report. *Daru*, 2014;22:69.
31. Giavedoni P, Mascaro-Galy JM, Aguilera P *et al.* Acne fulminans succesfully treated with cyclosporine ans isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:38-39.
32. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*, 2015;Jan 27.
33. Lessner E, Fisher S, Kobraei K *et al.* Spironolactone and topical retinoids in adult female cyclical acne. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:126-129.
34. Karnik J, Baumann L, Bruce S *et al.* A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars. *J Am Acad dermatol*, 2014;71:77-83.
35. Kim ST, Lee KH, Sim HJ *et al.* Treatment of acne vulgaris with fractional radiofrequency microneedling. *J Dermatol*, 2014;41:586-591
36. Zauli S, Caracciolo S, Borghi A *et al.* Which factors influence quality of life in acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:46-50.
37. Misery L, Wolkenstein P, Amici JM *et al.* Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders ans sexual activity: a population based study. *Acta Derm Venereol*, 2014;Nov 4.
38. Ryu S, Park Y, Kim B *et al.* Inhibitory and anti-inflammatory effects of the Helicobacter pylori-derived antimicrobial peptide HPA3NT3 against Propionibacterium acnes in the skin . *Br J Dermatol*, 2014;171:1358-1367.

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