

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné correspond à la 8^e pathologie la plus fréquente dans le monde. Elle peut survenir à tout âge. Quelle que soit la sévérité, elle affecte l'apparence physique et peut donc avoir un retentissement psychologique important. Sa physiopathogénie fait intervenir de nombreux acteurs et est de mieux en mieux comprise. Ceci permet d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques avec de nouvelles molécules, des combinaisons ou des réutilisations de traitements connus.

Nouveautés en physiopathogénie

Traditionnellement, on considère qu'il y a quatre principaux facteurs étiopathogéniques impliqués dans le développement de l'acné :

- la sébogénèse sous dépendance des androgènes ;
- l'hyperkératinisation folliculaire anormale ;
- la colonisation bactérienne avec notamment la présence de *C. acnes* ;
- les phénomènes inflammatoires impliquant l'immunité innée et adaptative.

Des avancées récentes ont permis de préciser la contribution de différents facteurs dans la pathogénie de l'acné, notamment la stimulation hormonale, la production de sébum, le microbiome cutané et l'immunité.

1. Hormones et récepteurs de la glande sébacée

Les androgènes influencent la survenue de l'acné en stimulant la prolifération des sébocytes mais il a été observé, à la surface des glandes sébacées, des récepteurs à d'autres hormones, telles que l'IGF1, à la substance P et CRH.

Le rôle de l'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) est très étudié dans l'acné. Elle est produite par le foie. Son taux est augmenté pendant la puberté, en fonction de facteurs hormonaux et de l'alimentation. Les régimes avec des aliments ayant un index glycémique élevé, des produits laitiers ou de la protéine *whey* (lactosérum utilisé par les sportifs) stimulent l'IGF1 et déclenchent ou aggravent l'acné, alors qu'une alimentation avec des aliments ayant un index glycémique bas et riche en oméga 3 régule à la baisse l'IGF1.

Par ailleurs, la substance P est un neuropeptide sécrété lors de stress. Il a été montré que, lors de poussées d'acné, elle était surexprimée dans les cellules nerveuses autour des glandes sébacées.

La CRH (*corticotropin-releasing-hormone*) hormone de l'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien, est également surexprimée dans la peau acnéique et elle capable de stimuler la synthèse des lipides par les sébocytes.

Ces hormones jouent donc un rôle sur l'activité des sébocytes et sur la sécrétion

de sébum. Tout ceci expliquerait les liens observés entre stress et poussée d'acné et alimentation et acné [1, 2].

2. Dysséborrhée

Dans l'acné, il y a à la fois une augmentation de la production de sébum et une altération de la composition du sébum avec augmentation du ratio acides gras monoinsaturés/acides gras saturés, et la présence importante de squalène (lipide spécifique du sébum).

Il est observé également une diminution des taux de vitamine E dans le sébum, ce qui diminue les capacités anti-oxydantes.

Ces modifications de composition du sébum ont un effet pro-inflammatoire, altèrent la fonction barrière cutanée et induisent également des modifications de la kératinisation. Cela participe donc aussi à la formation du comédon [1].

3. Microbiome cutané

C'est l'ensemble des micro-organismes présents à la surface de la peau : bactéries, virus, champignons, archées. On peut le diviser en microbiote résident (commensal : *Staphylocoque épidermidis*, Corynébactéries, *C. acnes*) et transitoire (pathogène : BGN provenant du tube digestif, *Staphylocoque aureus*). Chaque individu a son propre microbiome. Il existe des variations du microbiome en fonction des zones du corps, en lien avec les variations de pH et d'humidité. La diversité est essentielle à l'homéostasie cutanée et les pathologies cutanées (psoriasis, dermatite atopique, acné) sont en lien avec une perte de cette diversité.

Dans la peau saine, *C. acnes* joue un rôle important dans l'équilibre du micro-

I L'Année thérapeutique

biome cutané car il prévient la colonisation par les pathogènes en maintenant un pH acide.

Dans l'acné, il a été observé une perte de diversité entre les phylotypes de *C. acnes* avec prédominance du phylotype IA1. Cette dysbiose entraîne une stimulation de l'immunité innée et des phénomènes inflammatoires [3].

Les interactions entre *C. acnes* et *S. epidermidis* jouent également un rôle dans l'acné. *Staphylocoque épidermidis* inhibe l'inflammation induite par *C. acnes* et la prolifération de *C. acnes*. Ces deux bactéries s'équilibrent donc l'une l'autre et cohabitent dans les lésions d'acné [4].

Par ailleurs, *C. acnes* a la capacité de s'organiser en biofilm mais ceci est variable en fonction des phylotypes et serait plus importante pour les phylotype IA1 et II [3]. Ce biofilm est caractérisé par une colle exopolysaccharidique, qui participe à l'adhérence des cornéocytes entre eux et donc à la formation du comédon. Il favorise l'adhérence à une surface et donc l'augmentation de la virulence de *C. acnes*. Ce biofilm le protège de l'environnement extérieur, ce qui explique la résistance et/ou la baisse de sensibilité aux antibiotiques.

Enfin, certains traitements anti acnéiques peuvent altérer le microbiome cutané et cela concerne également les molécules qui n'ont pas de propriétés antibiotiques [5].

4. Voie Th17

Il a été montré que l'acné est une dermatose inflammatoire qui induit une réponse inflammatoire Th17 médiée. Alors que la voie Th17 est impliquée dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes extracellulaires, une surproduction d'IL17 et l'activation de cellules Th17 sont considérées comme à la base du développement de l'acné. *C. acnes* phylotype IA1 joue un rôle clé

car il induit la différenciation des lymphocytes CD4+ en lymphocytes Th17, à l'origine de la libération de cytokine IL17.

Cette inflammation Th17 dans l'acné ne doit pas être dissociée du micro-environnement local (perte de diversité des phylotypes de *C. acnes*) et de la dysséborrhée. Ceci n'est donc pas comparable avec le psoriasis, impliquant pourtant aussi la voie Th17 [6].

La pathogénie de l'acné est donc très complexe et fait intervenir plusieurs facteurs intriqués et influencés par des facteurs hormonaux et génétiques. La dysbiose avec sélection de souches virulentes de *C. acnes* est le facteur central, entraînant une stimulation de l'immunité innée, puis adaptative et une inflammation chronique.

■ Nouveautés en clinique

1. Acné pédiatrique

Cette année, Schachner *et al.* publient un article original sur les différentes présentations cliniques de l'acné chez l'enfant, en fonction de l'âge, de la sévérité et du statut pubertaire. Il existe en effet des différences par rapport à l'adulte, selon le stade de maturité cutanée et concernant la sécurité et l'efficacité de certains traitements en fonction de l'âge.

Un algorithme très clair est proposé, insistant sur l'éducation des patients et l'information sur l'importance des soins d'hygiène et de la photoprotection [7].

2. Acné du tronc

L'acné du tronc est une localisation souvent sous-diagnostiquée (*fig. 1*).

Cette année, une étude française s'est intéressée à l'impact de l'acné du tronc sur la perception de soi et sur la qualité de vie des adolescents et jeunes adultes. 1 001 jeunes étaient inclus dans l'étude. Il s'agissait de jeunes se connectant sur



Fig. 1 : Acné du tronc.

Fil santé Jeune (service de renseignement et de prévention destiné aux jeunes de 12 à 25 ans), et acceptant de remplir un questionnaire. L'âge moyen était de 18,6 ans, 75 % était des filles. 80 % avaient des antécédents (ATCD) familiaux d'acné et 90 % avaient eu de l'acné sur le visage.

Les résultats montrent que 2/3 pensaient constamment à leur acné (et cela ne concernait pas uniquement les jeunes avec une acné sévère). 2/3 rapportaient un impact sur leur vie quotidienne. 44,7 % des répondants (le plus souvent > 18 ans) avaient demandé des informations à un professionnel de santé et 28,1 % avaient cherché sur internet (le plus souvent < 18 ans). Ce qui montre bien l'importance d'informer sur la nécessité de prise en charge de l'acné du tronc et sur l'intérêt de consulter un professionnel de santé pour un traitement adapté [8].

En 2022, le GEA a proposé un score permettant d'évaluer la sévérité de l'acné du tronc [9]. Cette grille, appelée TRASS, permet ainsi de ne pas limiter la sévérité de l'acné du tronc au seul décompte des lésions puisqu'elle tient compte également d'autres facteurs de sévérité de l'acné, tels que les ATCD familiaux, la

I L'Année thérapeutique

Sévérité	Score TRASS 0 (érythème, pigmentation résiduelle)	Score TRASS 1-4 (minime)	Score TRASS 5-9 (modéré)	Score TRASS 10-19 (sévère à très sévère)
1 ^{re} intention	Pas de recommandations de traitement spécifique. Si besoin : rétinoïdes topiques ou acide azélaïque	Rétinoïdes topiques Péroxyde de benzoyle Acide azélaïque	Trifarotène Combinaison fixe topique Clascotérone ^a ± zinc ± cyclines orales	Cyclines orales + trifarotène ou combinaison fixe topique ou clascotérone ^a Isotretinoïne orale
2 ^e intention	Aucune	Trifarotène Combinaison fixe topique Clascotérone ^a	Cyclines orales + trifarotène ou combinaison fixe topique ou clascotérone ^a Pour les femmes (optionnel) : anti-androgènes ^b oraux Sprironolactone ^c	Pour les femmes (optionnel) : anti- androgènes oraux Sprironolactone ^c En cas d'échec du traitement : thérapie photodynamique ^b
Traitement de maintenance	Aucun	Rétinoïdes topiques ou combinaison fixe topique		-
Contraception féminine	Pas de recommandations spécifiques			Pilules contraceptives orales de 3 ^e et 4 ^e générations
Recommandations de traitements adjuvants	Utiliser un nettoyant doux (pH5) et une crème hydratante non comédogène. Pour éviter l'hyperpigmentation et les cicatrices hypertrophiques, appliquer une crème solaire anti UVA/UVB 30+ en cas d'exposition aux UV.			
a. Dans les pays où il est disponible b. Acétate cyprotérone, progestérone et étonogestrel exceptés. c. Hors étiquetage, combinaison fixe topique : adapalène + peroxyde benzoyl				

Tableau I : Algorithme thérapeutique dans la prise en charge de l'acné du tronc.

durée de l'acné, un traitement antérieur par isotrétinoïne et aussi du retentissement sur la qualité de vie. Cette année, en se basant sur l'échelle TRASS, le GEA a proposé un algorithme thérapeutique, ayant pour objectif de hiérarchiser les traitements et d'aider le clinicien dans sa prise en charge d'une acné du tronc [10] (**tableau I**).

3. Acné fulminans (AF)

L'AF est une forme rare et sévère d'acné inflammatoire, survenant de façon aiguë. Elle est caractérisée par des nodules hémorragiques et des ulcérations nécrotiques avec ou sans signes systémiques. Le retentissement sur la qualité de vie et le risque cicatriciel sont très importants.

Une revue de la littérature (91 articles décrivant 212 cas d'AF) a été publiée cette année ayant pour but de décrire les caractéristiques cliniques et démographiques de l'AF. L'objectif secondaire

étant de déterminer si le retentissement sur la qualité de vie pouvait être impacté par le site ou l'étendue des lésions. Dans cette revue, 91 % des patients étaient de sexe masculin, l'âge moyen était de 16,6 ans. Des ATCD familiaux d'acné étaient retrouvés dans 55 % des cas. Un facteur déclenchant était retrouvé dans moins de 1 patient sur deux (45 %), le plus souvent médicamenteux (96 % et pour 65 %, il s'agissait de l'isotrétinoïne). L'impact sur la qualité de vie n'était rapporté que chez deux patients, ce qui ne permettait aucune conclusion et montre que cela est largement sous-évalué [11].

Une étude multicentrique rétrospective sur 49 patients, d'âge moyen 16,4 ans avait pour objectif de rechercher s'il existait une différence entre AF induite par isotrétinoïne (28 patients) et AF non induite par isotrétinoïne (21 patients).

Le délai moyen de survenue de l'AF sous isotrétinoïne était de 45 jours. Les

auteurs ne retrouvaient aucune différence entre les deux groupes concernant l'âge de survenue, la durée de l'acné, les ATCD familiaux d'acné, la distribution des lésions et l'existence de signes systémiques. Les auteurs concluent que l'AF induite par isotrétinoïne ne doit pas être considérée comme une entité clinique distincte. Aucun biomarqueur ne permet de prédire une AF [12].

4. Acné de la femme adulte (AFA)

L'AFA est bien connue et définie comme une acné survenant chez une femme de plus de 25 ans (**fig. 2**). Le plus souvent le bilan hormonal est normal. Elle est considérée comme une pathologie hormonale périphérique liée à une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes sur les kératinocytes et les sébocytes. Cette année, une étude indienne sur 60 AFA, recherchait l'existence d'anomalies biologiques et hormonales. L'âge moyen des patientes était de 29,45 ± 4,18 ans.



Fig. 2 : Acné femme adulte.

La durée moyenne d'évolution de l'acné était de $4,39 \pm 4,6$ ans. Pour 53 % des patientes, il s'agissait d'acné persistante depuis l'adolescence. L'évaluation clinique était basée sur un score de sévérité de l'acné, la recherche d'une alopécie et d'un hirsutisme. Le bilan biologique et hormonal comprenait : testotérone totale, LH, FSH, TSH, prolactine, profil lipidique, insuline, glycémie à jeun.

Aucune association n'était observée entre sévérité de l'acné et les paramètres biochimiques ou hormonaux. Il n'était pas non plus observé d'association entre sévérité de l'acné et BMI. En revanche, une anomalie du bilan lipidique était retrouvée chez 91,6 % des patientes (20 % avaient une augmentation des TG, 50 % une augmentation du LDL, 38,3 % du CT). Ce chiffre paraît plus élevé que dans d'autres études et pourrait être expliqué par des facteurs ethnique, génétique ou alimentaire. Cependant, il soulève l'importance de contrôler régulièrement le profil lipidique en cas d'AFA, d'autant plus que les patientes prennent une contraception œstroprogestative [13].

5. Dysmorphophobie et acné

La dysmorphophobie, ou trouble dysmorphique corporel (TDC) (*BDD, Body dysmorphia disorder*) est un trouble mental caractérisé par une idée obsessive qu'une partie de son corps, voire son corps au complet, est remplie de défauts. Il est fréquemment retrouvé chez les patients en dermatologie, par-

ticulièrement à l'adolescence. Le ou la patient(e) utilise des moyens extrêmes pour observer, cacher, essayer d'améliorer ces défauts (toilette excessive, vérification dans le miroir, excoriations). Le DSM-5 classe le TDC dans le spectre obsessionnel compulsif.

Cette année, une étude sur 105 patients acnéiques évaluait la fréquence des troubles dysmorphiques et l'impact sur l'estime de soi. L'âge moyen des patients inclus était de 19,6 ans (13-24 ans), avec 70 % de femmes. L'acné était localisée sur le visage (96,2 %), sur la poitrine (36,2 %) et sur le dos (48,6 %). La moitié des patients était traitée ou avait été traitée par isotrétinoïne.

Sur les 105 patients, 13 présentaient une acné minime et répondaient aux critères de TDC (12,4 %). Cette proportion n'est pas négligeable. Le profil est stéréotypé : des femmes, d'âge moyen 20,6 ans. Le caractère chronique de l'acné est l'un des paramètres à prendre en compte car la durée moyenne de l'acné était de 6,4 ans [14].

Par ailleurs, l'article de Olivia Hugues "Est-ce vraiment juste de l'acné ?" rappelle que l'acné survient à l'adolescence, période de changements et de vulnérabilité aux jugements négatifs. À l'ère des réseaux sociaux et de la beauté idéalisée, avoir une peau visiblement différente expose à une baisse de l'estime de soi, une altération de l'image corporelle et un sentiment d'échec. La répétition de ces pensées négatives peut aboutir à des stratégies d'adaptation, voire des abus de substances. Certaines approches cognitivo-comportementales ou de relaxation peuvent être intéressantes à proposer en complément de nos traitements anti-acnéiques [15]. Ceci souligne l'importance de questionner nos patients sur le fardeau de l'acné.

6. Cicatrices : facteurs de risque et impact

Les cicatrices d'acné constituent la complication la plus redoutée par les patients



Fig. 3 : Cicatrices.



Fig. 4 : Acné sévère nodulokystique.

car elles affectent l'apparence physique et persistent bien au-delà des lésions actives d'acné (**fig. 3**). Elles peuvent donc avoir des conséquences psychologiques importantes et prolongées.

Une méta-analyse sur 37 études regroupant 24 649 patients retrouvait une prévalence de 47 % de cicatrices d'acné et identifiait trois principaux facteurs de risque : sexe masculin, ATCD familiaux d'acné et de cicatrices d'acné et sévérité de l'acné (**fig. 4**) [16].

Il est reconnu également que le délai de mise en route d'un traitement efficace de l'acné est corrélé au risque de cicatrices.

L'étude de Jerry Tan sur plus de 700 patientes présentant des cicatrices atrophiques d'acné, sans lésions actives d'acné, montre bien le retentissement sur la vie personnelle et sur l'estime de

I L'Année thérapeutique

soi. Les patients présentant des cicatrices d'acné limitent certaines activités et se sentent plus tristes, plus inquiets, plus agacés, plus embarrassés et moins attirants [17].

Une prise en charge précoce et adaptée de l'acné est importante afin de limiter au maximum le risque cicatriciel.

■ Nouveautés en thérapeutique

1. Traitements locaux

À côté des molécules classiquement utilisées dans l'acné, comme le PBO et les rétinoïdes topiques, des thérapeutiques plus récentes pourraient avoir des avantages.

>>> Acide azélaïque

L'acide azélaïque (AZA) a des mécanismes d'action multiples le rendant très intéressant dans l'acné et notamment l'AFA. Il est kératolytique, anti-inflammatoire et antimicrobien. Il cible et inhibe l'activité de TLR2, responsable de l'inflammation. Il a également une action d'inhibition de la tyrosinase. Ce mécanisme est sélectif et il agit uniquement sur l'hyperpigmentation, sans conduire à une hypochromie. Cette année, un article très intéressant de Alison Layton et Marco Alexandre Dias da Rocha rapporte leur expérience clinique en présentant les cas de six patientes AFA. L'AZA était proposé en traitement d'attaque : seul, associé à une contraception œstroprogestative (COP) ou à spironolactone + COP ; mais aussi en traitement de maintenance. Il prolonge l'intervalle sans récurrence et est bien toléré. Il est particulièrement intéressant en cas d'hyperpigmentation post-inflammatoire [18].

>>> Trifarotène

Le trifarotène, un rétinoïde de 4^e génération qui cible sélectivement les récepteurs RAR γ , est efficace sur l'acné du visage et du tronc. Une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle,

contre véhicule, en hémi-visage s'intéressait à l'effet du trifarotène (une application par jour pendant 24 semaines) pour prévenir et améliorer les cicatrices d'acné. 121 patients (17-34 ans, 88 % de femmes) inclus présentaient une acné modérée à sévère (> 20 lésions inflammatoires et > 10 cicatrices atrophiques). Des produits cosmétiques étaient systématiquement proposés en association. Le critère d'évaluation principal était la réduction du nombre de cicatrices atrophiques. Ceci était observé dès la semaine 2 du côté traité par trifarotène. La différence était nettement significative à S24 ($p < 0,001$) [19].

Une étude transcriptomique et de l'expression des gènes a montré que la trifarotène module les gènes impliqués dans la migration cellulaire, l'inflammation, la réorganisation de la matrice extracellulaire et inhibe les macrophages profibrosants. Ceci pourrait expliquer l'amélioration de la texture de la peau sous trifarotène, en préservant l'élastine et le collagène [20].

>>> Clascotérone

La clascotérone (cortexolone 17a-propionate) est un nouvel anti-androgène topique, approuvé par la FDA en août 2020 pour les patients de plus de 12 ans, disponible aux États-Unis. Cette molécule se lie aux récepteurs aux androgènes avec une haute affinité en compétition avec la dihydrotestostérone endogène. Des études *in vitro* montre 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 diminue la production de cytokines pro-inflammatoires. Les estérases présentes dans la peau hydrolysent la clascotérone en forme inactive. Il n'y a donc pas d'effet systémique et ce traitement peut donc être utilisé chez les patients femmes et hommes.

Deux études de phase III randomisées, contre véhicule, ont testé la crème à 1 % de clascotérone appliquée 2 x/j 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. Son utilisation au long cours et même sur le tronc serait possible.

Ce traitement apparaît prometteur mais il n'est actuellement pas disponible en France [21].

>>> Association triple clindamycine 1,2 %, PBO 3,1 % et adapalène 0,15 %

Deux études randomisées, en double aveugle, sur 363 patients au total ($n = 183$ et $n = 180$) ayant une acné modérée à sévère, ont testé l'association fixe triple appliquée 1x/j jour pendant 12 semaines vs placebo. Les résultats montrent une amélioration dans 49,6 % et 50,5 % (vs 24,9 % et 20,5 % dans le bras placebo). La tolérance était bonne avec environ 1 % de rougeurs, douleurs, sécheresse, irritation et desquamation rapportées sur les zones d'application.

Cette association est le premier traitement topique sous forme de combinaison triple à dose fixe, dans le traitement de l'acné chez les patients de plus de 12 ans. Il est approuvé par la FDA mais il n'est pas encore disponible en France [22].

>>> Place des cosmétiques

L'inflammation joue un rôle important dans le développement et l'exacerbation de l'acné. La peau acnéique est déficiente en céramides et il existe une augmentation de la perte insensible en eau. Ainsi, un nettoyant abrasif ou un topique contenant de l'alcool peuvent fragiliser encore plus la barrière cutanée et favoriser la dysbiose et l'activation de l'immunité innée [23]. Le rôle principal des cosmétiques est la protection de la barrière cutanée contre les altérations induites par les traitements. Ils permettent de prévenir et réduire l'irritation cutanée, en lien avec l'acné et les

traitements. Donc de mieux supporter le traitement et d'améliorer sa compliance. Les cosmétiques permettent ainsi d'optimiser les résultats thérapeutiques. Il est important, lors des consultations, de rédiger un protocole de soins et de lister précisément les produits d'hygiène adaptés au patient (gel moussant doux, crème hydratante non comédogène, photoprotection indice 50) [24]. Enfin, les cosmétiques jouent un rôle important en maintenance pour prévenir les récurrences.

2. Antibiotiques : sont-ils encore justifiés et pertinents ?

Jusqu'à présent, les cyclines et, dans une moindre mesure, les macrolides, continuent d'être des piliers du traitement de l'acné. Leur efficacité est attribuée à leur action anti-inflammatoire plutôt qu'antimicrobienne.

Néanmoins, le phénomène de résistance microbienne est réel dans l'acné. 50 % des souches de *C. acnes* sont résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine et plus de 20 % des *C. acnes* sont résistants aux tétracyclines.

Est-ce justifié de prescrire des antibiotiques de façon répétée dans une pathologie qui n'est pas infectieuse à l'heure des résistances bactériennes ? C'est la question posée par Monteiro et Fernandes. Les auteurs rappellent qu'il a été observé que les patients traités par antibiotiques pour l'acné avaient une incidence plus élevée de pathologies du tractus respiratoire, en lien avec l'altération de la flore. Par ailleurs, il a été montré que *C. acnes* peut causer des infections chroniques sur matériel prothétique. Enfin, les *C. acnes* résistants peuvent se transmettre à des contacts naïfs de traitement, comme les personnes âgées ou les immunodéprimés. Les auteurs proposent donc que la prescription des antibiotiques *per os* soit limitée aux exacerbations aiguës d'acné, et stoppée une fois le contrôle obtenu, puis substituée par des traitements non antibiotiques [25].

3. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne agit sur tous les axes pathogéniques de l'acné et est le seul traitement ayant le potentiel de modifier l'évolution à long terme de l'acné. Ce traitement peut être source d'inquiétudes pour les patients et il est important d'informer sur les possibles effets secondaires.

>>> Effets secondaires oculaires

L'isotrétinoïne inhibe la production de sébum et diminue aussi le fonctionnement des glandes de meibomius. Ces glandes sont localisées dans l'épiderme des paupières et sécrètent du meibum, corps gras principalement composé de triglycérides, permettant d'hydrater et de lubrifier la cornée.

Une méta-analyse portant sur 53 études originales et 41 cas cliniques ou petites séries recensait les effets secondaires oculaires observés sous isotrétinoïne. La sécheresse oculaire était l'effet le plus fréquemment rapporté : 27 %, associée parfois à une sensibilité oculaire.

Moins fréquemment, des modifications de la vision étaient rapportées : 3 % de vision floue ou baisse de vision nocturne.

Il était noté des anomalies de paupières (10 % : blépharites, blépharo-conjonctivites et chalazions), des infections oculaires (10 %), et des altérations de la cornée.

Ces effets sont dose-dépendants. Il est important que le médecin éduque les patients, conseille de stopper le port de lentilles de contact, pose des questions sur la vision. Des collyres lubrifiants doivent être notés sur l'ordonnance. En cas d'anomalies oculaires préexistantes, un suivi clinique ophtalmologique est conseillé [26].

>>> Effets secondaires psychiatriques

Cette année, une large étude de cohorte rétrospective évaluait et comparait le risque de pathologies psychiatriques

chez des patients acnéiques traités par isotrétinoïne (n = 75 708) et antibiotiques oraux (n = 75 708).

Par rapport aux patients sous antibiotiques, les patients traités par isotrétinoïne avaient un risque inférieur de dépression mais un risque identique de syndrome dépressif majeur. Le risque de tentative de suicide était comparable dans les deux groupes mais avec un risque plus élevé d'idées suicidaires dans le groupe isotrétinoïne. En revanche, les patients sous isotrétinoïne avaient un risque plus faible de stress post-traumatique, anxiété, troubles bipolaires, schizophrénie, troubles de l'adaptation.

Ces résultats corroborent d'autres méta-analyses et montrent que le risque de dépression n'est pas plus élevé chez les patients sous isotrétinoïne. Il est cependant nécessaire de rester vigilant car, dans cette étude, le risque d'idées suicidaires apparaît plus important sous isotrétinoïne [27].

>>> Risque d'aggravation sous isotrétinoïne

Acné et hidradénite suppurée (HS) peuvent être associées chez un même patient. L'acné dans une forme conglobata (acné inflammatoire avec abcès, comédons polyporeux, sinus et brides) et l'HS folliculaire sont proches cliniquement par le type des lésions et leurs localisations. Classiquement, l'isotrétinoïne n'est pas efficace dans l'HS et peut même l'aggraver. Cette année, une étude belge rétrospective avait pour objectif d'évaluer l'utilité de l'isotrétinoïne chez les patients présentant une acné et une HS et de rechercher les facteurs de risque d'aggravation. 508 patients atteints d'HS étaient inclus. Parmi eux, 158 avaient des ATCD d'acné sévère et 82 avaient reçu de l'isotrétinoïne. 12,2 % (dix patients) rapportaient une aggravation de leur acné. 90 % étaient des hommes et 80 % présentaient une HS phénotype conglobata. 20 % ne rapportaient aucun effet de l'isotrétinoïne et 40 % rapportaient une efficacité de l'isotrétinoïne sur leur acné.

I L'Année thérapeutique

Il est donc important d'être prudent en cas d'association acné conglobata et HS, d'autant plus chez un homme en surpoids car il peut exister un risque d'aggravation avec l'isotrétinoïne [28].

>>> Inertie thérapeutique

L'inertie thérapeutique est définie comme un échec d'initiation ou d'intensification d'un traitement alors que les recommandations l'indiquent. Cette année, le groupe de recherche de la Société française de dermatologie pédiatrique et l'Association française de pédiatrie ambulatoire ont réalisé une étude ayant pour objectif de déterminer les facteurs pouvant expliquer l'inertie thérapeutique pour initier un traitement par isotrétinoïne chez un adolescent présentant une acné modérée à très sévère parmi les dermatologues, les pédiatres et les médecins généralistes. 768 médecins (âge moyen : 51 ans, 78 % de femmes) ont répondu au questionnaire mis en place en ligne : 528 dermatologues, 178 pédiatres, 61 médecins généralistes.

Les résultats montrent que 99 % des dermatologues sont à l'aise avec la prescription d'isotrétinoïne, contre 8 % des pédiatres et 15 % des médecins généralistes.

Les trois principaux facteurs d'inertie retrouvés sont : le risque de troubles psychiatriques (exprimé par le patient et ses parents), le suivi rapproché mensuel, le manque de formation des pédiatres et médecins généralistes.

Les moyens de limiter cette inertie thérapeutique pourraient être des formations médicales régulières, des recommandations simplifiées, un accès à nouveau à la primo-prescription par les médecins généralistes et les pédiatres [29].

4. Spironolactone

La spironolactone est utilisée, hors AMM, pour le traitement de l'acné depuis les années 1980, en lien avec

son action anti-androgène. Beaucoup d'études ont été publiées mais il s'agissait le plus souvent d'études ouvertes, rétrospectives. Deux essais ont été publiés ayant pour but de valider l'intérêt de la spironolactone.

La première étude est l'étude SAFA (*Spironolactone for Adult Female Acné*) : multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, incluant des femmes de plus de 18 ans ayant une acné faciale évoluant depuis plus de 6 mois. Les patientes recevaient soit la spironolactone 50 mg/jour puis 100 mg/jour pendant 24 semaines, soit le placebo. Elles étaient autorisées à poursuivre leur traitement anti-acnéique topique pendant la durée de l'étude. Les traitements étaient stoppés à S24 dans le protocole mais pouvaient être poursuivis en ouvert jusqu'à S52.

Le critère d'évaluation principal était le score de qualité de vie spécifique de l'acné : acné QOL à S12 (plus le score est élevé, plus il y a une amélioration de la qualité de vie). Les critères d'évaluation secondaires étaient acné QOL à S24, PGA et IGA.

410 patientes étaient incluses et 342 étaient incluses dans l'analyse primaire (166 dans le bras contrôle et 176 dans le bras spironolactone).

Le score acné QOL à T0 était à 13,2 dans le bras spironolactone et 12,9 dans le bras placebo. À S12, il était de 19,2 dans le bras spironolactone et 17,8 dans le bras placebo. La différence était faible (1,27) mais notable.

La différence était significativement plus marquée à S24 (différence de 3,45).

La tolérance était bonne. Les principaux effets secondaires rapportés étaient des céphalées (20 % vs 12 % $p = 0,02$) et des vertiges.

Il s'agit du 1^{er} essai randomisé comparant la spironolactone 100 mg/j au

placebo. Il confirme une efficacité sur la qualité de vie objectivée à S12 et surtout à S24, avec une très bonne tolérance [30].

À noter que la prescription de spironolactone était faite, dans cette étude, sans restriction en lien avec la contraception. Il était uniquement formulé un conseil de contraception associée. Sept grossesses étaient notées au cours de l'étude.

Les résultats de l'étude française FASCE, comparant spironolactone 150 mg/jour pendant 6 mois et doxycycline 100 mg/j pendant 3 mois (puis relais avec un placebo) ont été présentés en congrès. Cela confirme l'intérêt de la spironolactone comme alternative aux antibiotiques dans l'acné de la femme adulte [31].

5. Biothérapie

>>> Les anti-TNF α

La prise en charge des acnés sévères repose sur l'isotrétinoïne mais certains patients peuvent ne pas tolérer ou ne pas répondre.

Il a été observé dans l'acné une augmentation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , L'IL17 ou l'IL β .

Les anti-TNF α ont donc été proposés en 2^e ligne de traitement dans l'acné fulminans et l'acné sévère, réfractaires aux traitements conventionnels, et l'acné corticodépendant. La prescription est hors AMM.

Cette année, une étude rétrospective rapportait l'utilisation d'anti-TNF α chez six patients (âge moyen : 15 ans) ayant présenté une AF induite par isotrétinoïne, traités par corticothérapie orale pendant une durée moyenne de 20 mois et en échec des traitements conventionnels. Cependant, les limites de l'étude sont les protocoles de traitement très variés (infliximab pour cinq patients 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 4 semaines et adalimumab 40 mg

toutes les 2 semaines pour un patient) et l'échantillon très petit [32].

Une méta analyse sur 53 articles (64 patients au total, âge moyen 28,7 ans, 8,8 % de femmes), montre l'intérêt de l'utilisation des anti-TNF α pour traiter les cas d'acné récalcitrante. 47 patients ayant déjà reçu des antibiotiques et de l'isotrétinoïne étaient traités, 17 ayant une acné non syndromique et 30 avec une acné s'intégrant dans un syndrome inflammatoire tel que SAPHO, PAPA ou PASH. Les résultats montraient 40 % de rémission complète et 53 % de rémission partielle.

Cependant, cet article souligne que le traitement par anti-TNF α peut aussi être associé à la survenue d'acné (17 patients traités par anti-TNF α le plus souvent pour une maladie de Crohn, un psoriasis ou un rhumatisme inflammatoire). Ceci est rare et le mécanisme explicatif n'est pas parfaitement compris. Il pourrait s'agir d'un déséquilibre entre les cytokines entraînant une production non contrôlée d'IFN α ou d'un effet de l'anti-TNF α sur la voie Th17. Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les facteurs de risque [33].

Les anti-TNF α ont donc probablement une place dans le traitement de l'acné fulminans, l'acné sévère et l'acné corticodépendant. Mais le protocole le plus adéquat et les facteurs prédictifs de bonne réponse restent à définir, ainsi que la durée de traitement.

>>> Anti-IL17

L'IL17 est sécrétée par les monocytes, les sébocytes et les kératinocytes stimulés par *C. acnes* et, comme noté plus haut, il existe dans l'acné une réponse inflammatoire Th17 médiée. Dans ce contexte, une étude pilote, contrôlée en double aveugle, en groupes parallèles, incluant des patients adultes présentant une acné modérée à sévère, évaluait l'efficacité d'un traitement anti IL17A (300 mg ou 75 mg) vs placebo. Le critère

d'évaluation principal était le nombre de lésions inflammatoires superficielles et profondes à S12. Les résultats sont décevants car aucune différence significative n'était mise en évidence alors que les données physiopathogéniques auraient pu faire penser que l'anti IL17 serait une biothérapie efficace dans l'acné [34].

6. Laser

Les traitements médicamenteux peuvent mettre du temps à être efficaces et les patients ne souhaitent pas toujours prendre un médicament de façon prolongée. D'autres possibilités thérapeutiques ont été proposées.

>>> Photothérapie dynamique (PDT) modifiée

La PDT est un traitement efficace dans l'acné. Cependant, son utilisation est parfois difficile en raison de la douleur intense lors de l'illumination. Une étude chinoise, prospective, multicentrique comparait l'utilisation de PDT modifiée (M-PDT) avec lumière rouge 633 nm (cinq séances espacées d'une semaine) vs l'isotrétinoïne 0,5 mg/kg/j pendant 6 mois. 152 patients présentant une acné modérée à sévère (âge moyen : 26 ans) étaient inclus (77 dans le bras M-PDT et 75 dans le bras isotrétinoïne). Les résultats montrent une amélioration plus rapide avec la M-PDT mais une efficacité identique dans les deux groupes à 6 mois. L'intérêt de la M-PDT est la très bonne tolérance avec peu de douleur, sans affecter l'efficacité. Mais un suivi prolongé est important pour confirmer ces données [35].

>>> Laser 1726 nm

Un nouveau laser a été approuvé par la FDA pour traiter l'acné. Sa longueur d'onde 1726 nm cible la glande sébacée (action par mécanisme de photothermolyse). Une étude ouverte prospective incluait 105 patients présentant une acné modérée à sévère pour évaluer sa tolérance et son efficacité sur divers pho-

totypes. Le protocole de soins consistait en trois séances (à une semaine d'intervalle), puis un suivi jusqu'à S26. Les séances étaient très bien tolérées, sans nécessité d'anesthésie locale. L'objectif de réduction de > de 50 % des lésions inflammatoires était obtenu dans 32 % à S4, 80 % à S12 et 87 % à S26. Les résultats étaient durables. Ceci pourrait en faire une alternative thérapeutique à l'isotrétinoïne chez les patients réticents à la prise du médicament [36]. Cependant, des études complémentaires contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques sont de rééquilibrer le microbiome cutané, restaurer l'équilibre entre les différents phylotypes de *C. acnes* et réduire l'inflammation, en ciblant certaines cytokines augmentées dans l'acné. Un traitement efficace précoce permet de minimiser le risque de cicatrices.

La décision thérapeutique nécessite une prise en charge holistique. Le dermatologue doit s'adapter au profil de chaque patient acnéique, en tenant compte des ATCD, des traitements antérieurs, de l'étendue et, surtout, de l'impact sur la qualité de vie. Une prise en charge personnalisée est la clef du succès thérapeutique [37].

BIBLIOGRAPHIE

1. CRUZ S, VECEREK N, ELBULUK N *et al.* Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol*, 2023;24: 681-694.
2. MELNIK BC. Acne Transcriptomics: Fundamentals of Acne Pathogenesis and Isotretinoin Treatment. *Cells*, 2023; 12:2600.
3. DRENO B, DEKIO I, BLADWIN H *et al.* Acne microbiome :from phylo to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 00:1-8.

L'Année thérapeutique

4. HUANG C, ZHUO F, HEN B *et al.* The updates and implications of cutaneous microbiota in acne. *Cell and Bioscience*, 2023;13:113.
5. LAM M, HU A, FLEMING P *et al.* The Impact of Acne Treatment on Skin Bacterial Microbiota: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*, 2022;26:93-97.
6. MIAS C, MENGEAUD V, BESSOU-TOUYA S *et al.* Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between Cutibacterium acnes and Th17 inflammatory pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:3-11.
7. SCHACHNER LA, ANDRIESEN A, BENJAMIN L *et al.* The many faces of pediatric acne: a practical algorithm for treatment, maintenance therapy and skincare recommendations for pediatric acne patients. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:539-545.
8. BALLANGER F, CLAUDEL JP, LECCIA MT *et al.* Truncal acne in adolescents and young adults: self reported perception. *Acta Derm Venereol*, 2023;28:103:adv5123.
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. AUFFRET N. How to manage truncal acne: a treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
11. GUTIERREZ-MERE R, TAJES I, DIEGUEZ P *et al.* Acne fulminans: a narrative Review. *Actas Dermosifiliogr*, 2023;114:763-771.
12. DESSINIOTI C, DRÉNO B, BETTOLI V *et al.* Isotretinoin-associated acne fulminans: a multicentre, retrospective study of the European Academy of dermatology and venereology task force on acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34:2229-2240.
13. MEENA AK, MENDIRATTA V, GOYAL R *et al.* Biochemical and hormonal abnormalities in adult female acne. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:1392-1399.
14. TROS BG, KEMPERMAN PM, KUCKULUS J *et al.* Body dysmorphic disorder and self-esteem in adolescents and young adults with acne vulgaris. *Acta Dermatol Venereol*, 2021;103:adv 6232.
15. HUGUES O, BEWLEY ANTHONY. Is is really ever juste acne? considering the psychodermatology of acne. *Br J dermatol*, 2023;189:i11-i11.
16. LIU L, XUE Y, CHEN Y *et al.* Prevalence and risk factors of acne scars in patients with acne vulgaris. *Skin Res Technol*, 2023;29:e13386.
17. TAN J, BEISSERT S, COOK-BOLDEN F *et al.* Evaluation of psychological well-being and social impact of atrophic acne scarring: a multinational, mixed methods study. *JAAD int*, 2022;6:43-50.
18. LAYTON A, DIAS DA ROCHA MA. Real world cas studies showing the effective use of azelaic acid in the treatment and during the maintenance phase of adult female acne patients. *Clin Cosmet Int Dermatol*, 2023;16:515-527.
19. SCHLEICHER S, MOORE A, RAFAL E *et al.* Trifarotene Reduces Risk for Atrophic Acne Scars: Results from A Phase 4 Controlled Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:3085-3096.
20. DRENO B, CHAVDA R, JULIA V *et al.* Transcriptomics Analysis Indicates Trifarotene Reverses Acne-Related Gene Expression Changes. *Front Med (Lausanne)*, 2021;8:745822.
21. BALDWIN H, FARBERG AS, FREY C *et al.* Unmet needs in the management of acne vulgaris: a consensus statement. *J Drugs Dermatol*, 2023;22.
22. STEIN GOLD L, LAIN E, DEL ROSSO JQ *et al.* Cllindamycin phosphate 1,2%/ adapalene 0,15%/ benzoyl peoxide 3,1% gel for moderate to severe acne: efficacy and safety results from two randomised phase 3 trials. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:927-935.
23. SCHACHNER LA, ALEXIS AF, ANDRIESEN A *et al.* Insights into acne and the skin barrier: Optimizing treatment regimens with ceramide-containing skincare. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:2902-2909.
24. GOH CL, WU Y, WELSH B *et al.* Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:45-54.
25. MONTEIRO RC, FERNANDES M. Are antibiotics relevant in acne? a review of the therapeutic conundrum. *Int J Dermatol*, 2024;63:306-310.
26. LAMBERG O, STROME A, JONES F *et al.* Ocular side effects of systemic isotretinoin. A systemic review and summary of case reports. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2213364.
27. KRIDIN K, LUDWIG RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:388-394.
28. DAOUD M, SUPPA M, HEUDENS S *et al.* Treatment of Acne with Isotretinoin Should Be Avoided in Patients with Hidradenitis Suppurativa "Conglobata Phenotype". *Dermatology*, 2023;239:738-745.
29. MAHÉ E. therapeutic inertia during isotretinoin treatment of juvenile acne by dermatologists, pediatricians, and general practitioners. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:39-45.
30. SANTER M, LAWRENCE M, RENZ S *et al.* Effectiveness of spironolactone for women with acne vulgaris (SAFA) in England and Wales: pragmatic, multicentre, phase 3, double blind, randomised controlled trial. *BMJ*, 2023;381:e074349.
31. POINAS A, LEMOIGNE M, LE NAOUR S *et al.* FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*, 2020;21:571.
32. NASSEH J, BRUN A, THERET V *et al.* Efficacy of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of isotretinoin-induced acne fulminans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:e96-e98.
33. SANDOVAL AG, VAUGHN LT, HUANG JT *et al.* Role of tumor necrosis factor-inhibitors in the treatment and occurrence of acne. *JAMA Dermatology*, 2023;159:504-509.
34. THIBOUTOT DM, CRAFT N, RISSMANN R *et al.* Anti-IL-17A blockade did not significantly reduce inflammatory lesions in a placebo-controlled pilot study in adult patients with moderate to severe acne. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2138691.
35. ZHANG L, YANG Y, BO W *et al.* Modified red light 5-aminolevulinic acide photodynamic therapy versus low dose isotretinoin therapy for moderate to severe acne vulgaris: a prospective, randomised, multicenter study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1141-1148.
36. ALEXIADES M, KOTHARE A, GOLDBERG D *et al.* Novel 1726 nm laser demonstrates durable therapeutic outcomes and tolerability for moderate-to-severe acne across skin types. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:703-710.
37. LAYTON AM, ALEXIS A, BALDWIN H *et al.* The Personalized Acne Treatment Tool - Recommendations to facilitate a patient-centered approach to acne management from the Personalizing Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int*, 2023;12:60-69.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: membre du GEA (Groupe Expert Acné), laboratoire Galderma.