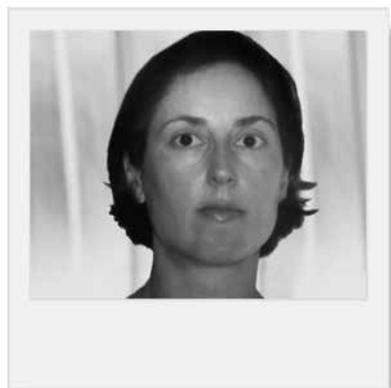


Acné et antibiorésistance : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : *Propionibacterium acnes* est une bactérie anaérobie impliquée dans la pathogénie de l'acné. Ces dernières années, il a été constaté une nette augmentation des résistances aux antibiotiques utilisés dans l'acné. Cela représente un problème de santé publique, et des stratégies sont élaborées pour limiter ces résistances.



→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L'utilisation répandue des antibiotiques dans toutes les spécialités médicales a conduit au développement de résistances microbiennes. En dermatologie, l'utilisation d'antibiotiques par voie orale ou locale dans l'acné a entraîné l'apparition de résistance bactériologique de *P. acnes*. Cela est une réalité épidémiologique mondiale, et concerne essentiellement les macrolides.

Or, actuellement, l'acné n'est plus considérée comme une maladie infectieuse mais comme une maladie auto-inflammatoire. Ainsi, les dermatologues sont appelés à limiter leurs prescriptions d'antibiotiques dans l'acné.

Caractéristiques de *P. acnes*

P. acnes est une bactérie ubiquitaire anaérobie Gram positif. Elle est présente au sein des follicules pilosébacés de la peau mais également dans la conjonctive, la cavité buccale et le tractus digestif. Son rôle dans la pathogénie de l'acné est bien connu. *P. acnes* sécrète des lipases, des facteurs chimiotactiques, des métalloprotéases et des porphyrines qui lui confèrent un rôle proinflammatoire. Il interagit avec les marqueurs de l'immunité innée que sont les *Toll-like receptors*

(TLR) et les peptides antimicrobiens. Il stimule la production de sébum et la sécrétion de cytokines proinflammatoires par les kératinocytes. *P. acnes* 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. La présence de *P. acnes* au sein d'un biofilm est significativement plus fréquente chez les acnéiques par rapport aux contrôles (37 % versus 13 %). 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 virulence de *P. acnes* est liée à sa capacité à s'organiser en biofilm, car cela le rend plus résistant aux agents antimicrobiens.

Il existe plusieurs souches de *P. acnes* ayant des profils proinflammatoires différents et donc modulant différemment l'immunité innée. Trois phylotypes différents (type IA, IB, II ou III) ont été retrouvés. La sévérité de l'acné serait en lien avec ces phylotypes : le phylotype II serait plus fréquent dans les acnés sévères (fig. 1) [1].

Des études génomiques, transcriptomiques et phylogénétiques ont permis de mieux comprendre l'importance de ce pathogène dans d'autres affections [2].

REVUES GÉNÉRALES

Acné



FIG. 1: Acné sévère.

Ainsi, 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, qu'elles soient ostéoarticulaires, vertébrales, cardiaques ou oculaires (fig. 2) [3]. Cependant, il est difficile à isoler dans les cultures cellulaires car sa croissance est lente. Le diagnostic d'infection à *P. acnes* nécessite donc une analyse bactériologique minutieuse, et le typage de *P. acnes* repose sur l'analyse de la séquence de deux gènes: *recA* (recombinase A) et *tly* (hémoly-sine/cytotoxine) [2].

P. acnes est sensible à de nombreux antibiotiques tels que les bêtalactamines, les quinolones, la clindamycine et particulièrement la rifampicine par

son action antibiofilm. En revanche, il est naturellement résistant à la fosfomycine, au métronidazole et aux aminosides. Le traitement des surinfections de prothèses associe la chirurgie et des traitements antibiotiques prolongés de 3 à 6 mois, initialement par voie intraveineuse [4].

Antibiorésistance dans l'acné : où en est-on ?

Dans l'acné, les antibiotiques font partie de l'arsenal thérapeutique. Les antibiotiques topiques permettent de diminuer la colonisation bactérienne par *P. acnes*, et ont des effets anti-inflammatoires. Les deux molécules les plus utilisées sont l'érythromycine et la clindamycine. Or, la fréquence de leur utilisation par les médecins généralistes, les dermatologues et les pédiatres, leur utilisation sous forme topique, en monothérapie et de manière prolongée, a conduit à l'émergence de souches résistantes de *P. acnes*.

En effet, lorsqu'une population de bactéries est soumise à l'action d'un antibiotique dans son milieu, elle subit une pression de sélection favorisant les cellules qui sont les mieux capables de résister à l'effet de ces molécules, cela via l'émergence de modifications génétiques. Il existe différents mécanismes de résistance, certains généraux qui fonctionnent contre un large spectre d'antibiotiques et d'autres très spécifiques d'un seul. Il existe également des mécanismes de transfert de résistance d'une espèce à une autre. Dans le cas des macrolides, c'est une méthylase qui confère la résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

Le premier cas de résistance de *P. acnes* à l'érythromycine date de 1972. Depuis, les cas de résistance de *P. acnes* aux macrolides, lincosamides et tétracyclines se sont multipliés. L'incidence de la résistance aux antibiotiques dans

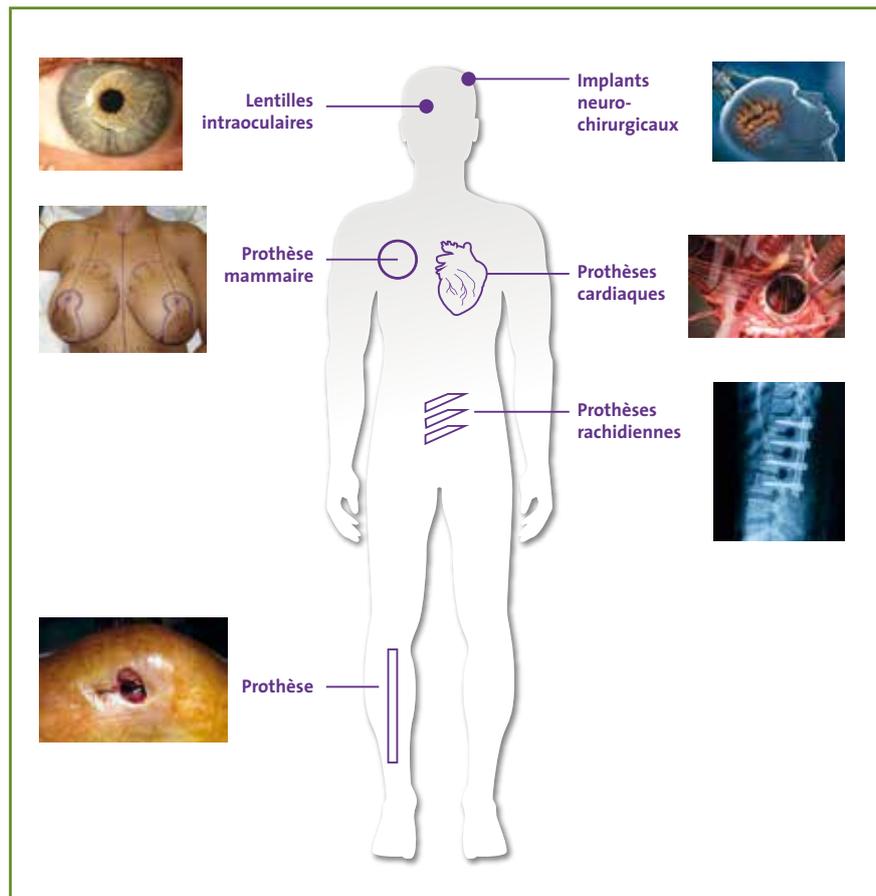


FIG. 2: *P. acnes* : un pathogène sous-estimé dans les infections de prothèses (d'après Portillo *et al.*).

l'acné est ainsi passée de 20 % en 1978 à 72,5 % en 1995. Actuellement, la résistance à l'érythromycine est la plus courante (80 % des cas), fréquemment associée à la résistance à la clindamycine. La résistance aux tétracyclines est nettement plus rare (9,5 % des cas) [5].

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 [6]. Ces résistances font courir plusieurs risques.

1. La modification du microbiome cutané par pression de sélection et le risque de transmettre des résistances à d'autres agents microbiens (staphylocoques ou streptocoques)

>>> Concernant la modification du microbiome, la croissance de bacilles Gram négatif tels que *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter* à la surface de la peau est un effet secondaire bien connu de l'utilisation d'antibiotiques au long cours dans l'acné. Cela peut conduire à la classique folliculite à bacilles Gram négatif (fig. 3).



FIG. 3 : Folliculite à bacilles Gram négatif, conséquence d'un traitement prolongé par cyclines.

>>> Concernant la transmission des résistances, plusieurs études ont démontré que l'utilisation d'érythromycine topique augmentait le taux de staphylocoque coagulase négative résistant, à la fois localement et à distance des endroits traités.

Par ailleurs, Ozuguz *et al.* se sont intéressés à l'évolution de la flore nasopharyngée chez des patients acnéiques traités par cyclines et isotrétinoïne. Quatre groupes étaient constitués : acnéiques non traités (15 patients), acnéiques traités par cyclines (20 patients), acnéiques traités par isotrétinoïne (20 patients) et non acnéiques (20 patients). 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 [7].

2. Le développement d'infections profondes à *P. acnes* résistant

Il s'agit néanmoins d'infections le plus souvent postopératoires, apparaissant chez des sujets fragiles. Les thérapeutiques utilisées dans ces affections profondes ne correspondent pas aux traitements utilisés classiquement dans l'acné. La résistance de *P. acnes* aux antibiotiques utilisés dans l'acné ne semble donc pas être un facteur de risque d'infections graves à *P. acnes* ni pour les patients ni pour la communauté [8].

3. Une diminution de l'efficacité des traitements antibiotiques dans l'acné

En pratique, la présence de souches résistantes de *P. acnes* chez un patient acnéique peut être associée à un échec thérapeutique ou à une rechute rapide [9].

Stratégies pour limiter les résistances [10]

1. Le peroxyde de benzoyle (PBO)

Le PBO est un agent antibactérien largement utilisé dans l'acné qui n'induit pas de résistance bactérienne. Au contraire, l'utilisation du PBO permet de réduire l'émergence de souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine au cours d'un traitement antibiotique dans l'acné [11], et la combinaison PBO/antibiotiques topiques est synergique et bien tolérée. Par ailleurs, le PBO prévient la sélection de *Staphylococcus epidermidis* résistant à l'érythromycine. Ainsi, dans les acnés minimes à modérées, les antibiotiques, s'ils sont nécessaires, doivent être prescrits en association avec du PBO. Dans les acnés plus sévères nécessitant des traitements par cyclines orales, le PBO permet d'éviter l'émergence de souches de *P. acnes* résistant. Enfin, le PBO, seul ou en association à un rétinoïde topique, est une bonne option pour traiter les patients acnéiques porteurs de *P. acnes* résistant [12].

2. Rôle du zinc

Le zinc est connu pour son action anti-inflammatoire dans l'acné minime à modérée. Cela est en lien avec son action sur l'immunité innée via l'inhibition de l'expression de TLR2 à la surface des kératinocytes. La biodisponibilité du zinc et sa formulation sont cruciales pour son efficacité.

Avec le PBO et les rétinoïdes systémiques et locaux, le zinc fait partie des thérapeutiques antiacnéiques pour lesquelles il n'y a pas de résistance.

L'étude récente de Sardana *et al.* a montré que le zinc permettrait de diminuer le nombre de souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine. Le mécanisme n'est pas parfaitement connu [13]. Il avait déjà été démontré que la sensibilité aux sels de zinc serait la même, que les souches

REVUES GÉNÉRALES

Acné

de *P. acnes* soient résistantes ou non à l'érythromycine et que l'addition de zinc dans les milieux de culture diminuerait la résistance des souches de *P. acnes*.

Le zinc *per os* pourrait donc avoir un intérêt dans le traitement des acnés inflammatoires afin de prévenir les résistances de *P. acnes*.

3. Traitements antibiotiques : les bonnes pratiques

Que ce soit par les médecins généralistes, les pédiatres ou les dermatologues, les antibiotiques locaux demeurent 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 recommanda-

POINTS FORTS

- ⇒ L'antibiorésistance dans l'acné expose au risque de diminution de l'effet des antibiotiques utilisés.
- ⇒ Les résistances de *P. acnes* peuvent être transférées à d'autres germes cutanés.
- ⇒ L'utilisation conjointe d'antibiotiques locaux et par voie générale est à éviter.
- ⇒ L'utilisation conjointe d'antibiotiques et de PBO limite le risque de résistances bactériennes.
- ⇒ Les antibiotiques sont actifs sur l'acné par leurs effets anti-inflammatoires et antimicrobiens.
- ⇒ L'utilisation de petites doses limite les risques de résistances bactériennes.

tions dans la prise en charge de l'acné précisent que :

- Les antibiotiques locaux ne doivent pas être prescrits seuls mais en association avec du PBO ou des rétinoïdes locaux afin de limiter les résistances bactériennes et d'augmenter le spectre d'action. Trois schémas de traitements combinés sont possibles :

- érythromycine 4 % + trétinoïne 0,025 % : Érylik, laboratoire Bailleul ;
- clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % : Zanéa, laboratoire Meda ;
- PBO 2,5 % + Adapalène 0,1 % : Epiduo, laboratoire Galderma.

- 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 réalisée par Lee *et al.* 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 associée à un traitement topique [14]. La prescription d'érythromycine par voie orale ne doit se faire que dans les cas où l'on ne peut prescrire les tétracyclines (femmes enceintes, jeunes enfants n'ayant pas encore achevé leur développement dentaire).

- Les antibiotiques locaux ne doivent pas être associés à des antibiotiques systémiques.

4. Diminution des doses antibiotiques

Comme le rappelle l'article de Thiboutot *et al.*, l'acné n'est pas une infection : *P. acnes* est une bactérie commensale présente chez la plupart des individus postpubères. La destruction de *P. acnes* peut permettre une amélioration de l'acné mais pas nécessairement une

guérison [6]. Le mécanisme d'action des antibiotiques dans l'acné reste mal connu, mais ils agissent probablement davantage en inhibant l'inflammation que par destruction de *P. acnes*. Le traitement de l'acné par des doses suboptimales de cyclines est actuellement une voie en développement. Le principe est d'obtenir une action anti-inflammatoire à l'aide de faibles doses d'antibiotiques, sans activité antibactérienne significative. Les concentrations locales réalisées étant très basses, les bactéries n'auraient pas besoin d'acquiescer de résistance pour survivre, et l'impact écologique serait donc limité sur les flores cutanéomuqueuses, oropharyngées et intestinales.

Il a été démontré que la doxycycline à la dose de 40 mg (20 mg deux fois par jour) pendant 6 mois pouvait améliorer significativement l'acné, lié à son effet anti-inflammatoire sans effet antimicrobien sur la flore cutanée. L'utilisation de ces petites doses d'antibiotiques préviendrait le risque potentiel de résistance [15].

Conclusion

P. acnes est donc un pathogène émergent. Les résistances bactériennes dans l'acné ne sont pas un mythe mais bien une réalité. 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. Il est probablement temps de modifier notre prise en charge de l'acné en privilégiant des produits non antibiotiques tels que les rétinoïdes, le PBO et/ou le zinc qui peuvent négativer les possibilités de résistances bactériennes.

Bibliographie

1. JAHNS AC, LUNDSKOG B, GANCEVICIENE R *et al.* An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2012;167:50-58.

2. AUBIN CG, PORTILLO ME, TRAMPUZ A *et al.* *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect*, 2014;44:241-250.
3. PORTILLO ME, CORVEC S, BORENS O *et al.* *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int*, 2013;804391.
4. ACHERMAN Y, GOLDSTEIN EJ, COENYE T *et al.* *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2014;27:419-440.
5. DUMONT-WALLON G. Bacterial resistance of *Propionibacterium acnes* in French acne patients. *Int J Dermatol*, 2010;49:283-288.
6. THIBOUTOT D, DRENO B, GOLLNICK H *et al.* A call to limit antibiotic use in acne. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1331-1332.
7. OZUGUZ P, CALLIOGLU EE, TULACI KG *et al.* Evaluation of nasal and oropharyngeal flora in patients with acne vulgaris according treatment option. *Int J Dermatol*, 2014;53:1404-1408.
8. HUMPHREY S. Antibiotic resistance in acne treatment. *Skin Therapy Letter*, 2012;17:1-3.
9. LEYDEN JJ. Antibiotic resistance in topical treatment of acne vulgaris. *Cutis*, 2004; 73:6-10.
10. LECCIA MT, AUFFRET N, POLI F *et al.* Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol*, 2015 Feb 10. doi: 10.1111/jdv.12989. [Epub ahead of print]
11. DUTIL M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Letter*, 2010;15:5-7.
12. LEYDEN JJ, PRESTON N, OSBORN C *et al.* In vivo effectiveness of adapalene 0,1%/PBO 2,5% gel on antibiotic-sensitive and resistant *Propionibacterium acnes*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2011;4:22-26.
13. SARDANA K, CHUGH S, GARG VK. The role of zinc in acne and prevention of resistance: have we missed the "base" effect? *Int J Dermatol*, 2014;53:125-127.
14. 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 potential cost-saving. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:70-76.
15. SKIDMORE R, KOVACH R, WALKER C, THOMAS J *et al.* Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol*, 2003;139:459-464.

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