

## **COMMENT JE TRAITE UNE ACNE DU VISAGE**

**G.E. Piérard (1)**

**(1) Professeur de Clinique,  
Université de Liège, service de Dermatopathologie**

**Les demandes de tiré-à-part doivent être adressées au  
Professeur G.E. Piérard, service de Dermatopathologie,  
CHU du Sart Tilman, 4000 Liège 1.**

## Résumé

Le traitement de l'acné vise plusieurs cibles potentielles qui sont un éventuel état hyperandrogénique, une séborrhée importante, la formation de comédons et leur colonisation par le Propionibacterium acnes. Diverses thérapeutiques topiques ou orales sont disponibles. Elles seront choisies selon le type et le sévérité de l'acné sans méconnaître les effets indésirables potentiels et les implications pharmacoéconomiques d'un traitement de longue durée.

## Pathogénie de l'acné

L'acné est une pathologie androgéno-dépendante s'exprimant sur le plan clinique au niveau de certains follicules sébacés du visage et du tronc. La stimulation androgénique est le primum movens de la maladie. Chez la femme, la testostérone libre, précurseur androgénique actif dans la cellule cible, a deux origines principales. Elle provient, pour le tiers environ, de sa synthèse directe par les ovaires et les surrénales. Le reste est synthétisé par les tissus périphériques à partir des précurseurs  $\Delta^4$  androstènedione et déhydroépiandrostérone, eux aussi d'origine ovarienne et surrénalienne. Toute variation quantitative de ces hormones, qu'elle soit physiologique (puberté, cycle menstruel, grossesse) ou pathologique, peut être responsable d'une acné chez la femme (1). L'apport exogène d'hormones, à titre contraceptif ou thérapeutique, peut s'avérer bénéfique ou néfaste sur l'évolution de l'acné selon l'intensité de l'effet global anti- ou pro-androgénique. L'acné peut donc révéler une anomalie de certaines fonctions endocrines. Une exploration adéquate doit donc être entreprise dans les formes cliniques d'apparition tardive, résistantes aux traitements classiques, et en présence d'un hirsutisme ou d'une dysménorrhée. Une hyperplasie surrénalienne est suspectée lorsque le taux sérique de DHEAS est compris entre 4000 et 8000 ng/dl. Pour des concentrations supérieures, la possibilité d'une tumeur surrénalienne est

évoquée. En cas d'élévation modérée du taux sérique de testostérone, le syndrome des ovaires polykystiques est recherché. Au-delà de 150 ou 200 ng/dl de testostérone totale, une tumeur ovarienne doit être considérée.

De la stimulation androgénique, il résulte en cascade une hyperplasie fonctionnelle des glandes sébacées, une colonisation infundibulaire par le Propionibacterium acnes, la formation de comédons et l'expression d'un chimiotactisme de cellules inflammatoires avec formation des éléments papulo-pustuleux (2). De fait, les causes majeures des lésions cliniques d'acné sont l'occlusion folliculaire et la croissance de bactéries, en particulier le P. acnes. Le sébum humain contient des acides gras en quantités importantes qui, par le passé, ont été considérés comme responsables de l'inflammation. Des études plus récentes infirment cette opinion, car l'inhibition de lipases n'améliore pas l'acné inflammatoire. En fait, il existe une réaction immunitaire médiée par des lymphocytes T, CD4 positifs, dirigés contre P. acnes. De plus, cette bactérie produit des facteurs chémoattractants de faible et de haut poids moléculaire à l'égard des polynucléaires neutrophiles. Il est également possible, quoique non prouvé, que P. acnes contienne un superantigène qui entraîne l'inflammation des comédons.

### **Les mythes du passé et d'aujourd'hui**

Les thérapeutiques médicales de l'acné ont plusieurs cibles : normaliser le climat androgénique chez la femme, réduire la sécrétion de sébum chez l'homme, induire une comédolyse et éradiquer le P. acnes chez les individus des deux sexes. D'autres attitudes s'écartent cependant de ces thérapies cartésiennes.

La tradition a livré une foule de traitements qui a alimenté un arsenal folklorique encore prisé par certains parents et adolescents acnéiques. Le régime est une de ces mesures qui résistent au temps. L'interdiction de tout ce qui est bon ou donne du bon goût aux aliments va de pair avec la prescription de pommades décapantes et nauséabondes. Bien qu'aucune étude n'ait pu

démontrer l'existence d'aliments acnéigènes, certains "experts" continuent à désinformer le public dans des "revues de santé" où la rigueur médicale n'est pas de mise.

Les soins de la peau sont également l'objet de croyances épaulées par certaines publicités. Le lavage de la peau reste toujours superficiel n'élimine que le film hydrolipidique de surface avec quelques cornéocytes sans affecter le contenu des infra-infundibulums pilaires, là où siègent les mécanismes pathogéniques de l'acné. Il faut enfin savoir que certaines préparations cosmétiques "anti-acné" sont sous-dosées en produits actifs et peuvent même s'avérer paradoxalement comédogènes et acnéigènes (3), ce qui va à l'encontre de l'effet vanté dans le langage publicitaire. En revanche, d'autres topiques peuvent exercer une activité comédolytique (Pannomedon) utile dans l'acné comédonienne discrète (4).

#### **Une tradition médicale en désuétude**

Au début du siècle, la radiothérapie a été utilisée pour le traitement de l'acné. En l'absence de dosimétrie adéquate, cette dermatose a parfois été remplacée par une radiodermite! Des néoplasies malignes, touchant principalement la glande thyroïde, survenaient même quelques décennies plus tard. Cette thérapeutique n'a été abandonnée dans un consensus général que vers la fin des années 60. Quelques rares radiothérapeutes ont cependant persisté à l'appliquer pendant les années qui suivirent.

On a, par le passé, utilisé de très nombreuses formulations magistrales dont l'efficacité n'était pas toujours affirmée. Celles qui dominaient le marché contenaient du soufre, de la résorcine et de l'acide salicylique. Elles ont été prisées jusqu'à l'avènement de nouvelles thérapies vers le milieu des années 60.

#### **Les grands axes thérapeutiques de l'acné**

A l'heure actuelle, il existe plusieurs possibilités pour traiter les diverses formes cliniques de l'acné (Tableau 1). Sur un plan historique, ce sont les

tétracyclines orales qui, les premières, ont fait preuves d'efficacité dans la littérature dermatologique. Nous étions en 1954. Dans la décennie qui suivit, des études contrôlées en double insu ont démontré les bénéfices de l'usage topique de la trétinoïne et du peroxyde de benzoyle. Les années 70 virent l'apparition des antibiotiques tant pour usage oral (minocycline) que topique (clindamycine et érythromycine). Plus récemment, l'isotrétinoïne réservée aux acnés sévères, et l'acide azélaïque topique ont vu le jour.

Une facette particulière du traitement de l'acné de la jeune femme concerne la contraception orale et la recherche d'un effet anti-androgène. Pour être efficace, cette classe thérapeutique doit avoir un effet anti-androgène intrinsèque (acétate de cyprotérone) ou présenter une activité antigonadotrope puissante permettant de réduire les doses du progestatif administré (gestodène).

### **Médications topiques**

#### **a) Peroxyde de benzoyle**

Le peroxyde de benzoyle est un puissant agent bactéricide qui génère de l'oxygène réactif dans le follicule sébacé. Il améliore à la fois des lésions inflammatoires et non-inflammatoires. Il devrait être considéré comme un agent topique de premier choix (5, 6), parfois irritant lorsque sa concentration est trop élevée. Le peroxyde de benzoyle en usage local est présent seul ou en association dans des crèmes et des gels (Acnidazil, Akneroxid, Benzac, Benzamycin, Pangel, Scherogel et Tinagel).

#### **b) Acide azélaïque**

L'acide azélaïque (Skinoren) réduit la colonisation par P. acnes qui ne semble développer aucune résistance à ce médicament. Il inhibe en plus la croissance de S. epidermidis. L'acide azélaïque exerce également des effets comédolytiques. L'efficacité clinique se révèle similaire à d'autres topiques comme la trétinoïne à 0,05 %, le peroxyde de benzoyle à 5 % et l'érythromycine

à 2 %. Comme effet secondaire, 1 à 5 % des patients signalent une irritation légère.

### **c) Antibiotiques topiques**

Les antibiotiques topiques utilisés pour le traitement de l'acné (érythromycine, clindamycine) diminuent la population de P. acnes, et exercent en plus une activité anti-inflammatoire (7). Ils n'ont pas d'effet comédolytique et dès lors n'affectent pas les comédons préexistants. Une irritation locale peut survenir en fonction du véhicule. L'érythromycine est contenue dans Acneryne, Aknemycin, Benzamycin, Eryderm, Inderm, Stimycine et Zineryt. La clindamycine est présente dans Dalacin T. Le développement de résistance à l'érythromycine est réduit en cas d'association de cet antibiotique avec l'acétate de zinc (Zineryt) ou le peroxyde de benzoyle (Benzamycin). Un effet séborégulateur est également attribué au complexe érythromycine - zinc contenu dans Zineryt (8).

### **d) Trétinoïne**

Puisque la lésion précurseur de l'acné est le microcomédon, il est logique de débiter le traitement à ce stade de la maladie par un agent comédolytique (5). La trétinoïne encore appelée acide tout-trans rétinoïque (Trétinoïne) est le médicament comédolytique le plus efficace. Par voie de conséquence, l'accumulation de P. acnes est combattue et la libération de médiateurs pro-inflammatoires est freinée. Les effets secondaires qui se manifestent par un érythème et une desquamation disparaissent habituellement après environ 3 semaines. La sensibilité accrue au soleil nécessite l'utilisation d'une protection solaire appropriée.

## **Antibiothérapie orale**

### **a) Tétracyclines**

Les tétracyclines inhibent la croissance de P. acnes et possèdent une activité anti-inflammatoire intrinsèque. Il est conseillé de débiter le traitement à la dose de 2 x 300 mg/jour (Tetralysal) et de réduire le dosage de moitié après

6 à 8 semaines. La médication doit être prise à jeûn. Ces antibiotiques sont susceptibles de déclencher une résistance bactérienne. Les effets secondaires incluent des troubles gastrointestinaux, des anomalies de coloration dentaire et une candidose vaginale. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être affectée.

#### **b) Doxycycline**

La doxycycline est efficace en inhibant la prolifération de P. acnes et en exerçant une activité anti-inflammatoire intrinsèque. La posologie de départ est de 100 mg/j. Les effets secondaires incluent des troubles gastrointestinaux, une photosensibilité et une anomalie de coloration dentaire.

#### **c) Minocycline**

La minocycline (Mino-50) est reconnue être un des antibiotiques les plus efficaces pour combattre l'acné. Les effets secondaires classiques, mais facilement évitables, sont une pigmentation bleuâtre de cicatrices, des céphalées, des signes de pseudotumor cerebri, et la survenue d'une coloration anormale des dents. Une publication récente signale quelques cas de lupus érythémateux systémique induit et d'hépatite faisant suite à la prise de minocycline (9). Il faut cependant souligner que la prévalence de ces problèmes est très faible, et que les cas graves sont très exceptionnels, de l'ordre de 1,5 cas par million de patients traités pendant 10 jours. De plus, des données épidémiologiques antérieures indiquent que ce risque est associé à l'ensemble de la classe des tétracyclines plutôt qu'à la minocycline. Se basant sur le long historique d'utilisation de la minocycline, le rapport favorable entre son efficacité et sa tolérance n'est pas remis en doute.

#### **d) Résistance aux antibiotiques**

La résistance de P. acnes aux antibiotiques était inexistante il y a une trentaine d'années. Elle est devenue aujourd'hui une évidence et elle est corrélée à l'échec thérapeutique (10). Le hit parade des antibiotiques montre que la minocycline est le vainqueur sans conteste en terme de faible risque de résistance de la part de P. acnes (tableau 2).

Une résistance aux antibiotiques devrait être suspectée en l'absence de réponse thérapeutique à l'initiation du traitement ou lors d'une exacerbation non contrôlée des lésions. Il faut alors modifier le choix de l'antibiotique et/ou utiliser une autre modalité thérapeutique (peroxyde de benzoyle, acide azélaïque, trétinoïne). Il a été montré que le P. acnes résistant aux tétracyclines et à la doxycycline restait sensible à la minocycline administrée à la dose de 2 x 100 mg/jour (12). Sur le plan clinique, ce n'est pas tant la présence d'une souche résistante de P. acnes que la proportion de la flore totale qui présente cette caractéristique qui est importante à considérer.

### **Rétinoïdes oraux**

L'isotrétinoïne (Roaccutane) continue à être le seul médicament qui puisse potentiellement guérir l'acné. Ce rétinoïde freine la sécrétion sébacée en réduisant la taille des glandes sébacées. Par voie de conséquence, la population de P. acnes est réduite. L'isotrétinoïne prévient la formation de comédons. Cependant, son coût, ses effets secondaires et ses propriétés embryotoxiques et tératogènes en limitent l'usage. Les effets secondaires sont nombreux, relativement fréquents et certains sont d'une gravité sérieuse. Citons la chéilite, les épistaxis, une xérose et xérophtalmie, des arthralgies, des signes de pseudotumor cerebri, une infection secondaire à S. aureus, des hyperostoses, une leucopénie et une élévation des triglycérides, des lipoprotéines plasmatiques et des enzymes hépatiques. Pour le fœtus, le risque embryotoxique et tératogène est majeur (13). Une étude récente rapporte les résultats d'un programme de prévention de la grossesse lors de la prise d'isotrétinoïne (14). Plus de 400 grossesses ont été signalées parmi les 24.500 femmes participant à l'étude. 72 % ont choisi un avortement provoqué, 16 % ont vécu un avortement spontané, 3 % avaient une grossesse ectopique et 8 % ont donné naissance à un enfant. Parmi ces nouveau-nés, 38 % présentaient les conséquences d'une embryopathie probablement causée par l'isotrétinoïne. Il faut souligner que ce médicament n'est indiqué que pour une acné sévère,



nodulaire et défigurante. L'isotrétinoïne ne devrait être prescrite qu'après l'échec d'autres traitements incluant les antibiotiques systémiques. Chez la femme, une contraception efficace est requise.

### **Contraception orale et thérapie anti-androgène**

L'éthinylestradiol est le seul estrogène de synthèse entrant dans la composition des contraceptifs oraux. Dans l'acné, le rôle bénéfique des estrogènes dépend de la dose utilisée, mais celle-ci est cependant également liée au risque d'accidents vasculaires. Afin de réduire cette morbidité, les dosages d'estrogènes ont été réduits dans les contraceptifs de nouvelle génération. Ainsi sont nées les mini-pilules. Par la suite, il est apparu raisonnable de diminuer également la dose du progestatif associé pour qu'il ne manifeste pas d'effet androgène sur le plan clinique. Cette évolution a généré à ce jour les pilules minidosées (estrogène < 50 µg/jour) triphasiques (3 dosages progressivement croissants du progestatif) dans lesquelles la nature du progestatif et son dosage déterminent l'activité antigonadotrope et le caractère androgénique de la pilule contraceptive. Parmi eux, le gestodène, qui est un progestatif dérivé du noyau gonane, possède une puissante activité antigonadotrope qui permet de l'utiliser à faible dose (15). A ces doses, aucun effet androgénique n'est attendu. L'inhibition des fonctions ovariennes est évidente dès le premier cycle, le contrôle du cycle est satisfaisant, la tolérance est bonne au plan général (poids et tension artérielle) et meilleure au plan biologique qu'avec les autres norstéroïdes normo- ou microdosés (métabolisme glucidique et lipidique). En l'absence d'effet androgénique, une telle pilule microdosée et triphasique (Tri-Minulet) pourrait être une bonne candidate comme moyen contraceptif à proposer à la jeune femme acnéique (16).

Une autre voie de traitement endocrinien de l'acné chez la femme consiste en l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en association avec l'éthinylestradiol (Diane 35). L'acétate de cyprotérone est l'anti-androgène le plus puissant découvert jusqu'à maintenant. C'est un anti-androgène

périphérique vrai car il agit sur la cellule cible par liaison compétitive avec la dihydrotestostérone, au niveau du récepteur cytosolique. Aux doses utilisées en thérapeutique, il possède outre cette activité anti-androgène, une activité progestative et une forte activité antigonadotrope qui lui confère à la fois des propriétés contraceptives et thérapeutiques dans l'acné et d'autres syndromes androgéno-dépendants (17, 18).

Il faut signaler que l'antibiothérapie orale peut réduire l'efficacité anti-ovulatoire d'un contraceptif oral (19). Il est donc prudent de n'utiliser qu'un traitement anti-acnéique topique chez la jeune femme souhaitant une contraception orale.

### **Impasses thérapeutiques**

Il existe quatre causes majeures d'échec thérapeutique. La première est d'ordre diagnostique. S'agit-il d'une vraie acné ou d'une éruption acnéiforme (iatrogène, démodécie, syphilis, ...) ? N'y a-t-il pas une hyperandrogénie sous-jacente ? La deuxième cause qui est loin d'être exceptionnelle tient à une mauvaise compliance au traitement. La troisième cause est liée à des taux thérapeutiques inadéquats. En particulier, les patients acnéiques ayant une séborrhée importante voient chuter la concentration d'antibiotiques dans le follicule sébacé. La quatrième cause tient à l'émergence de souches de P. acnes résistantes à des antibiotiques ou au développement de folliculites à germes Gram négatif.

### **En pratique, que choisir ?**

L'acné mérite d'être traitée à un stade précoce, car ses répercussions psychologiques et les cicatrices qu'elle peut laisser au niveau du visage risquent d'amener progressivement le patient au devant de problèmes plus lourds sur le plan psychopathologique ou sur celui de la chirurgie dermatologique. Il n'existe cependant pas un traitement anti-acnéique qui soit valable pour tous les patients (20). Le choix doit être guidé par le type et la sévérité de l'acné, par la nature et la fréquence des effets indésirables, ainsi

que par des considérations pharmacoéconomiques. Dans l'acné débutante ou peu sévère, un traitement topique est suffisant. La prescription sera guidée par l'aspect comédonien ou papulo-pustuleux des lésions. L'acné importante mérite souvent une cure de quelques mois par un antibiotique adéquat en tenant compte du risque de résistance de P. acnes. L'isotrétinoïne doit être réservée uniquement aux formes graves et rebelles d'acné kystique et d'acné conglobata. Sa prescription pour d'autres acnés ne trouve aucune justification et les risques de survenue d'effets secondaires chez le patient et de mise en cause de la responsabilité professionnelle chez le médecin ne sont pas négligeables.

Pour les thérapeutiques topiques, il est important de signaler au patient que toute la surface du visage doit être traitée et pas seulement les îlots de papulo-pustules. Le but est de diminuer le risque de développement de nouvelles lésions plutôt que de vouloir faire disparaître rapidement celles qui sont déjà présentes. De ce fait, il est d'usage de n'attendre qu'une faible amélioration globale pendant le premier mois de traitement. En règle générale, la cinétique prévisionnelle serait de 40 % d'amélioration au deuxième mois, 60 % au quatrième mois et plus de 80 % après 6 mois de traitement.

**Tableau 1 : Thérapeutiques de l'acné****TOPIQUE :**

- peroxyde de benzoyle
- antibiotiques (érythromycine, clindamycine)
- rétinoïdes (trétinoïne)
- acide azélaïque

**ORALE :**

- tétracyclines (doxycycline, minocycline, oxytétracycline)
- rétinoïdes (isotrétinoïne)
- anti-androgènes (acétate de cyprotérone)
- estroprogestatifs triphasiques

**Tableau 2 : P. acnes, pourcentage de résistance aux antibiotiques selon Eady et coll. (11).**

Minocycline : 0 %

Trimethoprim : 6 %

Doxycycline : 12 %

Tétracycline : 12 %

Clindamycine : 15 %

Erythromycine : 25 %

## Bibliographie

1. VEXIAU P, HUSSON C, CHIVOT M, BRERAULT JL. - Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol*, 1990, 94, 179-283.
2. PIERARD GE. - Séborrhée et acnés. *Rev Med Liège*, 1986, 41, 1-12.
3. PIERARD GE, PIERARD-FRANCHIMONT C, GOFFIN V. - Digital image analysis of microcomedones. *Dermatology*, 1995, 190, 99-103.
4. DOWNING DT, STEWART ME, WERTZ PW, STRAUSS JS. - Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol*, 1986, 14, 221-225.
5. FULTON JE, FAZARD-BAKSHANDEH A, BRADLEY S. - Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide and vitamine A acid in acne vulgaris. *J Cutan Pathol*, 1974, 1, 191-200.
6. FANTA D. - Clinical and experimental studies on the effects of benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Hautarzt*, 1978, 29, 481-486.
7. HABBEMA L, KOOPMANS B, MENKE HE, DOORNWEERD S, DE BOULLE K. - A 4 % erythromycin and zinc combination (Zineryt®) versus 2 % erythromycin (Eryderm®) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol*, 1989, 121, 497-502.
8. PIERARD-FRANCHIMONT C, GOFFIN V, VISSER JN, JACOBY H, PIERARD GE. - A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 49, 57-60.
9. COUGH A, CHAPMAN S, WAGSTAFF K, EMERY P, ELIAS E. - Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *Br Med J*, 1996, 312, 169-172.
10. EADY AE, COVE JH, HOLLAND KT, CUNLIFFE WJ. - Erythromycin resistant Propionibacteria in antibiotic treated acne patients : association with therapeutic failure. *Br J Dermatol*, 1989, 121, 51-57.
11. EADY EA, JONES CE, TIPPER JL, COVE JH, CUNLIFFE WJ, LAYTON AM. -Antibiotic resistant Propionibacteria in acne: need for policies to modify antibiotic usage. *Br Med J*, 1993, 306, 555-556.
12. EADY EA, JONES CE, GARDNER KJ, TAYLOR JP, COVE JH, CUNLIFFE WJ. - Tetracycline-resistant Propionibacteria from acne patients are cross-resistant to doxycycline, but sensitive to minocycline. *Br J Dermatol*, 1993, 128, 556-560.

13. HANSEN LA, PEARL GS. - Isotretinoin teratogenicity. *Acta Neuropathol*, 1985, 65, 335-337.
14. MITCHELL AA, VAN BENNEKOM CM, LOUIK C. - A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med*, 1995, 333, 101-106.
15. ROZENBAUM H. - Inhibition de la fonction ovarienne par une association triphasique au gestodène. *Rev Fr Gynécol Obst*, 1988, 83, 449-452.
16. NIKKELS-TASSOUDJI N, GOFFIN V, PIERARD GE. - Acne improvement in young women using a low-dose triphasic oral contraceptive. 6th International Skin Therapy Symposium, Bruxelles 1996.
17. LEHUCHER-CEYRAC D, WEBER-BUISSET MJ, SAURAT JH. - Réduction de l'excrétion sébacée et amélioration de l'acné chez des patientes traitées par l'association : acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1981, 108, 861-868.
18. AYDINLIK S, LACHNIT-FIXSON U, LEHNERT J. - Oestrogen-reduced ovulation inhibitors for the treatment of acne. Double blind comparative study of Diane 35 and Diane. *Fortschr Med*, 1986, 104, 547-550.
19. HUGHES BR, CUNLIFFE WJ. - Interactions between the oral contraceptive pill and antibiotics. *Br J Dermatol*, 1990, 122, 5.
20. CUNLIFFE WJ. - Strategy of treating acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1992, 1, 43-52.