

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?

L'acné est une pathologie très fréquente, affectant les adolescents et les adultes, et susceptible d'avoir un retentissement psychologique important. C'est une pathologie chronique dont la physiopathogénie est complexe, les principaux acteurs étant la glande sébacée, les kératinocytes du follicule pilosébacé et le microbiome cutané, dont le déséquilibre stimule l'immunité innée. La prise en charge de l'acné continue d'évoluer avec de nouvelles molécules à l'étude et des perspectives pour valider l'utilisation de certaines thérapies.



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

Nouveautés en physiopathogénie

1. *C. acnes* : son biofilm et ses vésicules

Cutibacterium acnes est une bactérie commensale cutanée jouant un rôle majeur dans la physiopathologie de l'acné. Il existe six phylotypes identifiés par typage moléculaire : IA1, IA2, IB, IC, II et III. Les *C. acnes* de phylotype IA1 sont plus souvent retrouvés dans la peau acnéique, associés à une perte de diversité microbienne. *A contrario*, une plus grande diversité phylotypique et un enrichissement en phylotype II sont retrouvés dans la peau saine. Les *C. acnes* de type III seraient retrouvés dans l'hypomélanose maculeuse.

C. acnes a aussi un effet bénéfique car il réduit la colonisation de la peau par les staphylocoques et induit l'agrégation de *S. aureus* par la production de coproporphyrines. Il a la capacité de produire un biofilm (favorisant l'adhérence et le protégeant de l'environnement extérieur) et cela est plus souvent observé chez les patients acnéiques que chez les contrôles sains. Le biofilm constitue donc un important facteur de virulence et contribue à l'échec des traitements antibiotiques [1].

Parallèlement, l'existence de vésicules extracellulaires de *C. acnes* a été récemment rapportée. Ces vésicules extracellulaires correspondent à des nanostructures sphériques de 20 à 300 nm contenant des peptides antimicrobiens. Elles sont sécrétées par les bactéries et interviennent dans la communication intercellulaire mais également dans la régulation de l'immunité de l'hôte. Initialement considérées comme des artéfacts de la croissance bactérienne, leur étude a montré qu'elles jouent un rôle important, incluant des fonctions de protection, nutrition et transfert de gènes. La composition protéique et lipidique des vésicules extracellulaires est différente en fonction du phylotype (IA1, IB et II) de *C. acnes*. Les conséquences de ces différences sont encore à clarifier mais cela pourrait

expliquer les variations d'induction d'inflammation [2].

Des études sont donc nécessaires pour comprendre les interactions entre *C. acnes* et les autres micro-organismes, leur impact sur la formation du biofilm et des vésicules extracellulaires et sur la production de facteurs pro-inflammatoires par les différentes souches de *C. acnes*.

2. Microbiome cutané, dysbiose et barrière cutanée

Le microbiome cutané joue un rôle important dans le contrôle de la colonisation par les pathogènes et dans la modulation du système immunitaire. Une revue de la littérature sur 138 articles faisait le point sur le rôle de la dysfonction de la fonction barrière épidermique et de la dysbiose dans la pathogénie de l'acné et les conséquences sur la prise en charge [3].

Les sous-types de *C. acnes* ont des propriétés inflammatoires différentes et ne deviennent pathogènes que dans un certain environnement. Des facteurs spécifiques de l'hôte participent donc à la pathogénie de l'acné : chez les adolescents acnéiques, l'augmentation des *C. acnes* stimulant l'inflammation est associée à des concentrations hormo-

I L'Année thérapeutique

nales augmentées et à une hyperséborrhée [4]. Par ailleurs, lors de la puberté, il existe une altération des lipides du *stratum corneum* induisant ou aggravant la dysfonction de la barrière épidermique. Les émoullients et gels moussants adaptés participent à la restauration du microbiome cutané et de la fonction barrière et donc potentiellement à l'amélioration de l'acné [3].

Ainsi, le concept d'écobiologie est né récemment, considérant la peau comme un écosystème en constante évolution, où interagissent l'hôte humain et les micro-organismes dans un environnement particulier [5].

3. La nutrition

La nutrition est l'un des facteurs clés impliqués dans la pathogénie de l'acné. Il est actuellement reconnu que les aliments avec un index glycémique élevé peuvent aggraver l'acné. Le lait et le chocolat sont classiquement impliqués dans l'exacerbation de l'acné. En revanche, les aliments riches en acides gras oméga-3 diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires et ont donc un effet positif sur l'acné. L'acide gamma-linoléique aurait également un effet positif [6].

■ Nouveautés en clinique

1. Les comorbidités associées à l'acné

La prévalence de l'acné est plus élevée dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. De récentes études montrent que l'acné serait un facteur de risque d'anomalie du métabolisme glucidique et lipidique, qu'un indice de masse corporelle (*body mass index*, BMI) élevé serait un facteur de risque de sévérité de l'acné chez les adolescents et que les taux d'insuline et d'IGF1 sont augmentés chez les patients acnéiques.

Par ailleurs, les mêmes habitudes nutritionnelles sont retrouvées chez les

patients acnéiques et chez les patients présentant des maladies métaboliques (aliments hypercaloriques, sucrés, riches en carbohydate).

Enfin, l'expression de mTORC1, qui joue un rôle central dans la croissance cellulaire et l'anabolisme (et donc dans certaines pathologies métaboliques telles que l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2), est aussi retrouvée augmentée dans les lésions d'acné. Les patients acnéiques auraient donc plus de risques de développer une insulinorésistance et un syndrome métabolique (incluant obésité abdominale, inflammation systémique chronique, altération du métabolisme glucidique et HTA) [7].

2. Acné du tronc et échelle TRASS

L'acné du tronc (poitrine, dos et/ou épaules) touche plus de 50 % des patients ayant une acné du visage, avec une légère prédominance masculine et des antécédents familiaux d'acné fréquemment retrouvés. La peau du dos est plus sujette à des stimuli mécaniques : sueur, pression, friction, occlusion et ces facteurs peuvent influencer la sévérité de l'acné (**fig. 1**) [8].



Fig. 1 : Acné du tronc.

Par ailleurs, les patients omettent souvent de mentionner leurs lésions du tronc, ce qui expose à des retards de prise en charge et des séquelles à type de cicatrices chéloïdes, atrophiques ou de troubles pigmentaires résiduels.

L'impact de l'acné du tronc est très variable d'un patient à un autre, en fonction des saisons et selon que les patients ont une acné du visage associée ou non.

L'évaluation de la sévérité et du retentissement de l'acné est parfois difficile en consultation. Cette année, une nouvelle échelle (l'échelle TRASS) a été proposée par le Groupe Expert Acné (GEA) pour évaluer très simplement l'acné du tronc en se basant sur la clinique, l'histoire familiale et la qualité de vie [9]. Une étude est en cours pour valider sa faisabilité et sa pertinence dans la décision thérapeutique.

3. Acné chez les patients atopiques sous inhibiteurs de JAK

Plusieurs études, cette année, ont rapporté la survenue d'acné au cours des traitements par inhibiteur de Janus kinase (inh JAK) spécialement chez les patients atopiques, rarement dans les autres indications. Mendes-Bastos *et al.* publient une analyse *post hoc* de trois essais de phase III randomisés en double aveugle, contre placebo, sur un total de 2 583 patients atopiques ayant reçu au moins une dose d'upadacitinib (inhJAK 1). La moyenne d'âge était de 34 ans, avec 13,3 % de moins de 18 ans.

La survenue d'une éruption acnéiforme était observée chez 9,8 % des patients traités par upadacitinib 15 mg, 15,2 % des patients traités par upadacitinib 30 mg et 2,2 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement de lésions du visage (96 %) avec papules inflammatoires, pustules et comédons, plus rarement une atteinte du tronc (30 %). L'intensité était faible à modérée et ne nécessitait aucun traitement dans 40 %

des cas. Un traitement anti-acnéique topique était prescrit chez 60 % des patients [10].

Les mécanismes de survenue d'éruption acnéiforme dans cette population de patients atopiques sont encore méconnus. Les facteurs de risque seraient : l'âge (survenue chez les patients plus jeunes), le sexe féminin, les patients à peau pigmentée, les antécédents d'acné, la dose de 30 mg/j, suggérant le caractère dose-dépendant. Une étude avec biopsie cutanée de ce type d'éruption permettrait de mieux caractériser cliniquement et histologiquement ces lésions acnéiformes sous upadacitinib.

4. SAPHO

Le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite) est une pathologie auto-inflammatoire rare dont la nosologie reste controversée. Le profil des patients atteints est variable. Il n'y a pas réellement de critères diagnostiques validés. Les manifestations sont variées : manifestations rhumatologiques touchant le thorax antérieur et les sacro-iliaques et manifestations dermatologiques, plus hétérogènes, incluant pustulose palmoplantaire (PPP), acné ou éruption acnéiforme, hidradénite suppurée, dermatose neutrophilique. Pour nos collègues rhumatologues, ces signes dermatologiques ne seraient pas nécessaires au diagnostic.

Compte tenu de cette hétérogénéité clinique, le diagnostic est souvent difficile. Chen *et al.* proposent de séparer certaines entités en fonction des présentations cliniques et du profil de patients : – la polyarthralgie diffuse de l'acné fulminans chez l'adolescent ; – la spondylarthropathie de l'hidradénite suppurée chez le jeune adulte, associée à l'acné *conglobata* ; – le rhumatisme psoriasique avec psoriasis pustuleux palmoplantaire ; – l'arthropathie sterno-costoclaviculaire avec PPP chez la femme d'âge moyen ;

– le diagnostic de SAPHO étant retenu uniquement lors de la présence de deux éléments dermatologiques : *acné conglobata/fulminans* et PPP, en excluant l'acné vulgaire et le psoriasis [11].

Des critères radiologiques caractéristiques sont une aide au diagnostic.

Le SAPHO pourrait donc être considéré comme un spectre de pathologies et non comme un syndrome.

5. Acné de la femme adulte

Une revue de la littérature fait le point cette année sur les particularités cliniques et thérapeutiques de l'acné de la femme adulte (AFA) [12]. Trois sous-types sont bien identifiés : l'acné persistante, l'acné tardive et l'acné récurrente. Il s'agit le plus souvent d'une acné modérée mais réfractaire aux traitements conventionnels (**fig. 2**). Deux facteurs pathogéniques sont impliqués particulièrement dans l'AFA : des facteurs hormonaux périphériques et une stimulation chronique de l'immunité innée par des souches de *C. acnes* résistantes.

Par ailleurs, la AE-POSC Society (*Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome*) composée de plusieurs experts (endocrinologues, dermatologues, gynécologues) publie des recommandations sur la prise en charge de l'AFA d'un point de vue multidisciplinaire [13]. La prévalence d'un hirsutisme dans la population AFA varie entre 20 et 30 %. Chez les patientes présentant



Fig. 2 : Acné de la femme adulte.

un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), la prévalence de l'AFA est 1,6 fois plus élevée que dans la population générale féminine. Les auteurs proposent donc qu'un bilan hormonal (testostérone totale, libre et SDHEA) soit réalisé chez les patientes présentant une AFA, d'autant plus que l'acné est sévère (niveau de preuve A).

En cas d'AFA et hyperandrogénie prouvée, les auteurs proposent l'association d'œstroprogestatifs combinés aux traitements antiacnéiques topiques et systémiques, indépendamment de la sévérité de l'acné (niveau de preuve A). Tout œstroprogestatif de 2^e ou 3^e génération peut être prescrit (niveau de preuve B). La spironolactone peut être associée aux œstroprogestatifs dans le cas d'AFA modérée à sévère avec hyperandrogénie (niveau de preuve B). Les œstroprogestatifs peuvent être utilisés dans les AFA sans hyperandrogénie en 2^e intention (niveau de preuve B).

■ Nouveautés en thérapeutique

1. Traitements topiques

>>> Trifarotène

Le trifarotène 50 µg/g a été approuvé aux États-Unis et en Europe en 2019 et mis sur le marché en 2020. Il est indiqué dans le traitement topique de l'acné du visage et du tronc chez les patients de plus de 9 ans. Il est considéré comme un rétinol de 4^e génération et présente l'avantage d'être spécifique des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) gamma exprimés dans l'épiderme. Il a des propriétés hautement comédolytiques, mais aussi anti-inflammatoires et dépigmentantes.

Deux larges études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, *versus* excipient (PERFECT 1 et PERFECT 2, sur un total de 2420 patients ayant une acné modérée du visage + tronc) ont montré une efficacité significative sur le nombre de lésions

I L'Année thérapeutique

inflammatoires et non inflammatoires après 12 semaines. Le traitement était bien toléré mais une irritation cutanée légère était décrite en début de traitement. L'application d'une crème hydratante permet de minimiser la sécheresse cutanée et l'irritation. Des études comparatives avec les rétinoïdes topiques classiques permettraient de comparer les profils de tolérance [14].

Cette année, une étude de phase III, randomisée, contre placebo, en intention de traiter évaluait la sécurité et l'efficacité de l'association trifarotène/cycline (doxycycline 100 mg/j pendant 3 mois) chez des patients présentant une acné faciale sévère (133 patients présentant plus de 20 lésions inflammatoires, de 30 à 120 lésions non inflammatoires et moins de quatre nodules) comparative-ment à véhicule/placebo (69 patients). Les résultats montraient une réduction très significative du nombre de lésions inflammatoires, non inflammatoires et du nombre total de lésions dès la semaine 4, avec des profils de tolérance identiques dans les deux groupes. À noter que les patients étaient informés de la nécessité d'appliquer un produit hydratant et un produit d'hygiène pendant l'étude [15].

Cette association semble donc une alternative intéressante en cas de contre-indication à l'isotrétinoïne ou en attente de sa mise en route.

>>> Clascotérone: nouvel androgène topique

La clascotérone (cortexolone 17 α -propionate) est un nouvel antiandrogène topique approuvé par la Food and Drug Administration en août 2020 pour les patients de plus de 12 ans, et déjà disponible aux États-Unis depuis plusieurs mois.

Cette molécule se lie aux récepteurs aux androgènes avec une haute affinité en compétition avec la dihydrotestostérone endogène. Des études *in vitro* montrent

qu'elle diminue la transcription de gènes régulés par les androgènes. De ce fait, elle diminue la production de lipides et donc de sébum et réduit la production de cytokines pro-inflammatoires. Les estérases présentes dans la peau et le plasma hydrolysent la clascotérone en forme inactive, ce qui explique son effet uniquement local. Les concentrations plasmatiques sont indétectables.

Deux études de phase III randomisées, contre véhicule, ont testé la crème à 1 % de clascotérone appliquée 2 fois par jour sur le visage pendant 12 semaines. 1 440 patients (âge moyen 18 ans, plus de 50 % de femmes) présentant une acné modérée étaient inclus dans les deux études. Les résultats montraient une diminution significative du nombre de lésions rétentionnelles et inflammatoires [16].

Ce traitement apparaît prometteur et nous espérons qu'il sera prochainement disponible en France. Sa place par rapport aux autres traitements topiques reste à préciser.

>>> Acide azélaïque

L'acide azélaïque est un acide dicarboxylique naturellement trouvé dans les graines de céréales. Il est utilisé en monothérapie ou en combinaison dans le traitement de la rosacée, de l'acné (à la fois inflammatoire et rétentionnelle) et dans les troubles pigmentaires (mélasma et hyperpigmentations post-inflammatoires). Une revue de la littérature souligne cette année son intérêt dans le traitement de l'acné grâce à ses propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et son action sur la prolifération kératinocytaire.

Il est recommandé en monothérapie ou en combinaison dans les acnés minimes à modérées à prédominance inflammatoire. Les effets secondaires tels que le prurit, l'érythème ou la sécheresse sont minimes mais plus fréquents à deux applications par jour [17]. Dans les études, il est noté une amélioration significative

du DLQI et une réduction des hyperpigmentations post-inflammatoires, ce qui le rend intéressant en première intention dans les acnés de la femme adulte [18].

>>> Calcipotriol

La vitamine D3, comme les rétinoïdes, régule la prolifération et la différenciation des kératinocytes. Cette année, Abdel-Wahab *et al.* publient une étude prospective, en double aveugle et en split-face, sur 40 patients acnéiques (5 hommes, 35 femmes, âge moyen 23 ans), comparant l'efficacité du calcipotriol 0,005 % crème par rapport à l'adapalène 0,1 % gel appliqué pendant 2 mois. L'évaluation était clinique, photographique et des biopsies cutanées de 2 mm étaient réalisées à l'inclusion et à 2 mois sur chaque hémiface.

Après 2 mois de traitement, cliniquement, le nombre de comédons, de lésions inflammatoires et le nombre total de lésions avaient diminué de façon significative sur chaque hémiface mais sans différence significative entre les deux hémifaces. Histologiquement, la densité de l'infiltrat inflammatoire était diminuée de façon significativement plus marquée du côté traité par calcipotriol [19]. Cela suggère le rôle anti-inflammatoire du calcipotriol dans le traitement de l'acné. Par ailleurs, alors que l'adapalène peut créer des irritations, le calcipotriol était très bien toléré.

>>> Acide tranexamique

L'acide tranexamique (TXA) a une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il a également des effets anti-inflammatoires et est utilisé localement dans la rosacée (pour son action sur la vasodilatation et l'angiogenèse) et *per os* dans le traitement du mélasma.

Une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, en split-face, était publiée cette année, sur un petit échantillon de 18 patients ayant une

I L'Année thérapeutique

acné minime à modérée. Les patients appliquaient pendant 8 semaines le sérum 10 % TXA sur une hémiface et un placebo sur l'autre hémiface. Les résultats montraient une réduction significative du nombre de papules et pustules dès la semaine 4.

Par ailleurs, il était noté également une réduction de l'érythème post-inflammatoire et des hyperpigmentations post-inflammatoires [20]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de TXA 10 % topique dans l'acné.

>>> CBD

Les patients sont de plus en plus intéressés par les phytothérapies comme alternative aux traitements conventionnels ou en association. Le cannabidiol (CBD) est une substance naturellement présente dans la plante de cannabis (ou chanvre). Son utilisation à visée thérapeutique est déjà rapportée dans de nombreuses pathologies : oncologie, neurodégénérescence, pathologies immunologiques. Le CBD a des propriétés anti-inflammatoires et diminue la production de cytokines inflammatoires (notamment le TNF α , IL1 β , IL6). Par ailleurs, il est sébostatique et entraînerait une inhibition dose-dépendante de la lipogenèse.

Peyravian *et al.* suggèrent son utilisation dans l'acné. Dans leur étude, l'application deux fois par jour d'une crème contenant 3 % de CBD réduit significativement l'érythème cutané après 2 semaines d'application [21]. Cela ouvre de nouvelles perspectives sur l'utilisation du CBD comme traitement anti-inflammatoire d'appoint dans l'acné.

2. Spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone et un inhibiteur de la 5 α réductase. Elle est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'acné de la femme adulte avec une bonne efficacité mais n'a toujours pas l'AMM.

Deux essais sont en cours d'analyse pour confirmer l'efficacité de ce traitement :

- l'étude FASCE randomisée en double aveugle, comparant spironolactone 150 mg/j et doxycycline 100 mg/j 3 mois puis placebo pendant 3 mois ;
- l'étude anglaise SAFA randomisée en double aveugle contre placebo utilisant spironolactone 50 mg/j pendant 6 semaines puis augmentation jusqu'à 100 mg/j en fonction de la tolérance.

Par ailleurs, une étude rétrospective menée sur 195 femmes présentant une pathologie dermatologique (acné, alopecie androgénogénétique ou hidradénite suppurée) a été publiée cette année sur l'intérêt ou non d'une surveillance de la kaliémie lors du traitement par spironolactone. L'âge moyen des patientes était de 36,8 ans, 51 (25 %) avaient plus de 45 ans et 19 avaient plus de 60 ans. Dans cette étude étaient exclues les patientes présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, maladie rénale, cirrhose, hyperaldostéronisme primaire. Cinq cas d'hyperkaliémie étaient observés au cours du suivi, dont 3 attribués à la spironolactone. Ces résultats confirment que le contrôle régulier du potassium n'est pas nécessaire chez des patientes ayant une fonction cardiaque et rénale normale. Aucun autre effet secondaire de la spironolactone n'avait été signalé dans cette étude [22].

Une méta-analyse avait pour but de déterminer la survenue de cancer, notamment de cancer du sein et de la prostate, chez les patients (> 18 ans) sous spironolactone. Un total de 4 528 332 patients était analysé (âge moyen 62,6-72 ans). Aucune association significative n'est observée entre l'utilisation de spironolactone et la survenue de cancer du sein, ovaires, vessie, rein, gastrique ou œsophagien. Une association était notée entre spironolactone et diminution du risque de cancer de la prostate. Cependant, des études sont nécessaires pour confirmer ce résultat sur des populations plus jeunes et présentant une acné ou un hirsutisme [23].

3. Isotrétinoïne

>>> Isotrétinoïne et risques psychiatriques

L'association entre isotrétinoïne (ISO) et troubles psychiatriques reste débattue car l'acné par elle-même peut constituer un facteur de risque de pathologies psychiatriques. Cette année, une étude américaine rétrospective utilisant les données numérisées sur plus de 12 millions de patients acnéiques, de 12 à 27 ans, avait pour objectif d'évaluer la prévalence de troubles neuropsychiatriques sous ISO, comparativement aux autres traitements anti-acnéiques reçus (antibiothérapie orale, traitement local seul) ou à l'absence de traitement.

Les résultats confirment que l'acné, tous traitements confondus, est associée à un surrisque psychiatrique comparé à la population contrôle (*odd ratio* 1,46). Cependant, le risque (*odd ratio*) de survenue d'effets secondaires psychiatriques était de 0,80 sous ISO par comparaison aux antibiotiques, de 0,94 par comparaison aux traitements locaux et 1,06 par comparaison à l'absence de traitement. Il était noté moins d'anxiété, de dépression, de troubles du sommeil et de tentatives de suicide dans le groupe ISO par rapport au groupe antibiotiques oraux. Les patients avec une acné moins sévère traitée localement avaient moins de risques de tentative de suicide que les patients avec une acné plus sévère traitée par antibiotiques. Ces résultats rassurants confirment que le risque de dépression est faible lorsqu'un traitement adapté à la sévérité de l'acné est proposé [24].

>>> ISO et risque de maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

Une première méta-analyse en 2016 n'avait pas confirmé l'association entre traitement par ISO et déclenchement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). En 2021, l'étude de Wright *et al.* confirmait ce résultat.

Cette année, une étude transversale évaluait le risque de poussée de MICI chez des patients ayant un antécédent connu de MICI et une acné, pour laquelle un traitement par ISO était proposé. L'étude était réalisée par le Mass General Brigham Hospitals à partir de données dermatologiques et gastro-entérologiques, entre 2006 et 2020. 19 patients étaient inclus (âge moyen 35 ans ; rectocolite hémorragique [RCH] 42 % ; Crohn 37 % ; forme de chevauchement 21 %).

Le diagnostic de poussée de MICI sous ISO était retenu si la poussée survenait pendant ou dans les 3 mois après la cure.

L'activité de la MICI et la notion de poussée de MICI avant l'instauration de l'ISO permettaient de séparer les patients en deux groupes :

- Antécédents de poussée dans les 2 ans avant ISO (9 patients) :
 - 4 patients n'ont pas fait de poussée sous ISO ;
 - 5 patients ont fait une poussée de MICI sous ISO.
- Pas d'antécédent de poussée dans les 2 ans avant la cure d'ISO (10 patients) :
 - 7 patients n'ont pas fait de poussée de MICI ;
 - 3 patients ont fait une poussée.

Il n'y avait pas de différence significative ($p = 0,76$) entre les deux groupes. Par ailleurs, il n'était pas noté de différence significative entre présence ou non d'un traitement de maintenance de la MICI et survenue d'une poussée sous ISO [25]. Même si l'échantillon est faible, cette étude est rassurante et montre une association faible entre isotrétinoïne et risque d'aggravation de la MICI, et ce d'autant plus qu'il n'y a pas eu de poussée de MICI dans les deux années précédentes.

>>> ISO petites doses

L'isotrétinoïne peut être utilisée, hors AMM, dans les acnés minimes à modé-

rées ne répondant pas aux traitements conventionnels. Mais cela doit être réfléchi au cas par cas. En effet, dans une méta-analyse incluant 320 articles, il apparaît clairement que l'utilisation de doses conventionnelles d'ISO (0,5 à 1 mg/kg/j pour une dose cumulée de 120-150 mg/kg) permet une rémission prolongée chez les patients présentant une acné minime à modérée alors que l'utilisation de faible dose ou de pulse expose à la survenue d'une récurrence plus rapide [26].

>>> Choix de la contraception sous ISO

Selon les dernières recommandations, la contraception recommandée dans le cadre d'un traitement par ISO est :

- soit un dispositif intra-utérin (stérilet en cuivre ou hormonal, à la progestérone) ou un implant progestatif ;
- soit une contraception orale (œstroprogestative ou progestative) mais nécessitant impérativement une deuxième méthode de contraception complémentaire (préservatif) et la prescription de la contraception d'urgence.

Cette année, une étude de cohorte rétrospective évaluait le lien entre l'utilisation de stérilet hormonal et l'apparition de pathologies dermatologiques (acné, rosacée, alopécie androgénétique [AAG], hirsutisme) dans l'année qui suit la mise en place du stérilet. Ces informations étaient extraites d'une base informatique de données-patients du University of Iowa Hospital, en utilisant les codes CIM-10. 1 124 femmes de 18 à 60 ans utilisant un stérilet hormonal étaient incluses et comparées à un groupe témoin de femmes utilisant un stérilet au cuivre et développant les mêmes pathologies dermatologiques. Les résultats montrent une association positive délétère entre stérilet à la progestérone et acné (OR = 2,514 ; IC95 %, : 1,865-3,388 ; $p < 0,0001$). Ce risque apparaît inversement proportionnel à l'âge des patientes. En revanche, une association négative avec la rosacée, l'hirsutisme ou l'AAG était retrouvée.

Cela peut donc nous faire réfléchir au choix de ce type de contraception, hautement efficace lors de traitement par isotrétinoïne mais exposant peut-être à un risque de récurrence d'acné après la cure, et ce d'autant plus que la patiente est jeune [27].

4. Autres traitements per os

>>> Montélukast

Les sébocytes peuvent exprimer des enzymes (lipoxygénase, cyclooxygénase) capables de catalyser la synthèse de leucotriènes et prostaglandines. Leucotriène B₄, produit à partir de l'acide arachidonique, entraîne la production d'acides gras libres, de radicaux superoxydes et de médiateurs inflammatoires pouvant participer à la formation de lésions inflammatoires d'acné. Ainsi, la baisse d'activité de leucotriène B₄ pourrait conduire à la diminution des lésions inflammatoires d'acné.

Le montélukast est un inhibiteur du récepteur aux leucotriènes utilisé dans l'asthme et la rhinite allergique. Sur ces bases, l'étude randomisée, en double aveugle, de Haghighi *et al.* évaluait l'intérêt du montélukast 10 mg associé à la doxycycline 100 mg/j pendant 3 mois chez 55 patients acnéiques en comparaison à doxycycline 100 mg/j + placebo chez 53 patients. À 3 mois, la réduction du nombre de lésions inflammatoires et de l'IGA était significativement plus marquée dans le groupe montélukast + cyclines [28].

Le montélukast étant un traitement bien toléré, une étude plus large serait intéressante pour confirmer ces résultats dans l'acné inflammatoire.

>>> Aprémilast

L'aprémilast inhibe la production de TNF α , IL8 et l'infiltration par les polynucléaires neutrophiles, qui sont augmentés dans l'acné inflammatoire. Une équipe espagnole rapporte cette année, dans une lettre à l'éditeur, le cas d'un

I L'Année thérapeutique

adolescent de 15 ans en surpoids présentant une acné *fulminans* induite par l'isotrétinoïne. L'isotrétinoïne était rapidement stoppée avec mise en route d'une corticothérapie générale 1 mg/kg/j. Devant l'amélioration, la corticothérapie était diminuée progressivement et l'isotrétinoïne redébutée à dose progressive. L'atteinte du visage et les symptômes systémiques s'amélioraient mais le patient présentait toujours des poussées inflammatoires sur le tronc.

Devant cette réponse dissociée, l'aprémilast était mis en route, à dose progressive comme dans le psoriasis. Une amélioration rapide (en 6 semaines) était observée. L'isotrétinoïne et la corticothérapie étaient donc stoppées et la rémission était obtenue sous aprémilast seul. Le traitement était maintenu 10 mois avec une bonne tolérance, exceptée une prise de poids modérée [29].

Cette observation intéressante fait discuter une nouvelle option thérapeutique dans les cas d'acné *fulminans* réfractaire et peut-être dans les acnés sévères.

5. Cicatrices

La formation des cicatrices d'acné est liée à la rupture du mur folliculaire dans les lésions inflammatoires, conduisant à la formation d'abcès périfolliculaire s'étendant en profondeur et prolongeant l'inflammation. La variabilité de profondeur et d'intensité de l'inflammation explique le spectre des cicatrices d'acné.

Il a été observé que le profil inflammatoire des lésions précoces d'acné est différent chez les patients présentant ou non des cicatrices : les patients acnéiques sans cicatrice ont une réponse immunitaire innée non spécifique très intense, alors que les patients avec cicatrices ont une réponse immunitaire innée spécifique prédominante, et qui persiste malgré la résolution des lésions d'acné.

À côté des cicatrices atrophiques (fig. 3), hypertrophiques et chéloïdes (fig. 4), les



Fig. 3 : Cicatrices atrophiques.



Fig. 4 : Cicatrices chéloïdes du tronc.

cicatrices papuleuses ont été récemment reconnues comme une nouvelle variété. Il s'agit de petites papules hypopigmentées ou couleur peau normale, ayant les caractéristiques de cicatrices chéloïdes. Elles sont, le plus souvent, retrouvées sur les zones mandibulaires et pectorales.

Au niveau thérapeutique, les rétinoïdes topiques seuls ou en combinaison sont proposés en première intention. L'adapalène 0,3 % réduit significativement l'apparence des cicatrices atrophiques. Le *microneedling* peut être intéressant et efficace même sur les phototypes foncés. Il s'utilise seul ou en combinaison avec la radiofréquence, les injections, les peelings ou le plasma riche en plaquettes (PRP).

La plupart de ces traitements ne sont pas pris en charge et seuls 60 % des patients poursuivent les soins [30].

6. Les conséquences de l'acné : fardeau et désinformation

Dans une étude internationale, qualitative, très originale, 60 patients

acnéiques (30 avec une acné active du visage et du tronc et 30 présentant des cicatrices d'acné) étaient invités à écrire à leur acné ou à leurs cicatrices dans une lettre commençant par "Chère acné" ou "chères cicatrices d'acné" comme s'il s'agissait d'une personne. Les résultats montrent que les patients (60 % de femmes) ont considéré l'acné comme un intrus, un indésirable, responsable d'une moins bonne estime de soi et d'une fragilité émotionnelle. En cas de cicatrices, la lutte pour l'acceptation de soi est soulignée.

Même si l'étude porte sur un petit échantillon, ces résultats, obtenus par la libre expression du patient, confirment des données connues. Cette méthode "Lettre à ma maladie" a un double intérêt : aider les dermatologues à comprendre les préoccupations des patients et aider les patients à reprendre le contrôle de leurs émotions et à développer des capacités d'adaptation [31].

Le fardeau de l'acné impacte grandement les adolescents, qui passent beaucoup de temps sur internet à la recherche d'informations sur les causes et les traitements de l'acné. Cela les rend plus vulnérables aux *fake news* et à la désinformation. Les traitements conventionnels (antibiotiques et isotrétinoïne) sont lourdement critiqués dans de nombreux posts et les patients se tournent vers des traitements alternatifs coûteux et parfois tout à fait saugrenus : dentifrice, jus de citron, ail, régime végétarien ou compléments nutritionnels type diindolylmethane (DIM, molécule naturelle qui se trouve au cœur des crucifères, brocolis et autres choux-fleurs ayant pour but de détoxifier le foie et d'améliorer l'équilibre hormonal entre androgènes, œstrogènes et progestérone). Le dermatologue doit avoir connaissance des informations véhiculées *on line*. Un temps d'écoute et d'explications est indispensable pour combattre ces idées reçues et permettre une meilleure adhésion aux traitements médicaux prescrits [32].

■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques sont : restaurer l'intégrité de la barrière cutanée, rééquilibrer le microbiome cutané, réguler la sécrétion de sébum, tout en limitant les risques d'induction de résistance bactérienne. L'arrivée de nouvelles molécules permettra d'envisager des prises en charge personnalisées, adaptées à chaque patient.

D'autres futures perspectives (bactériophages, peptides antimicrobiens, probiotiques) permettront de cibler spécifiquement les axes pathogéniques de l'acné [33].

BIBLIOGRAPHIE

1. COENYE T, SPITTAELS KJ, ACHERMANN Y. The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacterium acnes*. *Biofilm*, 2021;4:100063.
2. CHUDZIK A, MIGDAL P, PASCIAK M. Different cutibacterium acnes phenotypes release distinct extracellular vesicles. *Int J Mol Sci*, 2002;23:5797.
3. MARSON J, BHATIA N, GRABER E *et al*. The role of epidermal barrier dysfunction and cutaneous microbiome dysbiosis in the pathogenesis and management of acne vulgaris and rosacea. *J Drugs Dermatol*, 2022;21:SF3502915-SF35029114.
4. CAVALLO I, SIVORI F, TRUGLIO M *et al*. Skin dysbiosis and cutibacterium acnes biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep*, 2022;12:21104.
5. CALLEJON S, GIRAUD F, LARUE F *et al*. Respect of Skin Microbiome with Different Types of Leave-on Skincare Products, an Ecobiological Approach. Preprints.org, 2020:2020050500.
6. CONFORTI C, AGOZZINO M, EMENDATO G *et al*. Acne and diet: a review. *Int J Dermatol*, 2022;61:930-934.
7. WANG Y, ZHU M, WU S *et al*. Acne comorbidities. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022;15:2415-2420.
8. WOO YR, KIM HS. Truncal acne: an overview. *J Clin Med*, 2022;11:3660.
9. AUFFRET N, NGUYEN JM, LECCIA MT *et al*. TRASS: a global approach to assess the severity of truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:897-904.
10. MENDES-BASTOS P, LADIZINSKI B, GUTTMAN-YASSKY E *et al*. Characterisation of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a post-hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:784-791.
11. CHEN W, ITO T, LIN SH *et al*. Does SAPHO syndrome exist in dermatology? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1501-1506.
12. BRANISTEANU DE, TOADER MP, PORUMB EA *et al*. Adult female acne: clinical and therapeutic particularities (review). *Exp Ther Med*, 2022;23:151.
13. CAMINA E, DRENO B, LUCKY A *et al*. Female adult acne and androgen excess: a report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS Committee. *J Endoc Soc*, 2022;6:bvac003.
14. NAIK PP. Trifarotene: a novel therapeutic option for acne. *Dermatol Res Pract*, 2022;2022:1504303.
15. DEL ROSSO JQ, MARCHESE JOHNSON S, SCLESINGER T *et al*. A randomized, controlled trial of trifarotene plus doxycycline for severe acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2022;15:E53-E59.
16. BURMA NE, WOO TE, PARSONS L. Topical clascoterone for acne vulgaris. *Skin Therapy Lett*, 2022;27:1-3.
17. SEARLE T, ALI FR, AL-NAIMI F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatol Treat*, 2022;33:722-732.
18. BAGATIN E, FREITAS THP, RIVITTI-MACHADO MC *et al*. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*, 2019;94:62-75.
19. ABDEL-WAHAB HM, ALI AK, RAGAIE MH. Calcipotriol: a novel tool in treatment of acne vulgaris. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15690.
20. CHAROENWATTANAYOTHIN A, SAIWICHAI T, CHAICHALOTORNKUL S. Adjunctive treatment for acne vulgaris by tranexamic acid. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:4515-4522.
21. PEYRAVIAN N, DEO S, DAUNERT S *et al*. The anti-inflammatory effects of cannabidiol (CBD) on acne. *J Inflammation Research*, 2022;15:2795-2801.
22. PLANTE J, ROBINSON I, ELSTON D. The need for potassium monitoring in women on spironolactone for dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1097-1099.
23. BOMMAREDDY K, HAMADE H, LOPEZ-OLIVO MA *et al*. Association of spironolactone use with risk of cancer: a systemic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:275-282.
24. PALJARVI T, MCPHERSON TESS, LUCIANO S *et al*. Isotretinoin and adverse neuropsychiatric outcomes: retrospective cohort study using routine data. *Br J Dermatol*, 2022;187:64-72.
25. LOPEZ CG, KWAK R, MCCORMACK L *et al*. Impact of isotretinoin on inflammatory bowel disease flare in patients with pre-existing inflammatory bowel disease diagnosis: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1399-1400.
26. AL MUQARRAB FA, ALMOHSEN A. Low dose oral isotretinoin for the treatment of adult patients with mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2022;35:e153111.
27. MUNJAL A. Correlations between hormonal IUDs and androgenic skin conditions: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1112-1114.
28. HAGHIGHI NF, DASTGHEIB L, SAKI N *et al*. Montelukast as an effective adjuvant in the treatment of moderate acne vulgaris. *Dermatol Ther*, 2022:e15770.
29. SÁNCHEZ-VELÁZQUEZ A, FALKENHAIN-LÓPEZ D, ARROYO-ANDRÉS J *et al*. Apremilast: a novel adjuvant treatment for refractory isotretinoin-induced acne fulminans. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15637.
30. JENNINGS T, McLARNEY M, RENZI M *et al*. Acne scarring-pathophysiology, diagnosis, prevention and education - Part 1. *J Am Acad Dermatol*, 2022 Jul 2:S0190-9622(22)00677-6.
31. TAN J, CHAVDA R, LECLERC M *et al*. Projective Personification Approach to the Experience of People With Acne and Acne Scarring-Expressing the Unspoken. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1005-1012.
32. O'CONNOR C, O'GRADY C, MURPHY M. Spotting fake news: a qualitative review of misinformation and conspiracy theories in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:1707-1711.
33. AUFFRET N, CLAUDEL JP, LECCIA MT *et al*. Novel and emerging treatment options for acne vulgaris. *Eur J Dermatol*, 2022;32:451-458.

L'auteur a déclaré faire partie du GEA (Groupe Expert Acné du laboratoire Galderma).