

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

---

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151624 1

Année 2005

Thèse N° 15111

**TRAITEMENT DE L'ACNE  
PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE  
TOPIQUE**

**Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine**

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2005.

Par

Julie CENDRAS

Née le 8 mai 1978 à Montpellier

**Composition du jury**

M. le Professeur Christophe BEDANE.....- Président  
M. le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC.....- Juge  
M. le Professeur Francis CARSUZAA.....- Juge  
M. le Professeur François LABROUSSE.....- Juge  
Melle le Docteur Agnès SPARSA.....- Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE** Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEDANE</b> Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD</b> François (C.S)	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	DERMATOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
<b>CHAPOT</b> René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>CUBERTAFOND</b> Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel (C.S)	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
<b>DESCOTTES</b> Bernard (C.S)	ANATOMIE
<b>DUDOIGNON</b> Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
<b>FEISS</b> Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GAROUX</b> Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
<b>GASTINNE</b> Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LE MEUR</b> Yannick	NEPHROLOGIE
<b>LEROUX-ROBERT</b> Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)  
MELLONI Boris  
MENIER Robert (surnombre)  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique (C.S)  
NATHAN-DENIZOT Nathalie  
PARAF François  
PILLEGAND Bernard  
PIVA Claude (C.S)  
PREUX Pierre-Marie  
RIGAUD Michel (C.S)  
SALLE Jean-Yves  
SAUTEREAU Denis (C.S)  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
STURTZ Franck  
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre  
TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
VALLAT Jean-Michel (C.S)  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
VERGNENEGRE Alain (C.S)  
VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)  
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES  
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE  
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

#### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

#### MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie  
ANTONINI Marie-Thérèse  
BOUTEILLE Bernard  
CHABLE Hélène  
DAVIET Jean-Christophe  
DRUET-CABANAC Michel  
DURAND-FONTANIER Sylvaine  
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
Parasitologie - mycologie  
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
Médecine physique et réadaptation  
Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Anatomie  
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
Biologie cellulaire et de la reproduction  
laboratoire d'hématologie  
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
Biologie cellulaire et de la reproduction  
Rhumatologie

JULIA Annie  
LAPLAUD Paul  
MOUNIER Marcelle  
PETIT Barbara  
PLOY Marie-Cécile  
RONDELAUD Daniel  
VERGNE-SALLE Pascale

A nos maîtres, membres du jury,

A notre président de thèse, Monsieur le Professeur **Christophe Bedane**,  
Professeur des universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.  
Vos enseignements, votre disponibilité et votre confiance, m'ont guidée tout au long de mes études.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **Jean-Marie Bonnetblanc**,  
Professeur des universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux.  
Votre sourire, votre immense savoir clinique, votre patience dans l'enseignement et votre réconfort dans les moments de doute, m'ont soutenu tout au long de mes études.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **François Labrousse**,  
Professeur des universités d'Anatomo-pathologie, Médecin des Hôpitaux.  
Votre accueil et votre gentillesse m'ont conduit durant mon semestre parmi votre équipe.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **Francis Carsuzàa**,  
Professeur des universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.  
Vous nous avez fait l'honneur de venir jusqu'à nous et d'accepter de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Mademoiselle le Docteur **Agnès Sparsa**,  
Praticien Hospitalier de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux.  
Ta rigueur, ta disponibilité, ta passion et ton soutien m'ont portée tout au long de mes études.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon Grand-Père, à qui je dédie ce travail.  
Puisses-tu être fier de moi, et être près de nous, en ce jour, malgré ton absence.

A Mami, qui me guide en silence,  
A mes Grands-parents maternels, qui m'ont quitté si tôt,  
Avec ma profonde affection.

A mes parents, qui m'ont soutenue dans chaque épreuve, pour leur sourire, leur réconfort, leur amour, et leur présence, pour la force et la passion dévorante de chaque instant qu'ils m'ont transmise. En espérant suivre leurs empreintes, à chaque pas...

A Marie, pour être ma grande sœur, ma raison, ma complice, mon exemple, et bien plus que la moitié de moi. Merci pour tout ce que tu es, avec patience et douceur, chaque jour...

A ma Famille, qui est venue jusqu'à Limoges pour me soutenir, pour leur confiance en moi, leur disponibilité et leur affection.

A Thierry, Annick et Francis, pour avoir fait le voyage jusqu'à nous, pour la vie et l'amour qu'ils ont offert à ma sœur, pour l'affection spontanée qu'ils ont offert à ma famille.

A Audrey, pour son oreille attentive, pour son amitié inébranlable malgré la distance.

A mes Amis, pour leur soutien, leur compréhension, et leur présence en ce jour.

A toute l'équipe de Dermatologie, pour leur bonne humeur, leurs encouragements et leur confiance, pour ces journées de travail qu'elles savent me rendre douces et souriantes.

A Itzia, Sorilla, Valérie et Hélène, pour leur gentillesse et leur aide précieuse.

Aux médecins qui m'ont gentiment aidé dans ce travail, et m'ont fait partager leurs connaissances, avec simplicité et sourire, tout au long de mes études : Docteur Venot, Docteur Gérardin, Manuela, Serge, Nicole, Jacqueline, Phuong Maï, Philippe et Jean-Louis.

A tous ceux qui m'ont aidé.

# **TABLE DES MATIERES :**

## **INTRODUCTION**

## **PREMIERE PARTIE : LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE**

### **CHAPITRE I / Principe et mécanismes d'action**

- 1. Les réactions photochimiques et la photosensibilisation**
- 2. De l'ALA à la protoporphyrine IX : la substance photosensibilisante**
- 3. La réaction photodynamique**
- 4. Les produits photosensibilisants topiques et les sources lumineuses**

### **CHAPITRE II / Avantages et inconvénients de la technique**

### **CHAPITRE III / Indications actuelles**

- 1. Etudes cliniques dans les pathologies tumorales**
  - a. Kératoses actiniques
  - b. Maladie de Bowen
  - c. Carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires
  - d. Lymphomes cutanés
  - e. Autres : Carcinomes épidermoïdes invasifs, métastases cutanées
- 2. Etudes cliniques dans les pathologies non tumorales**
  - a. Infections à HPV
  - b. Psoriasis
  - c. Autres : lichen scléreux vulvaire, sclérodermie en plaques, hirsutisme, maladie de Darier, maladie de Hailey-Hailey, hidradénite suppurative...
- 3. Théorie antimicrobienne et intérêt de la PTD dans l'acné**

## **DEUXIEME PARTIE : L'ACNE**

### **CHAPITRE I / Généralités**

- 1. Epidémiologie**
- 2. Evaluation de la gravité et du retentissement psychologique**

### **CHAPITRE II / Physiopathologie**

- 1. Séborrhée**
- 2. Kératinisation infundibulaire**
- 3. Germes et facteurs de l'inflammation**
- 4. Nouvelles données**

## **CHAPITRE III / Clinique de l'acné**

- 1. Lésions élémentaires**
- 2. Formes cliniques**
  - a. Formes communes
  - b. Formes graves
- 3. Moyens d'évaluation clinique de l'acné**

## **TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE L'ACNE**

### **CHAPITRE II / Les moyens thérapeutiques**

- 1. Traitements locaux**
  - a. Le peroxyde de benzoyle
  - b. Les antibiotiques locaux
  - c. Les rétinoïdes topiques
  - d. Autres traitements
  - e. Soins d'hygiène
  - f. Place des cosmétiques
  - g. Photothérapie et laser
- 2. Traitements systémiques**
  - a. Isotrétinoïne
  - b. Antibiotiques
  - c. Hormonothérapie

### **CHAPITRE III / Intérêts de la photothérapie dynamique topique**

- 1. Action sur le Propionibacterium acnes**
- 2. Etudes réalisées**

## **QUATRIEME PARTIE : ETUDE OUVERTE PROSPECTIVE**

I / Méthodologie

II / Discussion

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## INTRODUCTION

L'acné est une affection touchant 80% des adolescents. Malgré leur retentissement affectif, psychologique et social, seules 10% des acnés nécessitent une prise en charge thérapeutique. Une large majorité d'entre elles régressent spontanément à l'âge adulte.

Les trois principaux facteurs intervenant dans la genèse de l'acné sont l'hyperséborrhée, la kératinisation de l'infundibulum du follicule, et l'inflammation péri-folliculaire faisant intervenir une bactérie : le *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Le choix des traitements topiques ou systémiques anti-acnéiques repose donc sur la prise en charge de ces différents facteurs, sur le type d'acné, inflammatoire, rétentionnelle ou mixte. L'évolution cicatricielle irréversible des acnés nodulo-kystiques doit être prise en compte, de même que les rapports bénéfice risque des thérapeutiques choisies.

Durant les 20 dernières années, les traitements locaux et systémiques disponibles dans l'acné se sont multipliés. Efficace sur l'inflammation et la prolifération bactérienne, le peroxyde de benzoyle présente un effet irritatif responsable d'un défaut d'observance chez les jeunes patients. L'utilisation d'antibiotiques locaux, notamment l'érythromycine et la tétracyclines, se trouvent actuellement controversés par le risque de développement de résistances bactériennes. D'autre part, les rétinoïdes, dont l'efficacité est reconnue, sont réservés aux formes sévères en raison de leur nombreux effets secondaires, en particulier la tératogénicité, responsable d'une prescription et d'un suivi laborieux.

La PTD (photothérapie dynamique) topique dans l'acné a été évaluée dans quelques études. Son principe repose sur l'activation d'agents photosensibilisants par de la lumière visible, permettant la destruction sélective de certains tissus, par un mécanisme d'oxydation irréversible. Son intérêt dans l'acné repose sur la particularité du *P. acnes* de produire une porphyrine, la coproporphyrine III, qui le rend photosensible, sans nécessiter l'application préalable de substance photosensibilisante.

Nous nous proposons d'évaluer l'efficacité de la PTD en lumière bleue, dans le traitement des acnés du visage, inflammatoire ou mixte, chez l'adolescent et l'adulte jeune, dans le cadre d'une étude ouverte prospective monocentrique. La tolérance et le taux de récurrence seront estimés après traitement. Les résultats préliminaires sont présentés.



## **PREMIERE PARTIE : LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE**

La photothérapie dynamique prend une place grandissante dans l'arsenal thérapeutique dermatologique. Son mécanisme repose sur l'existence d'un chromophore, la protoporphyrine IX, substance photosensibilisante, et l'utilisation d'une irradiation lumineuse appropriée, engendrant des réactions photochimiques. Elle a pour but la destruction sélective par la lumière, de cellules ayant accumulé le photosensibilisant : la sélectivité de la destruction repose sur la captation préférentielle de cette substance par des cellules distinctes des cellules normales de par leur état métabolique et prolifératif. L'agent photosensibilisant peut être administré par voie systémique (PTD systémique) ou locale (PTD topique), ou être endogène, et se trouve activé par une source lumineuse visible.

La photothérapie dynamique topique s'affirme de plus en plus comme une excellente modalité thérapeutique non-invasive et une très bonne alternative par rapport aux techniques existantes, dans la prise en charge de différentes affections néoplasiques et pré-cancéreuses cutanées. Les indications actuellement admises en dermatologie sont les kératoses actiniques, la maladie de Bowen et les carcinomes basocellulaires superficiels.

Ces dernières années, d'autres indications dermatologiques sont apparues, telles que des maladies infectieuses (verrues), des dermatoses inflammatoires chroniques (psoriasis), voire des pathologies rares comme la dermatose acantholytique familiale (maladie de Hailey-Hailey) ou le naevus sébacé de Jadassohn.

De nombreuses études concernant son efficacité dans l'acné révèlent de nouveaux espoirs dans le traitement de cette pathologie fréquente chez l'adolescent, en limitant considérablement les effets secondaires retrouvés dans les traitements topiques et généraux usuels. L'étude de l'efficacité au long cours de cette technique reste un des objectifs principaux pour permettre sa validation dans le traitement de l'acné.

# CHAPITRE I / Principes et mécanismes d'action

## **1. Les réactions photochimiques et la photosensibilisation**

La photosensibilisation peut être définie comme un processus qui rend un système sensible à la lumière via une substance exogène au dit système.

Les chromophores sont des molécules pouvant interagir avec des radiations de longueur d'onde particulière appropriée. L'absorption de l'énergie de cette irradiation déclenche une succession de processus moléculaires qui qualifient les réactions photochimiques.

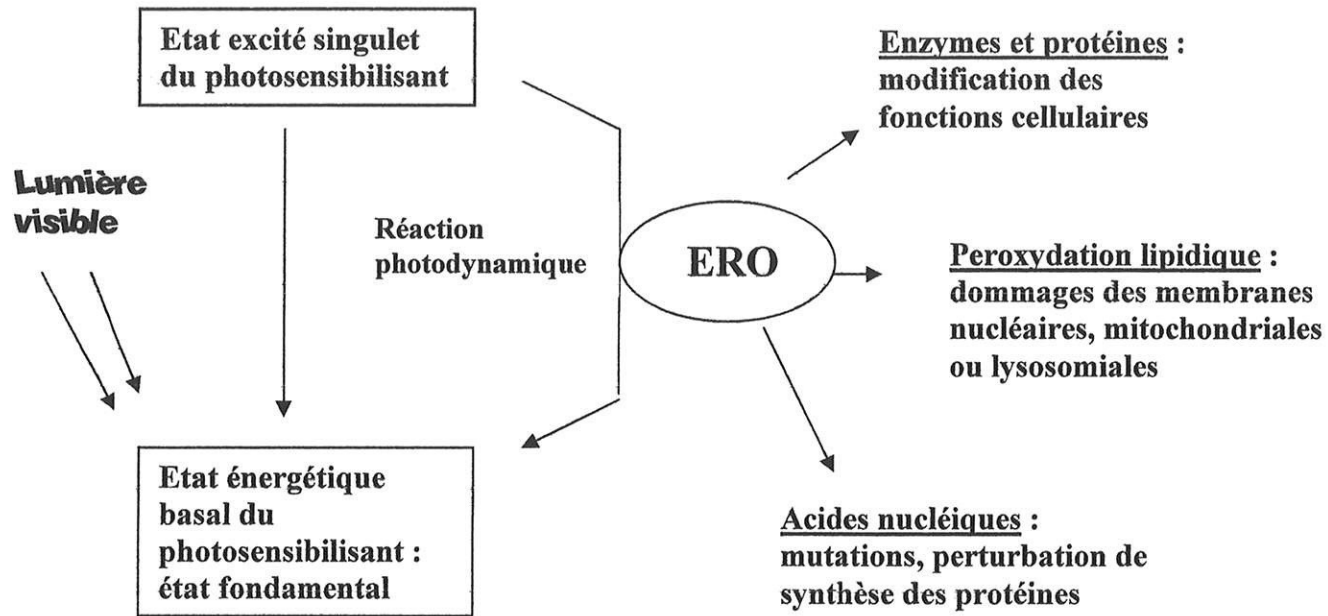
La réaction photochimique primaire correspond à l'absorption des photons par le chromophore, initialement à un état moléculaire dit fondamental et stable, conduisant ce dernier à un état excité : un électron de la molécule est alors poussé sur une orbitale de niveau énergétique supérieur, conduisant à l'état singulet excité (annexe 1).

La réaction photochimique secondaire est constituée par la désactivation de ces états excités, et la perte d'énergie pour retrouver un état de plus basse énergie donc plus stable. Cinq processus photophysiques principaux sont alors en compétition : l'émission thermique, l'émission de rayonnement de fluorescence, la conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle pouvant conduire à la dissociation en radicaux libres, l'éjection d'un électron, et le passage intersystème à l'état triplet. Ce dernier processus est essentiel dans la photosensibilisation.

Cette énergie libérée par le passage de l'état singulet à l'état triplet, peut participer à 3 principales classes de réactions photochimiques. Les deux premières réactions nécessitent des interventions variées de l'oxygène, et sont regroupées sous le terme de réactions photodynamiques. Dans la réaction de type 1, la molécule à l'état excité peut réagir avec un substrat pour former des radicaux libres qui activent l'oxygène moléculaire. Dans la réaction de type 2, l'excitation de la molécule conduit à la génération d'oxygène singulet, qui pourra réagir ultérieurement avec le substrat. Dans la réaction de type 3, non oxygène-dépendante, la molécule transfère directement son énergie d'excitation créée par l'absorption photonique sur le substrat. Les réactions photodynamiques de type 1 et 2 déclenchent ainsi la formation d'espèces réactives d'oxygène (ERO), qui vont se générer les unes à la suite des autres par

réaction en chaîne. Ces espèces réactives sont l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle et le radical hydroxyle.

Cette production d'ERO dans la peau, sous l'effet de l'exposition lumineuse, modifie la balance d'oxydo-réduction de la cellule et crée un stress oxydatif qui bouleverse le métabolisme cellulaire (annexe 1).



### Annexe 1 : mécanismes d'action de la PTD

## 2. De l'ALA à la protoporphyrine IX : la substance photosensibilisante

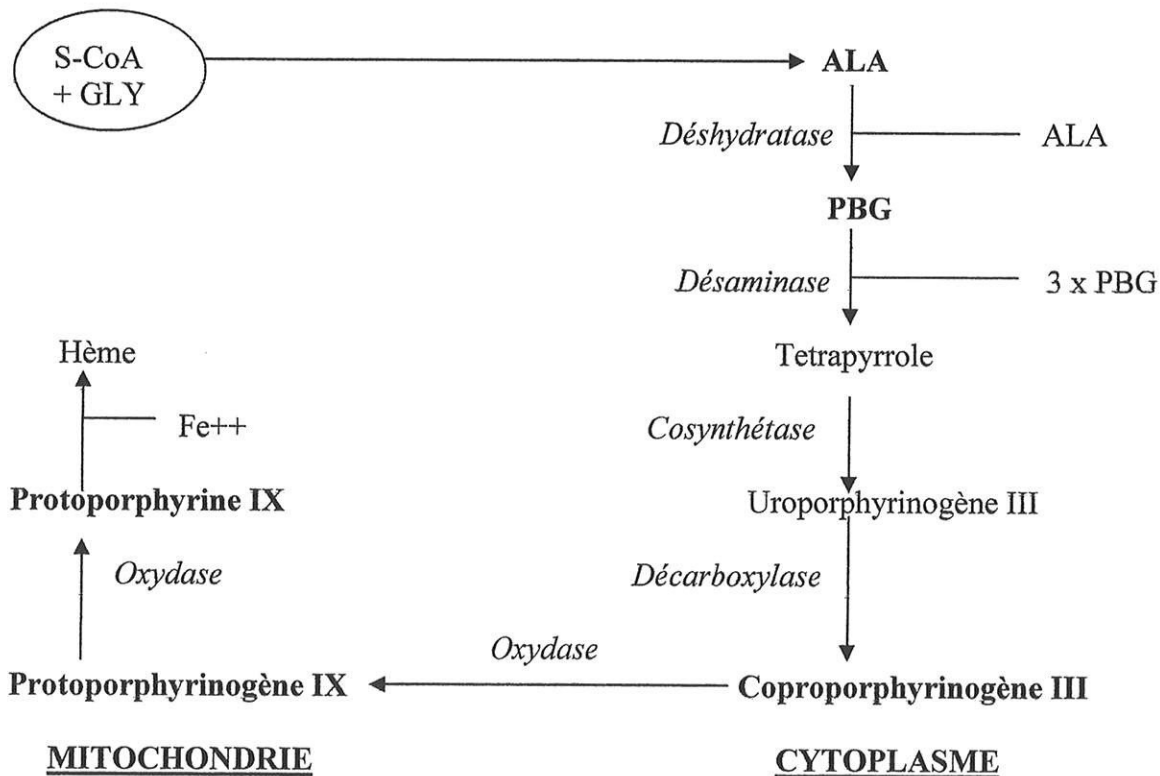
Un photosensibilisant est une substance absorbant la lumière, siège alors d'une réaction photochimique primaire, induisant des effets spécifiques sur le système irradié dans lequel elle a été introduite.

De nombreuses substances photosensibilisantes sont potentiellement intéressantes, mais leur utilisation est souvent limitée par leur toxicité intrinsèque, une moindre disponibilité, une faible sélectivité pour les tissus pathologiques, une forte rémanence avec des risques de photosensibilisation prolongée, et une longueur d'onde d'excitation n'offrant pas une pénétration adéquate dans certains tissus.

Les photosensibilisants utilisés dans le cadre de la PTD sont des dérivés de la porphyrine. Toutes les cellules, en particulier les érythroblastes, mais également les kératinocytes, sont capables de produire des protoporphyrines, précurseurs de l'hème. La synthèse de l'acide aminolévulinique (ALA) se passe dans la mitochondrie par combinaison de glycofolle et du succinyl coenzyme A en acide delta-aminolévulinique. Cette étape est contrôlée par l'ALA-synthétase, dont l'action est conditionnée par les besoins en hème de la cellule.

La synthèse du coproporphyrinogène se déroule dans le cytoplasme. La condensation de deux molécules d'ALA sous l'action d'une déshydratase conduit au porphobilinogène. La combinaison par désamination de quatre molécules de porphobilinogène (PBG) aboutit à la structure de base des porphyrines, l'hydroxy-méthyle bilane. Celui-ci se transforme en uroporphyrinogène sous l'action d'une co-synthétase, puis par décarboxylation, en coproporphyrinogène qui passe dans la mitochondrie.

La synthèse de la protoporphyrine se déroule dans la mitochondrie où le coproporphyrinogène est transformé en protoporphyrinogène par oxydation, puis protoporphyrine IX, chromophore capable d'induire des réactions photodynamiques. L'incorporation de fer sous l'action de la ferrochélatase aboutit à l'hème, molécule stable et non photoréactive (annexe 2).



Annexe 2 : schéma de synthèse des protoporphyrines dans les kératinocytes

L'application d'une grande quantité d'ALA sur la peau permet d'éviter le contrôle en amont de l'ALA-synthétase, et d'obtenir une accumulation de protoporphyrine IX dans la mitochondrie. Son irradiation déclenche ensuite une réaction photodynamique qui va provoquer un stress oxydatif irréversible par libération des ERO, entraînant la mort cellulaire [1].

### 3. La réaction photodynamique

Les ERO sont des substances toxiques particulièrement agressives pour certains composants cellulaires, de par leur haute capacité d'oxydation, surtout le radical hydroxyle et l'oxygène singulet. La première cible biologique sont les membranes cellulaires (nucléaires, mitochondriales ou lysosomiales), dont les acides gras polyinsaturés sont le constituant fondamental. Les lipides peroxydés sont des molécules instables qui se décomposent spontanément en dérivés aldéhydiques, particulièrement mutagènes. La deuxième cible sont les protéines et les enzymes, modifiant leur structure et leur activité fonctionnelle. La troisième cible sont les acides nucléiques, dans lesquels les ERO induisent des cassures de chaîne, des pontages nucléo-bases et l'oxydation des bases. Les conséquences de cette agression sont des mutations, des altérations de transmission du matériel génétique, ou des perturbations de la synthèse des protéines [2]. Deux grands processus biologiques découlent alors de ce stress oxydatif : les modifications du cycle cellulaire avec orientation de la cellule vers une mort cellulaire par nécrose cellulaire ou apoptose, ou bien au contraire vers une prolifération cellulaire, ou de profondes modifications des activités métaboliques.

En pratique, l'accumulation dans la peau de la protoporphyrine IX, substance photosensibilisante, se fait essentiellement dans les kératinocytes en prolifération (pouvant correspondre à des cellules tumorales). Elle est destinée à se concentrer le plus électivement possible dans les tissus à traiter. L'absorption des photons par la protoporphyrine IX est capable d'activer la molécule. A l'état singulet, elle se désactive en émettant un rayonnement de fluorescence si l'énergie absorbée est suffisante : cette fluorescence peut être mise en évidence sur la peau par la lumière de Wood. L'irradiation permet secondairement l'activation de la protoporphyrine IX, conduisant à la destruction tumorale sélective par la production de substances toxiques et un stress oxydatif.

## 4. Les produits photosensibilisants topiques et les sources lumineuses

### 1. Photosensibilisants topiques

Le photosensibilisant idéal possède quatre qualités principales : il doit assurer une captation et une rétention sélective par la tumeur, doit générer une grande quantité d'ERO, en particulier d'oxygène singulet, il doit avoir une pénétration cellulaire suffisante, et être photolabile.

L'utilisation d'acide 5-aminolévulinique topique a été proposée pour la première fois par Kennedy et Pottier en 1990 dans une étude appliquée aux KA, aux CBC superficiels et aux carcinomes épidermoïdes [3]. Son administration se fait par application locale sous occlusion pendant 3 à 5 heures, temps nécessaire pour la pénétration de l'ALA et sa transformation intra-lésionnelle en protoporphyrine IX phototoxique. Cette pénétration, évaluée cliniquement par l'étude de la fluorescence rouge, émise par les lésions en lumière de Wood dans une pièce sombre, permet d'une part d'affirmer la captation et la production de porphyrines par la tumeur, et d'autre part d'en apprécier les limites, déterminant ainsi le champ d'irradiation. Les concentrations utilisées varient de 10% à 30%. Les dérivés méthyl ester d'acide 5-aminolévulinique ayant une plus grande sélectivité, pénétrant mieux, et ayant un passage systémique très faible, sont les plus utilisés. La pénétration du produit reste cependant superficielle et dépendante des troubles de la kératinisation, limitant son intérêt au traitement de certaines lésions et notamment de carcinomes de faible épaisseur.

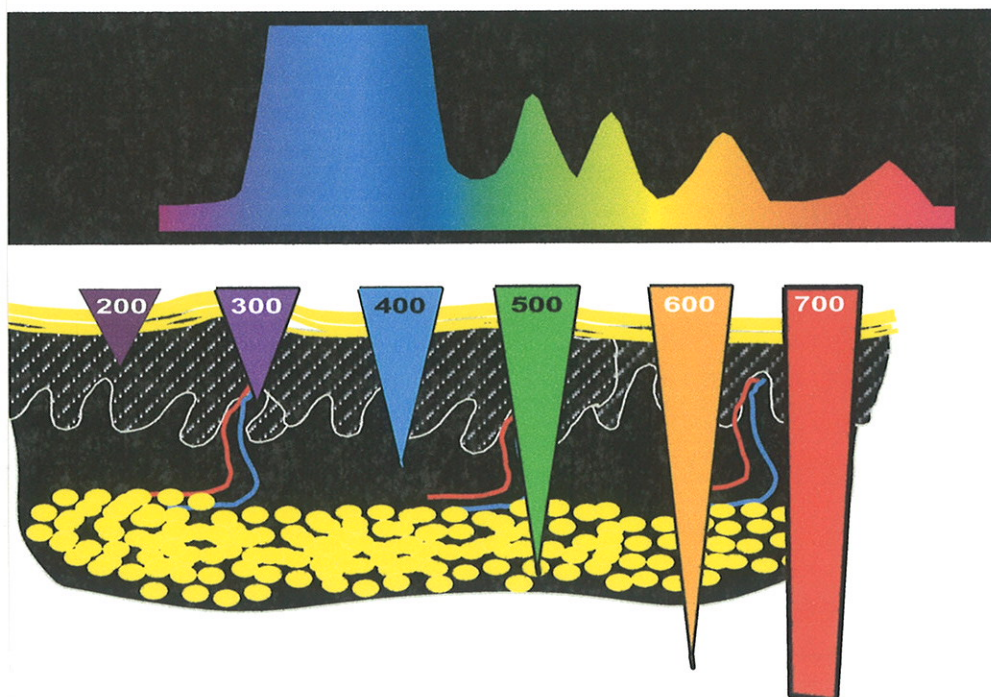
Deux produits sont actuellement proposés, mais non disponibles en France, en dehors des études cliniques [4] : Lévilan®, sous forme d'un applicateur de 5-ALA, développé par la société DUSA Pharmaceuticals, est le premier produit approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des kératoses actiniques. L'illumination se fait par une lumière bleue centrée à 417 nm, à la dose de 10 J/cm<sup>2</sup>. Le Metvix® (méthyl 5 ALA hydrochloride) est commercialisé par Photocure ASA (Oslo, Norvège), et distribué par Galderma depuis le 19 décembre 2001 : il devrait être disponible en France vers la fin de l'année 2005 avec, pour Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le traitement des kératoses actiniques et des carcinomes baso-cellulaires superficiels. L'irradiation se fait par une source de lumière rouge (Aktilite ou Cosmedico), 570-670 nm, 2 à 3 heures après

application. La plus grande spécificité du Metvix® pour les tissus pathologiques limiterait l'atteinte de la peau péri-lésionnelle.

## 2. Sources lumineuses

La protoporphyrine IX, substance photosensibilisante, absorbe sélectivement le bleu à 440-495 nm (avec une absorption maximale à 414 nm dite bande de Soret), et accessoirement dans le rouge (620-740 nm) et le vert (495-570 nm). D'autre part le choix de la source lumineuse doit être réalisé selon deux facteurs (annexe 3): la profondeur de pénétration, parallèle à la longueur d'onde du rayonnement, donc plus importante pour les irradiations en lumière rouge qu'en lumière bleue, mais également le spectre d'action et la phototoxicité des porphyrines, plutôt retrouvés dans les longueurs d'onde de la lumière bleue [5].

L'irradiation peut se faire avec des lasers, comme le laser Nd Yag ou Argon, à colorant pulsé (630 nm), ou des diodes lasers : leur indication est essentiellement endoscopique en raison de la précision de leur maniement.



**Spectre d'action des porphyrines**

Stratum corneum

Epiderme

Derme

Hypoderme

**Annexe 3 : Pénétration de la lumière dans les tissus**

La lumière monochromatique par lampes filtrées est la plus utilisée. Les sources bleues, type Blu-U Blue Light distribuée par Shering en Europe, sont munies d'une batterie de tubes fluorescents intégrés dans un illuminateur qui a la forme d'un U, et permettent d'irradier une large surface : l'énergie du bleu est suffisante pour activer l'état triplet et obtenir un effet photodynamique, mais la pénétration du bleu est limitée en profondeur au derme superficiel. La source verte type Saalman permet de traiter les lésions plus profondes, mais nécessite une source de haute pression compte tenu du petit pic d'absorption et de la moindre énergie du vert. Les sources rouges sont les plus utilisées dans les indications oncologiques : elles permettent une pénétration cutanée pouvant atteindre 10 mm, mais nécessitent une forte énergie. Les lampes Omnilux PDT et PDT 1200 de Waldmann (580-740 nm) émettent entre 20 et 200 mW/cm<sup>2</sup>, et l'Aktilite de Photocure (570-670 nm) jusqu'à 75 mW/cm<sup>2</sup>, ce qui limite le risque de brûlure.

Les diodes électroluminescentes (LED) donnent de bonnes luminosités notamment dans le rouge : l'irradiance délivrée peut atteindre 50 à 55 W/cm<sup>2</sup>.

Dans le traitement des carcinomes cutanés, les doses généralement utilisées en lumière rouge varient de 100 à 150 J/cm<sup>2</sup>, alors qu'elles sont de l'ordre de 10 à 40 J/cm<sup>2</sup> dans les indications non oncologiques.

## CHAPITRE II / Avantages et inconvénients de la technique

L'avantage principal de la PDT topique, notamment dans ses indications oncologiques, réside dans le fait que la méthode ne soit pas invasive, et ne présente pas de toxicité systémique ; elle est non chirurgicale, ambulatoire, permettant le traitement de lésions multiples et de grandes tailles, supérieures à 10 cm, en une séance. Elle peut être renouvelée après quelques semaines. Les résultats esthétiques sont très satisfaisants, et bien supérieurs à ceux obtenus avec des méthodes chirurgicales. Des troubles pigmentaires, le plus souvent transitoires (résolutifs en 6 mois), à type d'hypo ou d'hyperpigmentation, peuvent survenir [6]. Les cicatrices hypertrophiques sont rares et sont décrites au cours de carcinomes basocellulaires nodulaires [7]. La cicatrisation se fait en 4 à 6 semaines, sauf au niveau des membres inférieurs où elle peut être plus longue. Des dépilations prolongées, voire



permanentes, ont été observées. La PTD a d'ailleurs été envisagée comme un traitement potentiel de l'hirsutisme [8]. D'autre part, un autre champ d'application de la PTD topique, en carcinologie, est l'appréciation des marges tumorales avant exérèse.

L'absence de photosensibilité résiduelle est mise en évidence avec la disparition de fluorescence dès la 6<sup>ème</sup> heure suivant l'application du photosensibilisant, complète à 24 heures : aucune photoprotection n'est nécessaire, sauf en cas de grandes surfaces traitées. La littérature et les études expérimentales sur les souris ne révèlent par ailleurs aucun effet mutagène, ni d'effet carcinogène, à la différence de la PUVAthérapie. Le recul de cette technique reste toutefois trop faible pour affirmer son innocuité. On note cependant une observation isolée de mélanome type SSM, apparu sur un site multi-irradié (10 séances) [9].

Les inconvénients sont relativement modestes dans la PTD topique. Quelques signes généraux tels que la fièvre, des céphalées ou des vertiges ont été rapportés, cédant rapidement après arrêt de l'irradiation. Les effets locaux sont mineurs en lumière bleue en raison de l'action superficielle de l'irradiation. La douleur représente l'effet secondaire principal en lumière rouge, survenant pendant les séances, et variant beaucoup d'un individu à l'autre : elle ne semble pas liée à la dose, ni à la nature, ni à la taille de la lésion traitée [8]. Elle serait due à une stimulation nerveuse et/ou aux dommages tissulaires par les espèces réactives d'oxygène. Elle peut nécessiter l'arrêt de l'irradiation et du traitement. Une sensation d'échauffement est constante en cours d'irradiation, en raison d'une élévation de la température entre 39,5°C et 42,5°C, généralement bien tolérée. Une anesthésie locale à l'EMLA peut être envisagée mais est rarement nécessaire. D'autres stratégies antalgiques ont été envisagées, telles que la prémédication par benzodiazépines, l'utilisation d'un spray refroidissant, ou les vaporisations d'eau sur les lésions pendant les irradiations [8].

Une inflammation survient généralement quelques heures après l'irradiation, puis la lésion devient suintante, puis secondairement croûteuse. On note de rares cas d'ulcération. La lésion guérit rapidement en une quinzaine de jours après être passée par une phase de nécrose. Des réactions locales importantes sont parfois rencontrées lors de traitement de lésions multiples ou étendues du visage avec douleur, œdème et nécrose, ainsi que dans les indications telles que le psoriasis ou les verrues vulgaires.

Ainsi, les effets secondaires dans les indications dermatologiques sont aigus et relativement mineurs : les réactions locales sont surtout liées aux irradiations en lumière rouge, les irradiations en lumière bleue étant superficielles.

## CHAPITRE III / Indications actuelles

L'incidence grandissante des carcinomes cutanés nécessite le développement de nouvelles méthodes pour la définition précise des marges d'exérèse, et le traitement des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, avec des résultats cosmétiquement acceptables et une tolérance correcte pour le patient. La place de la PTD par rapport aux traitements de référence n'est pas encore bien établie, et nécessite le développement d'études cliniques dont certaines sont en cours.

### **1. Etudes cliniques dans les pathologies tumorales**

La PTD est basée sur l'utilisation d'un photosensibilisant, d'une irradiation lumineuse et de l'oxygène moléculaire pour détruire sélectivement certaines cellules. Quand il est localisé dans les cellules cibles, le photosensibilisant est activé par la lumière à la longueur d'onde appropriée, et induit la production, par réaction photodynamique, de l'oxygène singulet et d'autres ERO qui détruisent les cellules du tissu cible. L'accès aisé à la peau par l'application topique d'ALA permet un traitement efficace des kératoses actiniques (KA), des carcinomes basocellulaires (CBC) et de la maladie de Bowen. En 1903, Jesionek et Tappeiner expérimentèrent le traitement de lésions cancéreuses cutanées avec application préalable d'éosine et irradiation lumineuse. Après avoir étudié l'éosine en tant que photosensibilisant, ils s'intéressèrent aux hématorporphyrines qui, irradiées, révélaient une fluorescence rouge au niveau des lésions tumorales, et présentaient ainsi un intérêt diagnostique [5]. Les premiers photosensibilisants tels que le Photofrin® apparurent avec la PTD systémique, pour évoluer jusqu'à l'utilisation de la PTD topique.

La PTD a ainsi obtenu, il y a 2 ans, l'AMM dans le traitement des KA et des carcinomes basocellulaires superficiels.

## a. Kératoses actiniques

Les kératoses actiniques sont les lésions cutanées précancéreuses les plus fréquentes, touchant 60% des sujets prédisposés de plus de 40 ans : ces lésions nécessitent un traitement et un suivi régulier en raison du risque de transformation carcinomateuse (en moyenne 10 à 16% des KA). Les traitements actuels reposent sur la cryothérapie, efficace à court terme, mais limitée dans le traitement des zones étendues en raison de la douleur, et dans les lésions à risque élevé de récurrences, notamment sur certains terrains immunodéprimés ou chez les transplantés. Le 5-FU a montré un intérêt dans les formes étendues, mais au prix d'une tolérance médiocre rendant son observance difficile, et de récurrences à 6 mois estimées entre 25 et 50% à 2 ans. L'imiquimod, qui n'a pas encore obtenu l'AMM en France dans cette indication, permet d'obtenir de bons résultats, mais après plusieurs semaines de traitement, avec de nombreux effets secondaires (ulcérations, eczématisation...) [10].

Morton réalise, en 2002, une revue de la littérature comparant les traitements usuels des lésions cutanées précancéreuses et cancéreuses, et la PTD [11]. Les protocoles utilisés dans la PTD sont équivalents dans ces différentes études, avec application d'ALA à 20% sous occlusion 3 heures avant irradiation en lumière rouge à 75 J/cm<sup>2</sup>. Les résultats cliniques obtenus montraient une amélioration dans 81 à 100% des cas. Les lésions des extrémités (face dorsale des mains) répondent moins bien que celles du visage, dans l'ensemble des études réalisées.

Les autres études réalisées ces dernières années sont résumées dans le tableau ci-dessous (annexe 4) : le traitement par ALA-PTD des KA semble donc intéressant par son efficacité, en particulier sur les KA étendues, et sa tolérance en comparaison avec les traitements usuels, ainsi que ses excellents résultats cosmétiques. L'évaluation des récurrences à long terme est en cours, et les résultats préliminaires paraissent prometteurs.

Auteurs	Conception Nombre	Photosensibilisant	Longueur d'onde (nm)	Fluence (J/cm <sup>2</sup> )	Rémission	Suivi (mois)
Kennedy (1990) [3]	10	ALA 20%; 3-6h	> 600	30-540	90%	18
Jeffes (1997) [12]	196	ALA 20%; 3h	630	10-150	61%	4
Fink- Puches (1997) [13]	28 patients 251 KA	ALA 20%; 4h	Polychromatique	50: face 35: bras	93%: face, cou (71% à 3 ans) 51%: bras et mains	36
Fritsch (1998) [14]	169	ALA 20% ; 4-6h	570-750	60-144	100%	12-24
Kurwa (1999) [15]	Randomisée <i>versus</i> 5-FU KA des mains 17 patients	ALA 20% ; 4h	580-740	150	73% en une séance <i>versus</i> 70% pour 5-FU (2x/jr pdt 3 sem)	6
Karrer [16] (1999)	<i>In vitro</i> puis <i>in vivo</i> : 24 patients <i>versus</i> lumière seule	ALA 20%	Non cohérente pulsée LCP	60-160  18	Non cohérente : 84% LCP : 79% LCP seule : pas d'efficacité	
Itoh (2000) [17]	10 patients 43 KA	ALA	630 non cohérente 630 laser		82% : face, cou 56% : extrémités Lumière>laser	12
Jeffes (2001) [18]	Randomisée multicentrique 36 patients <i>versus</i> placebo	ALA 20% ; 14-18h	Lumière bleue	10	88% ( <i>versus</i> 6% placebo) Petit nombre de patients	2
Fowler (2002) [19]	Etude multicentrique randomisée <i>versus</i> véhicule 243 patients	ALA	Lumière bleue		243 patients 72% RC/11% véh. (88%/75%) 4 patients, 32 lésions : 69% RC, 9% récurrences et 22% incertaines	12 sem  4 ans
Smeizies (2002) [20]	Randomisée 193 patients 699 KA <i>versus</i> cryothérapie	Méthyl-ALA 160 mg/g 3h	Lumière rouge	75	69% : PTD 75% : cryothérapie PTD : mieux esthétique	3
Alexiades (2003) [21]	41 patients 3622 KA <i>versus</i> cryothérapie	ALA 20% ; 3h	595 (V-Beam)	4 à 7,5 10 ms 10 mm	90%	8
Pariser (2003) [22]	Randomisée multicentrique 80 patients <i>versus</i> placebo	Méthyl-ALA 160 mg/g 3h	Curelight (570- 670 nm)	75	1 séance : 68% 2 séances : 90% ( <i>versus</i> 38% : excipient)	8
Freeman (2003) [23]	Randomisée 204 patients <i>versus</i> cryothérapie <i>versus</i> placebo	Méthyl-ALA	Lumière rouge (570-670 nm)	75	91% <i>versus</i> 68% cryothérapie <i>versus</i> 30% placebo	3
Piacquadio (2004) [24]	Multicentrique 243 patients <i>versus</i> excipient	ALA 20%	Lumière bleue (417±5)	10mW/cm <sup>2</sup>	89% (1 ou 2 séances) <i>versus</i> 13% : excipient	3
Dragieva (2004) [25]	Randomisée <i>versus</i> placebo-PTD 17 patients transplantés	Méthyl-ALA 160 mg/g	Polychromatique	75 80mW/cm <sup>2</sup>	2 séances 13/17 RC, 3/17 RP, 1/17 résistance Aucune réponse pour le placebo	4
Touma (2004) [26]	18 patients > 4 KA/patient	ALA 20% 1h, 2h ou 3h Préttt à l'urée 40%	Lumière bleue (417±5)	10 16min40	85-96% : pas de différence significative /délai d'incubation ou si préttt	1 à 5

#### Annexe 4 : Résultats des études récentes de PTD et KA

## b. Maladie de Bowen

Les résultats obtenus par ALA-PTD dans le traitement des maladies de Bowen, révèlent des taux d'efficacité allant de 70 à 100%, mais il existe dans cette indication, pour l'instant, des taux de récurrences atteignant 25% à 6 mois. Une deuxième séance est alors souvent nécessaire. Une étude réalisée par Morton rapporte les résultats du traitement de 40 lésions de maladie de Bowen par ALA-PTD versus cryothérapie, retrouvant une supériorité de la PTD avec des guérisons dans 75% des cas versus 50% pour la cryothérapie. Seulement 2 lésions ont récidivé à 12 mois, toutes deux ayant été traitées par cryothérapie [27]. Salim compare en 2003, chez 40 patients présentant chacun plus de 3 lésions, les résultats d'un traitement par une séance de PTD à 100 J/cm<sup>2</sup>, ou par l'application de 5-FU pendant 4 semaines. Une guérison est obtenue avec un taux de 88% pour la PTD versus 67% pour le 5-FU, avec les lésions eczématiformes et les ulcérations liées à son application [28].

Le traitement par PTD semble être une bonne indication dans le traitement des carcinomes épidermoïdes in situ, petits et uniques, et trouve également son intérêt dans le traitement de Bowen multiples et larges. En effet, une autre étude rapporte l'efficacité de la PTD dans le traitement de 40 lésions de maladie de Bowen de plus de 2 cm de diamètre, et de 45 lésions multiples, montrant une guérison de 78% des lésions étendues, et de 89% des lésions multiples, à 12 mois après irradiation [29]. Ce traitement est utile en particulier dans les localisations d'accès difficile comme les doigts, la face ou en péri-anal, avec une excellente tolérance. Il existe 2 cas de rémission complète d'érythroplasie de Queyrat du gland et un cas de régression partielle [30].

## c. Carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires

Les résultats obtenus dans le traitement des CBC varient entre 79 et 100% dans les lésions superficielles, et de 10 à 67% dans les CBC nodulaires [31]. Le manque d'efficacité du traitement par ALA-PTD peut être expliqué par la pénétration limitée du 5-ALA, ainsi que celle de la lumière, dans les couches cutanées les plus profondes. Thissen rapporte le traitement de 23 CBC nodulaires par une irradiation unique en lumière rouge à 120 J/cm<sup>2</sup>, après un curettage préalable de la lésion au scalpel, avec 92% de guérison clinique et

histopathologique [32]. D'autres produits favorisant la pénétration de 5-ALA ont été utilisés en association avec la PTD, tels que le diméthylsulfoxyde [33].

Des études comparatives avec les traitements usuels des CBC, tels que la cryochirurgie ou l'exérèse chirurgicale, ont été réalisées, avec des résultats équivalents à court terme, mais révélant des taux de récurrences plus importants avec l'ALA-PTD : la technique pourrait donc être optimisée par l'utilisation de concentrations de photosensibilisants et d'une dose d'irradiation plus forte afin de causer des nécroses tumorales plus importantes. Par ailleurs, en raison de la bonne tolérance du traitement et de l'absence de séquelle cicatricielle, un traitement secondaire, en cas de récurrence, peut être envisager par une nouvelle séance de PTD ou par les traitements usuels.

La meilleure indication de la PTD dans le traitement de CBC est la prise en charge des formes superficielles, dans les zones à faible risque, lorsque l'on veut un meilleur résultat cosmétique que la chirurgie et que le patient fait preuve de compréhension quant à la nécessité d'un suivi régulier. Les différentes études réalisées à ce jour sont résumés dans le tableau ci-dessous (annexe 5).

L'intérêt de la PTD dans les CBC sclérodermiformes et/ou pigmentés n'a pas été rapporté. Les résultats obtenus jusqu'à ce jour dans le traitement par ALA-PTD, des lésions cancéreuses et pré-cancéreuses cutanées, semblent concluants, en particulier dans les lésions multiples et superficielles localisées sur une même zone d'irradiation : une étude comparative de ces différentes indications avec un traitement par imiquimod (Aldara®) pourrait cependant être intéressante.

Auteurs	Type de lésions	Conception Nombre	Photosensibilisant	Longueur d'onde (nm)	Fluence (J/cm <sup>2</sup> )	Réponse complète (%)	Suivi (mois)
Kennedy (1990) [3]	Superficiel	80	ALA 20% ; 3-6h	> 600	30-540	90	2-3
Svanberg (1994) [34]	Superficiel	55	ALA 20% ; 4-6h	630	60	100	< 14
Svanberg (1994) [34]	Nodulaire	25	ALA 20% ; 4-6h	630	60	100	< 14
Calzavara-Pinton (1995) [35]	Superficiel	23	ALA 20% ; 6-8h	630	60-80	87	24-36
Calzavara-Pinton (1995) [35]	Nodulaire	30	ALA 20% ; 6-8h	630	60-80	50	24-36
Warloe (1995) [36]	Superficiel	141	ALA 20% ; 3h	630	40-200	92	3-12
Warloe (1995) [36]	Nodulaire	24 (< 2mm) 56 (> 2mm)	ALA 20% ; 3h	630	40-200	67 34	3-12
Wennberg (1996) [37]	Superficiel	190	ALA 20% ; 3h	620-670	75-100	92	6
Morton (1998) [38]	Superficiel	27 26	ALA 20% ; 4h 6h	615-645	150	59 100	17-27 6-16
Fink-Puches (1998) [39]	Superficiel	95	ALA 20% ; 4h	> 515	20-130	56	3-60
Wang (2001) [40]	Superficiel et nodulaire	Randomisée versus cryothérapie 88 (47/41)	ALA 20% ; 6h	635	60 (80±20 mW/cm <sup>2</sup> )	Persistance CBC 25% PTD/ 15% cryo	3 et 12 avec histo
Soler (2001) [41]	Superficiel et nodulaire	Rétrospective non comparative 350	Méthyl-ALA 24h ou 3h	Lampe halogène	50-200	79	35 (2 à 4 ans)
Horn (2003) [42]	Superficiel et nodulaire	Multicentrique prospective 85 (108 lésions)	Méthyl-ALA 2 séances/8j 1 ou 2 cycles			CBCs :92/85 CBCn:87/75 CBCsévères : 57/43 18% récid 94% bons/cosmétique	3 : clin/histo 24
Itkin (2004) [43]	Superficiel	36 (2 patients)	ALA 20% ; 1-5h	417	1000	72	8
Itkin (2004) [43]	Nodulaire	16	ALA 20% ; 1-5h 2 séances/2-4 mois	417	1000	31	8
Rhodes (2004) [44]	Nodulaire	Multicentrique randomisée versus chirurgie 101 (52 PTD/49 chirurgie)	Méthyl-ALA ; 3h 2 séances/ 8 jours	570-670	75	91%/98% chirurgie 83%/96% chirurgie 3 réc/ 1 réc chirurgie	3 12 24

### Annexe 5: PTD et CBC superficiels

#### d. Lymphomes cutanés

La PTD s'est avérée efficace de façon anecdotique dans quelques cas de lymphomes cutanés T, en particulier dans les formes cliniques à plaques localisées, peu infiltrées [45]. L'accumulation du photosensibilisant dans les lignées lymphocytaires a déjà été étudiée. Wolf rapporte 2 cas de mycosis fungoïde traités par ALA-PTD à 40 J/cm<sup>2</sup> en lumière blanche en 5 séances. Bien toléré, ce traitement permettait une guérison clinique et histologique des lésions pendant 8 et 14 mois pour chaque patient [46]. Les résultats semblent ainsi intéressants dans les formes débutantes en plaques, mais la PTD effectuée dans les formes tumorales est décevante.

#### e. Autres indications oncologiques

Plusieurs études ont été retrouvées dans la littérature concernant les carcinomes épidermoïdes invasifs, les métastases de carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes mammaires, les mélanomes, et les sarcomes de Kaposi : aucun résultat intéressant concernant leur prise en charge par la PTD n'a été mis en évidence.

## 2. Etudes cliniques dans les pathologies non tumorales

Ces dernières années, l'intérêt de la PTD s'est élargi au traitement des dermatoses inflammatoires telles que le psoriasis ou l'acné, des dermatoses infectieuses telles que les verrues, ou de la photoréjuvenation [47].

#### a. Infections à HPV (*Human Papilloma Virus*)

Le rationnel thérapeutique de l'utilisation de la PTD dans le traitement des verrues vulgaires est basé sur leur caractère prolifératif et leur nature inflammatoire. Une étude réalisée en 1999 par Stender sur 62 patients atteints de verrues, rapporte les résultats d'un traitement par ALA-PTD à 45 J/cm<sup>2</sup>, avec 3 séances à 3 semaines d'intervalle. Seulement 52 patients ont terminé le traitement en raison de la douleur liée aux irradiations pour 50% d'entre eux. Pour ceux ayant eu la totalité des séances, 58% étaient guéris, sans récurrence à 17 mois de suivi [48]. Le traitement par PDT de 30 patients porteurs de 250 verrues



récalcitrantes *versus* cryothérapie révélait une supériorité des irradiations en lumière blanche par rapport aux lumières rouge ou bleue. La tolérance médiocre des séances restait cependant un facteur limitant de la technique [49]. Ainsi, sans être un traitement de première intention, la PTD peut être une alternative thérapeutique intéressante chez les sujets porteurs d'un grand nombre de verrues comme les immunodéprimés, ou éventuellement sur des verrues superficielles et étendues comme les verrues en mosaïque, mais les doses nécessaires et la douleur induite de ce fait lors des irradiations en limitent les indications. La réduction de taille des lésions traitées permet dans un deuxième temps de réaliser d'autres traitements complémentaires : kératolytiques topiques ou destruction par cryothérapie ou laser [50].

Ross et al ont étudié la distribution et la cinétique de la protoporphyrine IX dans les condylomes acuminés et la peau normale adjacente. L'intensité de la fluorescence a été retrouvée supérieure au niveau des condylomes, avec des variations selon leurs localisations, les condylomes anaux paraissant plus actifs que les génitaux. Les essais de traitement par ALA-PTD réalisés ont été concluants avec des taux de guérisons atteignant 66% pour des doses d'irradiation de 75 J/cm<sup>2</sup>. Aucune différence significative n'était retrouvée par rapport aux traitements usuels tels que la vaporisation au laser CO<sub>2</sub> [51].

Un cas d'épidermodysplasie verruciforme chez une patiente de 65 ans a également montré des résultats probants après une séance d'irradiation en lumière rouge à 160 J/cm<sup>2</sup> avec application préalable d'ALA à 20% sous occlusion pendant 6 heures. A 6 mois, on ne notait pas de récurrence clinique et histologique, mais l'hybridation *in situ* du prélèvement réalisé au niveau de la zone traitée restait positif pour HPV type 8 [52].

## b. Psoriasis

L'utilisation de la PDT dans le psoriasis est ancienne et repose sur l'accumulation de protoporphyrine IX dans les plaques, confirmée en lumière de Wood. Son intérêt résiderait, par rapport à la photothérapie conventionnelle, dans un effet plus prolongé qui diminuerait le nombre de séances, et de l'absence d'effet mutagène à long terme. Seules de petites séries de cas ou études pilotes ont été publiées avec des taux de réponses variables (5 à 100%) après des séances uniques ou répétées (jusqu'à 12), et des taux de récurrences élevés, parfois seulement au bout de 15 jours [53]. Globalement, il n'y a pas, pour l'instant, de résultats intéressants dans cette pathologie, et la dernière étude publiée par Radakovic-Fijan, randomisée en double aveugle sur 29 patients, l'a à nouveau confirmé [54]. L'utilisation de

L'ALA-PTD dans le psoriasis, aux doses nécessaires dans cette indication, est limitée en raison du risque de phénomène de Koebner, et de la tolérance médiocre.

### c. Autres indications plus rares

Un cas de naevus sébacé de Jadassohn (NSJ) traité efficacement par ALA-PTD a été rapporté par Dierickx et al, en lumière rouge, après 13 séances à 4 à 8 semaines d'intervalle. Deux nodules résistants furent curettés immédiatement avant les 2 dernières séances, permettant une guérison clinique du NJS, avec un excellent résultat esthétique, sans effet secondaire important notable ou récurrence à 16 mois. Cette étude permettait de mettre en évidence une action photodestructrice de la PTD sur les glandes sébacées [55].

Horio et al rapportent le traitement d'une hyperplasie sébacée sénile avec une lumière polychromatique, répétée 3 fois à une semaine d'intervalle, permettant une diminution de taille de la lésion malgré la persistance de papules, sans guérison complète. Le traitement était bien toléré, avec œdème modéré et hyperpigmentation transitoire. Aucune récurrence n'était notée un an après la fin du traitement [56].

Des résultats intéressants ont été obtenus dans les lichens scléreux vulvaires traités par PTD topique avec un laser colorant pulsé à 635 nm et 80 J/cm, se traduisant en particulier par une amélioration de la symptomatologie.

Peu d'efficacité dans les maladies de Paget extra-mammaires, par rapport aux autres traitements conventionnels, a été notée. En revanche, un cas rapporté de maladie de Paget vulvaire inopérable ayant déjà bénéficié d'une chimiothérapie et d'une électron-thérapie, a montré de bons résultats. Après une séance d'ALA-PTD en lumière blanche à 500 J/cm<sup>2</sup> avec application préalable d'ALA à 20%, suivie de 9 séances avec injection intra-lésionnelle d'ALA à 10%, une amélioration histologique nette était notée [57].

Des cas d'hirsutisme traités par ALA-PTD ont montré des améliorations, en corrélation avec la fluence utilisée : 50% d'amélioration étaient notés à 100 J/cm<sup>2</sup>, jusqu'à 90% à 200 J/cm<sup>2</sup> [58].

Ruiz-Rodriguez rapporte les résultats obtenus par l'utilisation de l'ALA-PTD avec IPL (*Intense Pulse Light*), permettant un traitement des KA, sans cicatrice et bien toléré, associée

à un phénomène de remodelage : 2 séances d'irradiation à 40 J/cm<sup>2</sup> ( pulse de 4ms, interpulse de 40 ms ), précédées d'application d'ALA à 20% sous occlusion pendant 4 heures, permettaient le traitement de 34/38 KA chez 17 patients [59]. En 2003, Touman et al rapportent 18 patients présentant un photovieillissement diffus modéré, associé pour 4 d'entre eux à des lésions de KA, traités par ALA-PTD en lumière bleue à 10 J/cm<sup>2</sup> : des résultats significatifs sont notés pour l'amélioration de la texture cutanée, des rides fines et du teint, ainsi que des lésions précancéreuses, mais de moins bons résultats sont obtenus concernant les troubles pigmentaires, et aucun concernant les rides profondes [60]. Les auteurs conseillent ainsi la réalisation d'une microdermabrasion avant séance afin de favoriser la pénétration de l'ALA. Des études en lumière rouge sont en cours.

Quelques essais ont été réalisés avec succès sur les maladies inflammatoires liées à un trouble de la kératinisation. Deux cas de pemphigus chronique bénin familial ont montré de bons résultats après une séance d'ALA-PDT, à 75 J/cm<sup>2</sup>, malgré quelques effets secondaires à type de prurit et douleur pendant l'irradiation [61].

Dans la littérature, six cas de maladie de Darier ont été traités par une séance d'ALA-PTD, à des doses équivalentes aux précédentes, permettant une guérison des lésions maintenue de 6 mois à 2 ans chez 4 patients [62].

Des études sont également parues récemment concernant le traitement par ALA-PTD des leishmanioses cutanées, la sarcoidose cutanée, et des sclérodermies localisées.

En se basant sur l'efficacité déjà connue de la PDT sur certains cas de maladies inflammatoires cutanées chroniques telles que le psoriasis ou le lichen scléreux, une étude pilote a été réalisée sur 5 patients présentant des lésions de sclérodermie localisée, traitées inefficacement par les méthodes conventionnelles. Après application d'ALA à 3%, une irradiation en lumière incohérente était faite 1 à 2x/semaine, à 10 J/cm<sup>2</sup>, pendant 3 à 6 mois. Une amélioration nette était constatée sur la zone traitée, sans récurrence à 2 ans, avec pour seul effet secondaire une hyperpigmentation de la zone traitée [63].

Karrer et al rapporte un cas de sarcoidose cutanée des jambes, avec de nombreuses tentatives échouées de traitements topiques et systémiques. Après application de gel d'ALA à 3% contenant 40% de diméthyl sulfoxyde sur les lésions, sous occlusion pendant 6 heures, une irradiation, à 580-740 nm, à 20 J/cm<sup>2</sup>, était réalisée. Le traitement comprenait 22 séances, au rythme de 2 séances par semaine pendant 8 semaines, puis une fois par semaine. Un contrôle histologique était effectué au 4<sup>ème</sup> mois après traitement, révélant une peau normale. On ne notait pas de récurrence à 18 mois [64]. Des résultats identiques étaient obtenus dans une étude

réalisée par Henk sur 11 patients israéliens porteurs de 32 lésions de leishmaniose cutanée. Les séances après application d'ALA à 10% pendant 4 heures, suivie d'une irradiation en lumière rouge à 100 J/cm<sup>2</sup>, étaient répétées une fois par semaine jusqu'à disparition des amastigotes au frottis des lésions : toutes les lésions étaient négativées sauf une, avec une diminution de taille de 67% après une à 2 séances [65].

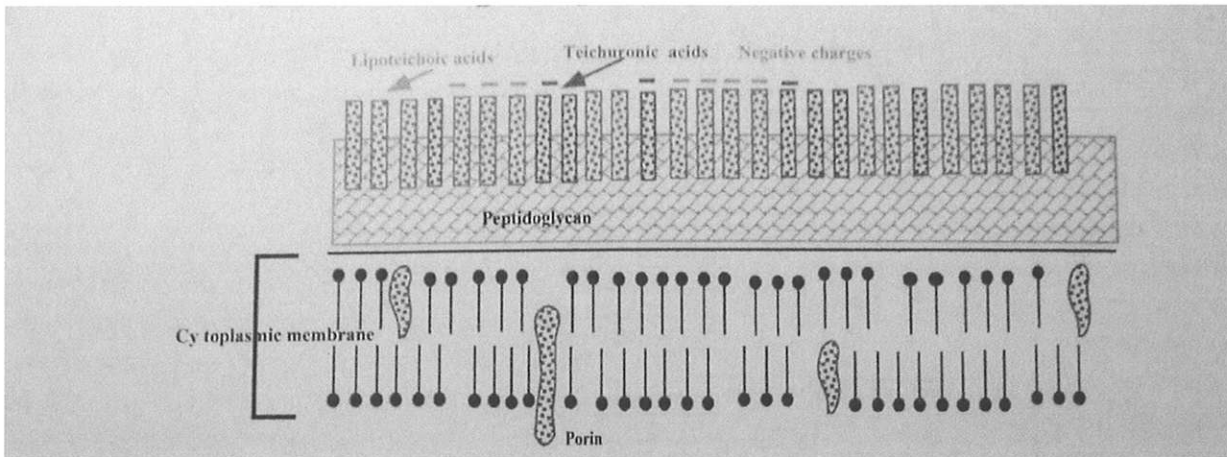
Gold et al rapportent quatre cas d'hydradénite suppurative traités par 3 à 4 séances d'irradiation en lumière bleue, pendant 15 à 20 minutes, après application d'ALA à 20% pendant 30 minutes. Aucun effet secondaire n'était noté pendant et après le traitement, et une amélioration était constatée pour 75 à 100% des lésions [66].

### 3. Théorie antimicrobienne et intérêt de la PTD dans l'acné

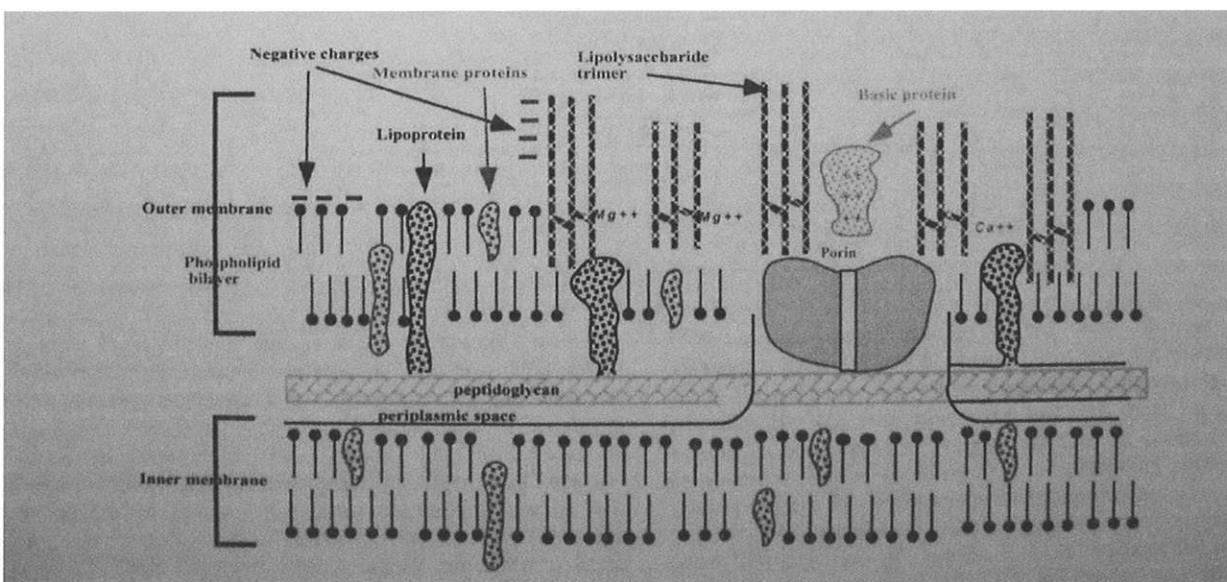
L'activité sur les micro-organismes de la PTD a été étudiée pour la première fois il y a plus de 100 ans : Raab observe accidentellement une toxicité de l'acidine hydrochloride contre *paramecia caudatum*, dépendante de l'exposition lumineuse. De nouvelles expérimentations montrent alors que, non seulement cet effet toxique n'est pas lié à la chaleur, mais aussi que l'interaction de l'oxygène est indispensable à la destruction bactérienne. Cette découverte de l'action antibactérienne de la photothérapie est alors délaissée au milieu du siècle dernier au profit de la découverte des antibiotiques, en particulier la pénicilline en 1928. Mais ces dernières années, l'émergence de nouvelles souches résistantes ont nécessité le développement de nouvelles stratégies antibactériennes : de nombreux composés chimiques ayant des propriétés photosensibilisantes ont été testés, et montrent des activités variées sur les bactéries gram + et gram -. La PTD antibactérienne utilise ainsi une lumière visible ou ultraviolette en association avec un agent photosensibilisant, afin d'induire une réaction phototoxique responsable d'un dommage ou de la mort du germe.

La photoactivation des bactéries est basée sur un processus selon lequel certains photosensibilisants s'accumulent en quantité suffisante au niveau de la membrane cytoplasmique après pénétration dans la cellule, cible permettant l'induction des dommages irréversibles au sein de la bactérie. Ainsi, dans un premier temps, les photosensibilisants, par une interaction électrostatique, vont s'accumuler au niveau de la membrane externe de la bactérie : à ce stade, cette accumulation permet une première altération bactérienne, mineure,

par phototoxicité. Cependant, dans un second temps, il existe une sensibilité différente des bactéries gram + et gram - à cette photoactivation : en effet, il semble exister une résistance relative des bactéries gram -. Ce phénomène serait lié à la composition de la membrane externe des bactéries. Les gram + possèdent une couche fine perméable de protéoglycannes (annexe 6), contrairement à la membrane des gram - constituée d'une structure organisée et imperméable de substances lipidiques et protéiques (annexe 7). L'apport de Tris-EDTA, en permettant la désorganisation de cette structure membranaire, favoriserait la pénétration des photosensibilisants jusqu'à la membrane cytoplasmique, et augmenterait les dommages cytotoxiques. Par ailleurs, les bactéries gram - possèdent une couche membranaire externe supplémentaire dans leur architecture, composée de lipopolysaccharides, de lipoprotéines et de protéines ayant une fonction porine. Les substances hydrophiles peuvent diffuser à travers cette membrane par l'intermédiaire des porines, mais elles restent une barrière de protection contre les hôtes cellulaires ou les facteurs de défense humorale [67].



**Annexe 7 : Structure de la membrane externe des bactéries gram positif**



**Annexe 8 : Structure de la membrane externe des bactéries gram négatif**

Ces différents mécanismes peuvent ainsi expliquer la résistance relative des bactéries gram -, notamment l' *escherichia coli* sur laquelle se sont basées la plupart des études, à la photosensibilisation et à la PTD antibactérienne. Par ailleurs, Jori et al, dans une étude non publiée, ont constaté l'absence d'émergence de résistances des bactéries à la photosensibilisation après 15 ans d'application, contrairement aux antibiotiques. Ceci est lié à l'action de certains antibiotiques sur l'ADN bactérien avec induction de mutations génétiques adaptatives et survenue de souches résistantes, alors que le photosensibilisant cible son action sur l'ultrastructure membranaire bactérienne. La PTD permet donc une phototoxicité des bactéries résistantes aux antibiotiques, au même titre que les bactéries naïves. La principale limite de cette technique reste alors une destruction bactérienne optimale, sans altération des

tissus avoisinants, dont les cellules constitutives peuvent également interagir avec le photosensibilisant.

De nombreuses études ont déjà montré des résultats intéressants. Au niveau des plaies infectées, les résistances de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa* se sont développées ces dernières années [68]. Les ulcères de jambe ont montré une augmentation de 24 à 50% de surinfection par *S. aureus* résistant à l'oxacilline de 1992 à 1996, et de 9 à 24% par *P. aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine : cette évolution rapide est liée à l'utilisation grandissante des antibiotiques systémiques en dermatologie. Orenstein a montré l'intérêt de l'utilisation des porphyrines dans l'éradication de *S. aureus* sur les brûlures cutanées surinfectées [69]. Zenia et al ont également montré une efficacité de la PTD sur *S. aureus* ou le streptococcus  $\beta$  hémolytique du groupe A responsable des impétigos, en utilisant des concentrations de photosensibilisants et des doses d'irradiation très inférieures à celles utilisées dans les autres indications cutanées de la PTD [70]. Ces propriétés ont été récemment utilisées dans le traitement de la dermatite atopique, la colonisation par *S. aureus* étant de 76% sur les zones saines du sujet atopique, et 100% sur les zones lésionnelles (2 à 25% chez le sujet normal). D'autres études ont été effectuées dans le traitement du psoriasis, les lésions pouvant être exacerbées par une infection streptococcique, et les plaques étant colonisées par *S. aureus*.

De même, avec l'émergence de nouvelles souches bactériennes multirésistantes, dans les localisations infectieuses d'accès difficiles, liées à une mauvaise diffusion antibiotique ou perfusion de certains tissus, ou chez les patients immunodéprimés, la PTD peut représenter une nouvelle arme. En effet, l'administration du photosensibilisant peut être envisagée de manière locale, topique ou intracavitaire dans une zone infectée, avec irradiation de longueur d'onde appropriée par l'intermédiaire d'une fibre optique, permettant la photodestruction bactérienne. Ainsi, cinq cas d'abcès cérébraux ont été rapportés par Lombard : après craniotomie et drainage chirurgical, le photosensibilisant est introduit dans la zone à traiter, et l'irradiation réalisée dans les minutes qui suivent a permis l'obtention de résultats favorables. En revanche, son utilisation, essentiellement topique, ne présente aucun intérêt dans la prise en charge des bactériémies.

## **DEUXIEME PARTIE : L'ACNE**

L'acné est une affection cutanée touchant 80% des adolescents (79% des filles et 91% des garçons). Malgré le faible pourcentage évoluant vers une acné prolongée et marquée, elle reste une manifestation cutanée entraînant une disgrâce esthétique, avec un impact sur la vie affective et sociale des adolescents. Les trois principaux facteurs intervenant dans sa genèse sont l'hyperséborrhée, la kératinisation de l'infundibulum des follicules sébacés, et l'inflammation périfolliculaire faisant intervenir une bactérie : le *Propionibacterium acnes*.

### **CHAPITRE I / Généralités**

L'acné représente 15 à 20% des consultations dermatologiques. Sa fréquence, les manifestations cliniques et les perturbations psychologiques qu'elle engendre, justifient de comprendre les facteurs physiopathologiques qui participent à sa formation de manière à mieux la prendre en charge.

#### **3. Epidémiologie**

L'acné est l'une des dermatoses les plus fréquentes de l'adolescence, et son diagnostic ne pose habituellement aucune difficulté. Pratiquement tout être humain s'y trouve confronté au cours de son existence, au moins dans une expression minimale. On considère actuellement que 80 à 90% des jeunes (filles et garçons) présentent une forme d'acné ne nécessitant pas de traitement, 10 à 20% une forme plus sévère devant être traitée, et 1% de ceux-ci (3 à 4% chez les hommes et 0,4% chez les femmes) pose des problèmes de prise en charge difficile.

L'acné débute à la puberté. Les lésions caractéristiques sont précédées d'une séborrhée : la puberté sébacée est généralement plus précoce que la puberté génitale et les premières règles, notamment chez la fille, dès l'âge de 8-9 ans, ce qui peut aussi constituer un facteur



prédictif de gravité. En raison d'une stimulation androgénique physiologiquement plus importante, et d'une séborrhée plus marquée et persistante, le jeune homme aura en principe tendance à développer une acné plus développée, et de façon plus fréquente que la jeune fille. Le pic de fréquence se situe entre 15 et 18 ans, un peu plus précocement chez la fille (12 à 16 ans). Les formes néonatales (acne neonatorum), infantile (acne infantum) et adulte, au-delà de 25 ans (acne adultorum ou tarda), sont plus rares, la dernière mentionnée touchant environ 7% des patients atteints d'acné.

L'évolution est spontanément régressive dans la majorité des cas : l'issue naturelle est généralement atteinte vers l'âge de 20 ans dans le sexe masculin. Dans le sexe féminin, l'acné a tendance à se prolonger jusqu'à l'âge de 22-25 ans. Environ 90% des acnés régressent avant la trentaine. C'est pourquoi de nombreux patients, parents, mais aussi médecins, attachent peu d'importance à la maladie. Toutefois plusieurs études mettent en évidence des problèmes d'ordre psychologique, social ou sexuel chez au moins 60% des patients interrogés.

Les études concernant les données épidémiologiques de l'acné différencient l'acné constatée à l'examen clinique, et les sujets se présentant comme acnéiques. En effet, lors d'un examen fait par un dermatologue, on constate que dans la tranche de 13-18 ans, l'acné est quasi-constamment présente. On prend alors en compte ce qu'il est convenu d'appeler l'acné physiologique, c'est-à-dire celle se traduisant par quelques comédons associés de temps à autre à une lésion inflammatoire. Ces sujets se considèrent en l'occurrence comme non-acnéiques.

#### **4. Evaluation de la gravité et du retentissement psychologique**

L'acné reste un paradoxe : elle engendre une demande thérapeutique importante, liée à son retentissement psychologique, mais reste pour certains un problème esthétique, ne mettant pas en jeu le pronostic vital, les soins locaux pouvant être suffisants dans les formes minimales. Cependant, l'acné entraîne une profonde altération de la qualité de vie et de l'image de soi des adolescents, avec des répercussions sur leur vie personnelle, leur vie affective, et professionnelle. Ce facteur est à prendre largement en compte dans la prise en charge de ces malades. Une étude réalisée par Klasser entre août 1993 et octobre 1994 traduit les résultats

d'un questionnaire adressé à 130 patients présentant une acné modérée à sévère, comprenant 3 évaluations clinico-psychologiques, concernant essentiellement la qualité de vie des patients acnéiques à 4 et 12 mois après début du traitement [71]. Avant traitement, ces patients décrivaient des sensations de douleur et d'inconfort, ainsi qu'une anxiété et une tendance dépressive 2 à 3 fois plus importante que le reste de la population : une amélioration significative était notée sur les nouvelles évaluations dès la 4<sup>ème</sup> semaine, hormis pour les troubles anxieux. Ainsi, il paraît fondamental d'évaluer la qualité de vie des patients acnéiques, au même titre que la gravité des lésions cliniques. Par ailleurs, la mise en route d'un traitement, même léger, paraît essentielle dans l'amélioration du confort de vie, de même qu'une éventuelle prise en charge psychologique.

Différents regards peuvent être portés sur l'acné d'un adolescent, à commencer par celui qu'il porte sur lui-même et celui qu'il imagine que les autres portent sur lui. On comprend aussi que les dermatoses affichantes soient encore plus mal supportées à l'adolescence, cette période où le jeune prend conscience de l'importance du regard des autres sur lui, où il découvre qu'il a besoin de séduire d'autres personnes que ses parents. Une étude réalisée en 2001 par Jerry met en évidence la perception de l'acné par les patients atteints, à l'aide d'un questionnaire : ces données montrent que l'acné est le plus souvent considérée comme génétique ou hormonale, mais également liée en grande partie à l'alimentation, à un manque d'hygiène ou à des infections [72]!

Dans les dernières années, les cercles professionnels, notamment aux Etats-Unis, se sont interrogés sur un possible lien de causalité entre le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne et la survenue de dépressions et de gestes suicidaires [73]. En effet, on a observé une augmentation statistique du nombre de suicides dans le groupe de patients traité par isotrétinoïne. Un lien causal n'a été à ce jour ni démontré, ni formellement écarté. Toutefois il semble évident que l'acné en soi représente une surcharge psychologique significative, qui pourrait conduire à la dépression et à des tentatives de suicide. Cela se conçoit facilement du fait que les adolescents, statistiquement les plus concernés par l'acné, se trouvent précisément dans une phase intensive de développement de la personnalité et d'intégration sociale, dans une dynamique de groupe typique qui accorde beaucoup d'importance à l'apparence physique [74]. D'autre part, il a été démontré à plusieurs reprises que le traitement par isotrétinoïne pouvait améliorer voire supprimer des états dépressifs et anxieux.

L'acné est souvent considérée comme un passage obligé de l'adolescent avant sa maturité, et donc comme une affection quasi-physiologique destinée à s'effacer avec le temps. Mais ce peut être une affection sévère altérant gravement l'image de soi et la qualité de vie, conduisant à des traitements répétés et continus, mal vécus par le jeune patient..

## CHAPITRE II / Physiopathologie

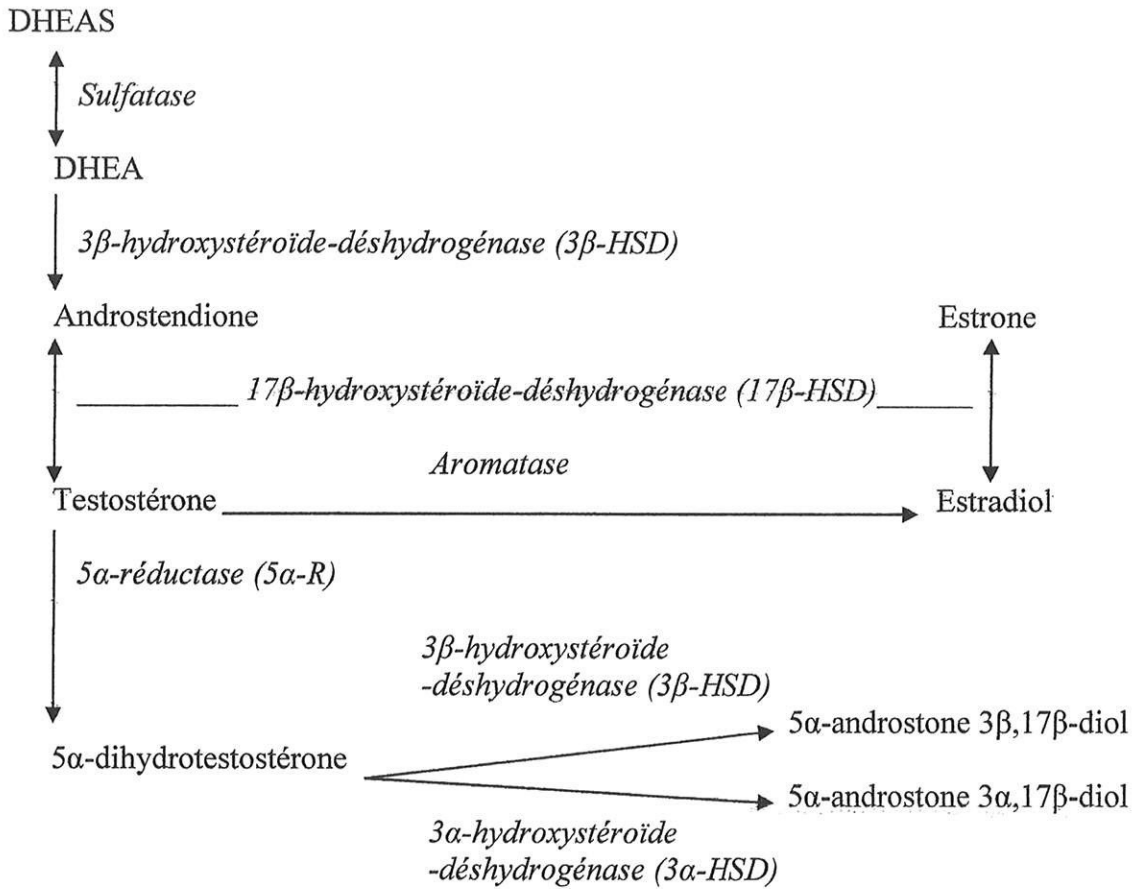
L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé dans laquelle interviennent trois facteurs qui sont étroitement imbriqués et se succèdent : une hyperséborrhée et une rétention sébacée, la prolifération d'un germe, le *Propionibacterium Acnes* (P. acnes), et une inflammation.

### **1. Séborrhée**

La sécrétion sébacée est augmentée au cours de l'acné : elle est hormono-dépendante, en particulier sous l'effet des androgènes, qui augmentent la taille et la sécrétion des glandes sébacées.

Les gonades et les glandes surrénales produisent la majorité des androgènes circulants. Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène : elle est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule et, en plus faible quantité, par les surrénales. Elle se lie dans le sang à une protéine de liaison, la *sex hormon binding globulin* (SHBG), et à l'albumine. Chez la femme, ce sont les précurseurs de la testostérone qui sont sécrétés : le  $\delta$ 4-androstendione provient des ovaires, alors que la déhydroépiandrostendione (DHEA) et son sulfate (SDHEA) sont d'origine surrénalienne (annexe 9). Les précurseurs de la testostérone et la fraction libre de la testostérone peuvent être transformés en 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT) par action de la 5 $\alpha$ -R (5 $\alpha$ -réductase), seule capable de stimuler la synthèse de sébum. Au niveau des tissus périphériques, les aromatasés transforment les androgènes en estradiol et estrone. La progestérone et l'estradiol ont la capacité de se fixer sur les récepteurs aux androgènes et d'exercer ainsi un effet anti-androgène par compétition directe. Dans la peau, les récepteurs fixant les androgènes sont présents dans toutes les cellules, mais particulièrement abondants

au niveau des couches basales des glandes sébacées et dans les kératinocytes de la gaine externe de la racine du follicule pileux.



### Annexe 9 : Métabolisme des androgènes

Les principales enzymes de ce métabolisme existent dans la peau et en particulier dans les diverses structures de l'appareil pilo-sébacé : leur activité est souvent liée au volume de la glande, et est plus importante chez l'homme. Il existe donc un métabolisme cutané des androgènes qui, nécessairement, participe grandement à leur effet, tant locaux que généraux. Par des actions intracrines ou paracrines, il est donc logique que se trouvent conditionnées les activités loco-régionales responsables de l'hypercornification infundibulaire.

Le taux des androgènes circulants est le plus souvent normal au cours de l'acné chez l'adolescent : il existe donc soit une réceptivité individuelle des androgènes au niveau de la glande sébacée, soit un grand nombre de récepteurs, conduisant à une production ou une

métabolisation accrue de DHT, avec comme conséquence une augmentation de la production de sébum.

La présence de 5 $\alpha$ -R de type 1 au niveau des glandes sébacées est bien plus importante dans les régions du corps où se développe l'acné (visage, décolleté, dos) par rapport au reste du corps. Son activité et sa quantité sont augmentées chez les femmes acnéiques, aboutissant à une surproduction de DHT. Il existe donc des femmes qui, même avec des taux d'androgènes sériques normaux, peuvent produire des androgènes à l'intérieur des glandes sébacées grâce à l'intervention de cette enzyme. La réceptivité variable des glandes sébacées d'un individu à l'autre, liée à ce matériel enzymatique, explique également que les adolescents soient plus ou moins touchés par l'acné.

La séborrhée serait également liée à l'hormone de croissance, qui augmentée au cours de l'adolescence, stimule la sécrétion d'*insuline like growth factor* (IGFs).

On retrouve en revanche, chez les filles prépubères ayant une acné comédonienne, une augmentation du taux de SDHEA. A la puberté, chez la femme, apparaît une production d'androgènes par les glandes surrénales d'abord (adrénarche) puis par les ovaires (pubarche). En effet, l'ovaire est constitué de deux compartiments : le stroma qui synthétise les androgènes, testostérone et  $\delta$ 4-androstendione essentiellement, et de la DHEA en plus faible quantité, et le follicule qui sécrète les oestrogènes en première phase du cycle, et de la progestérone en deuxième phase. A la puberté, la production du stroma apparaît la première, suivie ensuite de la production des oestrogènes, puis de la progestérone. Ceci entraîne une production accrue d'androgènes par les surrénales et par le stroma ovarien, alors que les anti-androgènes naturels que sont la progestérone, l'estradiol et l'estrone n'augmentent que progressivement, d'où une hyper-androgénie relative pratiquement constante et physiologique qui joue un rôle probablement majeur sur le développement de l'acné à cette période.

Par ailleurs, des récepteurs ont été identifiés récemment dans les sébocytes : *les PPAR* (*peroxysome proliferator-activated receptor*), récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ , dont la plus importante est la forme  $\gamma$  (annexe 10). Les acides gras libres, l'acide linoléique et les androgènes activent ces récepteurs, qui liés au *RXR* (*retinoid X receptors*) (formation d'hétérodimères), induiraient des modifications de prolifération, de différenciation des sébocytes ainsi que la synthèse d'acides gras libres. Ils sont ainsi impliqués dans la maturation de la glande sébacée, et l'initiation de la réaction inflammatoire dans l'acné. Ce récepteur PPAR des glandes sébacées pourrait représenter une nouvelle cible dans les traitements anti-acnéiques [75].

## 2. Kératinisation infundibulaire

Les premières théories concernant l'existence d'un bouchon corné de l'acroinfundibulum, portion distale du follicule, responsable de l'accumulation de divers matériels dans le follicule, ne sont plus admises de nos jours. En effet, les premières lésions consistent en une hyperkératinisation de l'infundibulum à son extrémité inférieure : les couches granuleuses et cornées s'hyperplasient, et l'adhérence des cellules cornées entre elles paraît s'accroître. La lésion initiale, le micro-comédon, alors formée, est cliniquement invisible : il est pourtant présent dans 28% des biopsies réalisées en peau apparemment normale chez les patients acnéiques.

Parallèlement, les kératinocytes expriment plutôt les kératines 6 et 16 que les kératines 1 et 10, ce qui témoigne d'une prolifération excessive des cellules. De même, l'anticorps monoclonal Ki67, qui se fixe dans le noyau des cellules en cours de cycle, s'exprime davantage dans le kératinocyte de la paroi des comédons que dans ceux des follicules normaux. Au niveau ultrastructural, les kératinocytes folliculaires ont un grand nombre de desmosomes et de tonofilaments qui entraînent l'hypercornification infundibulaire. Mais les mécanismes qui favorisent l'hypercornification du canal folliculaire ne sont pas encore totalement compris et sont probablement multiples.

Ces éléments tendent à prouver que l'accumulation de cornéocytes est due à la prolifération des cellules épithéliales, dans la paroi du follicule. La formation des comédons et la rétention de kératine intra-infundibulaire seraient également favorisées par l'étroitesse de l'infundibulum, la grande taille des glandes sébacées et la chaleur humide qui épaissit l'épithélium infundibulaire par hydratation de la kératine.

L'hyperkératinisation du conduit pilo-sébacé pourrait être également due à des altérations de la sécrétion sébacée. Accrue, elle modifie la répartition des lipides à la surface de la peau ou dans les comédons : les cires et les squalènes d'origine sébacée sont augmentés, ainsi que le cholestérol, les esters de cholestérols et les triglycérides. Le sébum des acnéiques contient une concentration élevée d'acides gras libres et d'oxydes de squalènes, faisant suite à l'hydrolyse des triglycérides par la lipase sécrétée par le P. acnes. Il existe également un déficit en acide linoléique dans les comédons comparativement à la surface épidermique sus-jacente (annexe 11). Cette carence en acide linoléique pourrait induire une hyperkératose de l'épiderme, identique à celle liée à sa carence générale. Une altération de la fonction barrière est également possible, suite à la réduction des céramides et sphingosines libres, qui en faisant

disparaître le gradient calcique dans les interstices du stratum corneum de l'épithélium folliculaire, induirait la desquamation.

Des données récentes viennent enrichir la compréhension de la physiopathologie de l'acné. D'une part, les kératinocytes de l'infra-infundibulum seraient des cibles pour les androgènes car possèdent des récepteurs appropriés, et le système enzymatique permettant leur métabolisme : la 5- $\alpha$  réductase de type I [76]. Une dysfonction de ce métabolisme androgénique périphérique dans les sébocytes pourrait induire une prolifération et une différenciation de ces cellules. D'autre part, un effet stimulant direct de l'IL-1 $\alpha$  sur l'hyperkératinisation et la comédogénèse a également été mis en cause : cette interleukine pourrait être sécrétée à la fois par les kératinocytes épidermiques et de l'infra-infundibulum, et par *P. acnes*. Cette production par les kératinocytes serait favorisée par les phénomènes irritatifs : ceci pourrait expliquer la quantité élevée des comédons ouverts et fermés sur le menton et à la lisière du cuir chevelu, zones manipulées et irritées par les doigts et le brossage, ou l'application de gels capillaires, au même titre que les zones où s'appliquent les cosmétiques. Enfin, des molécules adhésives, les intégrines, sont mise en cause : elles assurent la cohésion entre les kératinocytes, et agissent sur la régulation de la prolifération et de la migration des kératinocytes. Il existerait des modifications de l'expression des intégrines  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  et  $\alpha 5$  dans les kératinocytes infra-infundibulaires des peaux acnéiques, intervenant ainsi dans la comédogénèse [76].

### 3. Germes et facteurs de l'inflammation

*Propionibacterium acnes* est la principale bactérie impliquée à ce jour dans l'acné. Elle semble agir beaucoup plus par la libération de substances inflammatoires que par une action infectieuse directe.

*P. acnes* est un germe commensal de la flore cutanée, au même titre que *Staphylococcus Epidermidis* et *Malassezia Furfur*, bactéries aérobies dont le rôle dans l'acné n'est pas élucidé. *P. acnes*, corynébactérie diphtéroïde gram positif anaérobie, est quasiment indétectable avant le début de la puberté. Il se développe dans le fond du follicule pilo-sébacé qu'il colonise et gagne la surface épidermique par le sébum. Au cours de l'acné, l'accumulation anormale de cornéocytes et l'excès de sébum dans l'infra-infundibulum canalaire représentent un environnement idéal pour son développement. D'ailleurs, le nombre

de *P. acnes* est plus important chez les sujets acnéiques que chez les sujets sans acné. Cependant, il n'y a pas de lien entre la sévérité de l'acné et le nombre absolu de *P. acnes* en surface [77].

*P. acnes* est responsable de la phase inflammatoire de l'acné par la production de plusieurs facteurs [78] (annexe 12) :

- *P. acnes* produit des enzymes, les lipases, qui hydrolysent les triglycérides du sébum en acides gras libres, induisant la libération de substances chimiotactiques pour les polynucléaires et favorisant la comédogénèse. D'autres enzymes ont un rôle, comme les phosphatases, les hyaluronidases, les protéases, les neuraminidases ou les lécithinases : elles participent à la fragilisation et la rupture du mur folliculaire distendu dans le derme. Les collagénases et les élastases s'attaquent aux fibres conjonctives situées au pourtour du follicule pilo-sébacé [76].
- *P. acnes* libère des facteurs chimiotactiques diffusant à travers la paroi folliculaire et attirant les polynucléaires.
- *P. acnes* libère des molécules inflammatoires *histamine-like*, des substances ayant une activité *prostaglandine-like*, des porphyrines (notamment la coproporphyrine III), et des cytokines telle que l'IL-1 $\alpha$  et des molécules *tumor necrosis factor-like*, essentiellement dans les comédons ouverts [76].
- *P. acnes*, par la présence d'anticorps anti-*P. acnes* qu'il entraîne, active la voie classique du complément. La voie alterne est activée par les carbohydrates d'enveloppe cellulaire de *P. acnes* (pouvant jouer le rôle de super-antigène) [79].
- *P. acnes* est capable d'activer les lymphocytes TCD4+ à la fois par un mécanisme de *super-antigène*, activation directe indépendante des cellules présentatrices d'antigènes, permettant une activation rapide et extensive des lymphocytes, mais aussi par une action mitogène aspécifique [79].
- *P. acnes*, sous l'effet de l'hypoxie produite dans le comédon, produit des protéines de choc thermique, favorisant le développement de l'inflammation locale.
- Récemment, il a été montré que l'immunité immédiate pouvait être impliquée dans les réactions inflammatoires de l'acné, par l'intermédiaire des TLR (*toll-like receptors*) 2 et 4, exprimés par les kératinocytes et capables d'être activés directement par les agents bactériens tels que *P. acnes*, induisant une production immédiate de cytokines inflammatoires par le kératinocyte activé [80].

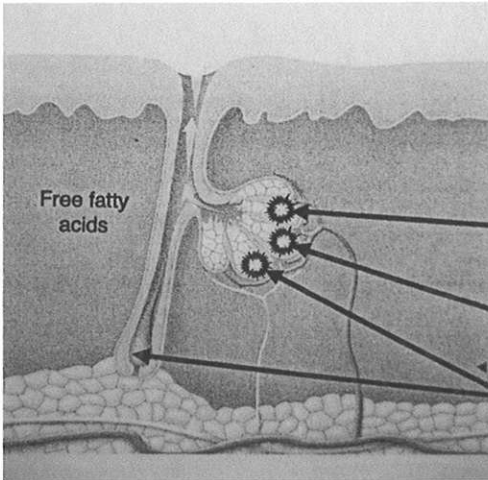


Ainsi, *P. acnes*, par hydrolyse des triglycérides du sébum en glycérol et par la production de substances chimiotactiques, a des propriétés inflammatoires, comédogènes, et attire très précocement les polynucléaires, dès la formation du microcomédon. Les polynucléaires pénètrent dans le comédon et libèrent des enzymes lysosomiales protéolytiques, en particulier les métalloprotéases (MMP 9 ++), des prostaglandines et des leucotriènes, responsables de la lyse de *P. acnes* et de la rupture de l'épithélium folliculaire. L'extension de l'inflammation au derme avoisinant rend compte de l'aspect clinique avec l'apparition de papules, pustules et nodules.

Les lymphocytes TCD4+ sont présents en grand nombre dans les lésions précoces d'acné (les 4 premières heures) et participent à l'inflammation. Les macrophages du derme entourant le follicule pilo-sébacé, possèdent des récepteurs spécifiques capables d'être activés par *P. Acnes* : ils interviennent dans la majoration de l'inflammation. Ces réactions inflammatoires sont potentialisées par des réactions à corps étranger dans les couches profondes du derme.

Les kératinocytes du canal folliculaire, en présence des polynucléaires, produisent des cytokines pro-inflammatoires : l'IL-6, l'IL-8 et le TNF $\alpha$ , entretiendraient l'inflammation et le chimiotactisme des polynucléaires. En revanche, l'IL-1 $\alpha$ , l'IL-4, le TGF- $\alpha$  et l'INF $\gamma$  interviendraient paradoxalement dans la régression spontanée des lésions acnéiques.

Les traitements antibiotiques agissent en réduisant le nombre de *P. acnes* et la production de stimuli inflammatoires. Si l'antibiothérapie est le traitement de choix depuis plus de 30 ans, on observe depuis ces 10 dernières années, une diminution de la sensibilité de *P. Acnes*, et une augmentation de la résistance aux antibiotiques.



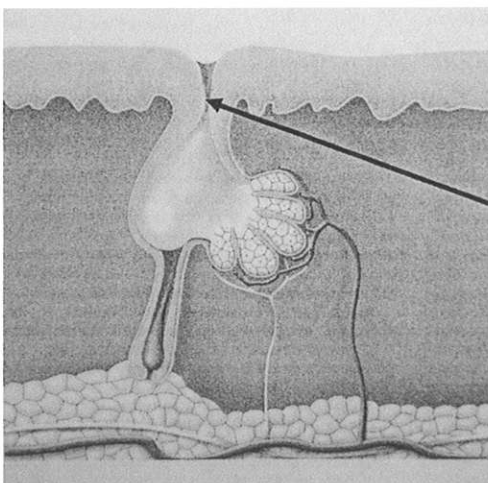
Récepteur aux androgènes

Récepteurs aux neuromédiateurs (substance P et MSH)

Récepteur PPAR (+ RXR)

**Annexe 10 : Première étape: stimulation de la production de sébum**

Trois différents types de récepteurs stimulant la sécrétion de sébum ont été identifiés



1. Modification de l'expression des intégrines par les kératinocytes
2. Production de cytokines par les kératinocytes : IL-1 $\alpha$
3. Sébum : diminution de la concentration en acide linoléique
4. Hormones : métabolisme des androgènes dans les kératinocytes par la 5- $\alpha$  réductase de type 1

**Annexe 11 : Deuxième étape : formation du microcomédon**

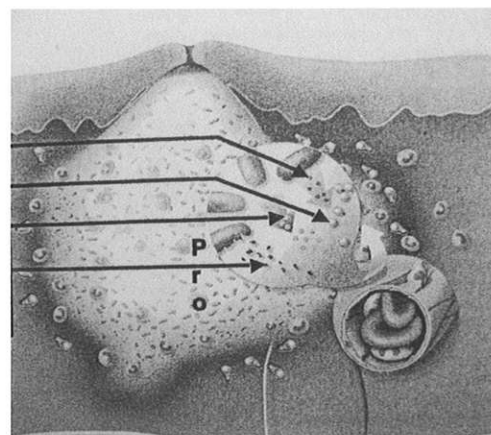
Quatre facteurs semblent jouer un rôle dans le développement des micro-comédons

- Lipase
- Facteurs chimiotactiques
- Interleukine IL-1 et IL-8 like
- Métalloprotéase

**Annexe 12 : Troisième étape :**

**Réaction inflammatoire**

Différentes substances inflammatoires, produites par P. acnes, favorisent la réaction inflammatoire dans la follicule pilosébac



## 4. Nouvelles données

L'acné correspond donc à une inflammation du follicule pilo-sébacé, dans laquelle interviennent la séborrhée, la colonisation bactérienne par *P. acnes*, associée à un trouble de la kératinisation et l'obstruction du follicule pilo-sébacé. Cependant, depuis quelques années, les connaissances sur les mécanismes régulateurs du follicule pilo-sébacé se précisent.

Le stress pourrait jouer un certain rôle dans la physiopathologie de l'acné. Il a été récemment démontré l'existence sur les glandes sébacées de récepteurs aux neuromédiateurs (substance P et  $\alpha$  MSH, produites par les terminaisons nerveuses périsébacées). Les poussées d'acné pendant les périodes de stress pourraient trouver leur origine dans une production de neuromédiateurs, activant les récepteurs neuroendocrines des glandes sébacées. La substance P pourrait favoriser à la fois la différenciation et la prolifération des glandes sébacées [81].

La nourriture occidentale contient de grandes quantités d'hydrates de carbone, qui ont d'importantes charges glycémiques, elles-mêmes à l'origine d'élévation aiguë ou chronique de l'insulinémie. Or, l'hyperinsulinémie, aiguë ou chronique, entraîne une augmentation de l'*insuline-like growth factor 1 (IGF-1)* et une diminution de l'*insuline-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3)*. Le premier est un puissant mitogène, et la seconde un inhibiteur de croissance tissulaire. Une alimentation à la charge glycémique élevée entraînerait des modifications simultanées et inverses des taux sanguins de ces deux molécules, modifications qui vont agir de manière synergique pour favoriser l'hyperkératinisation de l'infundibulum des follicules sébacés [82]. La baisse de l'IGFBP-3 aggrave probablement encore cette hyperkératinisation par le biais de la perte de son action stimulatrice de l'activité des rétinoïdes naturels, eux-mêmes inhibiteurs connus de croissance tissulaire. Par ailleurs, l'IGF-1 peut encore augmenter la production de sébum grâce à son action stimulatrice de la production d'androgènes ovariens et testiculaires, au même titre que l'insuline.

Les facteurs génétiques demeurent encore mal connus même si, cliniquement, la notion d'un terrain familial possible ne fait pas de doute. On évoque une hypermétabolisation des rétinoïdes ainsi qu'une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes. Cette dernière aurait pour substratum un polymorphisme génétique du récepteur des androgènes responsable des modifications de réponses aux androgènes dans l'acné.

Le tabac pourrait favoriser l'acné en modifiant la fonction des polynucléaires [77].

## CHAPITRE III / Clinique de l'acné

### 3. Lésions élémentaires

On distingue les lésions rétentionnelles et les lésions inflammatoires, mais l'immense majorité des sujets acnéiques ont les deux types de lésions.

La séborrhée est une des bases physiopathologiques du développement des lésions acnéiques : cliniquement, la peau a un toucher gras avec un aspect huileux et brillant, surtout sur le nez, le front et les joues, ainsi que sur la concavité des pavillons auriculaires où les autres lésions d'acné n'apparaissent que très rarement.

Les lésions rétentionnelles comprennent :

- Les comédons : le micro-comédon est la lésion initiale, cliniquement invisible. Il se caractérise par des glandes sébacées distendues, polylobées, avec un canal folliculaire large centré par un poil. Ils sont la conséquence d'un trouble de la kératinisation avec une prolifération accrue de kératinocytes du canal folliculaire, et une augmentation de l'adhésion des cornéocytes canalaires entre eux. Les comédons sont des lésions macroscopiques : ils peuvent être ouverts (le classique point noir), petits bouchons cornés de 1 à 3 mm formés par une dilatation du follicule sébacé. Par pression latérale ou par l'usage d'un tire-comédon, on peut extraire un mélange de sébum, kératine et germes.
- Les microkystes, ou comédons fermés, sont des éléments de 2 à 3 mm de diamètre, blancs et légèrement surélevés. Il s'agit de la même lésion, mais qu'un épiderme a complètement recouvert. Elle est décrite comme étant « la bombe à retardement de l'acné », puisque c'est en son sein que se développent les phénomènes infectieux, et donc les phénomènes inflammatoires ultérieurs par rupture de leur paroi dans le derme [83].

Les lésions inflammatoires sont secondaires à la colonisation par le *P. acnes*, parfois par le *Staphylococcus aureus*. Cette folliculite inflammatoire dans l'acné n'est pas à proprement parler une maladie infectieuse, et les phénomènes inflammatoires induits par *P. acnes* n'ont rien à voir avec la furonculose.

- Les papules sont généralement issues d'un microkyste : elles mesurent de 1 à 5 mm de diamètre, élevures fermes, érythémateuses, quelquefois douloureuses, pouvant évoluer vers la résorption ou la formation de pustules.
- Les pustules réalisent la même lésion, à contenu purulent, surmontée d'un cône blanchâtre laiteux.
- Les nodules sont caractéristiques des acnés graves. Ce sont des lésions inflammatoires de plus de 5 mm de diamètre, pouvant évoluer vers l'abcédation, la rupture et la formation de cicatrices.

Les cicatrices peuvent se développer sur des acnés apparemment bénignes. Elles sont le plus souvent atrophiques, dépressions bien limitées disparaissant lors de la traction de la peau, mais peuvent être en pic à glace, en puits punctiformes, de prise en charge esthétique difficile. Les cicatrices hypertrophiques sont rares et apparaissent chez les sujets prédisposés à ce type de cicatrisation vicieuse.

On observe également des troubles pigmentaires, essentiellement des pigmentations post-lésionnelles, fréquentes chez les phototypes foncés, mais pouvant survenir chez des sujets à peau claire en particulier après exposition solaire.

## 4. Formes cliniques

L'individualisation des différentes formes cliniques est difficile à réaliser en opposant les formes rétentionnelles et inflammatoires, bénignes et graves. En réalité, il existe un spectre continu depuis l'acné mineure se résumant à quelques comédons, jusqu'à l'acné fulminante [83]. On comprend ainsi l'intérêt des systèmes de cotation tels que la grille ECLA (échelle d'évaluation clinique des lésions acnéiques) qui prend en compte le type et l'intensité de l'acné, son extension et son caractère cicatriciel.

Par ailleurs, on observe au cours de l'évolution de l'acné pendant des années, une tendance des lésions à « descendre » : l'enfant en période pubertaire présente surtout une atteinte du front, l'adolescent a une atteinte préférentielle des joues, et l'adulte a une atteinte du menton.

## a. Formes communes

L'acné rétentionnelle associe une séborrhée à de nombreux comédons et microkystes, principalement sur le nez, les joues et le front, accessoirement sur les épaules, et dans les conques auriculaires. Si les comédons sont bien visibles, la mise en évidence des microkystes nécessite souvent un examen de peau en lumière rasante. Cette forme est visuellement peu affichante, mais sa gravité potentielle est sous-estimée. En effet, tous les microkystes peuvent individuellement ou globalement s'enflammer, et une acné rétentionnelle où prédominent les microkystes n'est pas facilement curable (annexe 13).

L'acné inflammatoire correspond à la forme papulo-pustuleuse. L'acné mixte est la présentation la plus commune de l'acné. Sur la peau du visage, souvent aussi sur la poitrine et dans les régions scapulaires, coexistent sur un fond de séborrhée des comédons, des microkystes, des papules et des pustules. Les microkystes et les papules sont dans cette forme les lésions élémentaires dominantes (annexe 13).



Acné rétentionnelle



Acné papulo-pustuleuse du visage



Acné papulo-pustuleuse du dos

### **Annexe 13 : formes communes (source DOIA Dermatology Online Atlas)**

## b. Formes graves

L'acné nodulaire est la plus fréquente des acnés dites graves, cumulant toutes les lésions élémentaires, une extension constante au tronc et une évolution cicatricielle. Cette forme d'acné débute à la puberté comme une acné commune, mais s'étend progressivement au cou, au tronc, aux fesses et aux racines des membres. La peau est couverte de comédons souvent polyporeux, de microkystes, et de kystes folliculaires de grande taille (annexe 14).

L'acné conglobata est plus fréquente chez l'homme. Les lésions rétentionnelles évoluent vers des papules, des pustules, des abcès formant des sinus de drainage, des tunnels suppuratifs et fistulisés. Ces derniers laissent des cicatrices déprimées, souvent pontées par des brides de peau résiduelle. La suppuration des nodules est pour ces malades un handicap social majeur. Les séquelles cicatricielles confèrent au visage un aspect grenelé, et sur les épaules, les cicatrices sont souvent saillantes et chéloïdiennes (annexe 14).



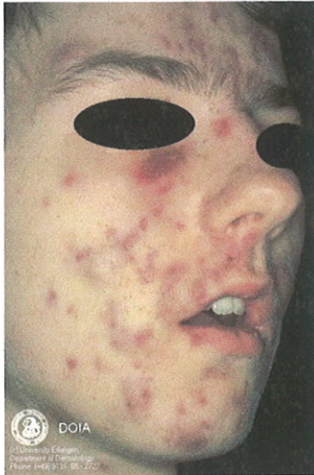
Acné nodulaire du visage

Acné conglobata du visage

Acné conglobata du dos

### **Annexe 14 : formes graves (source DOIA)**

L'acné fulminante, ou acné nodulaire aiguë, fébrile et ulcéreuse, est la forme la plus grave de l'acné, touchant avec prédilection les malades de sexe masculin. Les nodules inflammatoires et suppuratifs sont très nombreux, donnant éventuellement issue à du pus hémorragique, ou évoluant vers des ulcérations nécrotiques. Il y a surtout des signes généraux : fièvre d'allure septique de 39 à 40 °C, douleurs musculaires et articulaires, altération de l'état général, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (annexe 15).



Acné fulminans du visage



Acné fulminans du dos

### **Annexe 15 : acné fulminans (source DOIA)**

## **5. Moyens d'évaluation clinique de l'acné**

Différentes échelles d'évaluation clinique des lésions d'acné sont proposées : classifications globales, semi-quantitatives, quantitatives et photographiques, essentiellement dans les essais cliniques, mais rarement réalisée en pratique courante. Néanmoins, il paraît important pour une bonne prise en charge du malade acnéique, de savoir apprécier objectivement son type d'acné, sa sévérité, et sa réponse ou non au traitement.

La grille ECLA, mise au point par 6 dermatologues, permet une évaluation clinique des lésions acnéiques en moins de deux minutes, assurant une reproductibilité intra- et inter-observateurs [84]. Cette grille se compose de trois facteurs (annexe 16) :

- **Facteur F1** : variété clinique de l'acné en distinguant les divers types d'éléments, lésions rétentionnelles F1R ( comédons fermés et ouverts ), lésions inflammatoires superficielles F1Is ( papules et pustules ), lésions inflammatoires profondes F1Ip ( nodules ). Le nombre de ces lésions est apprécié suivant une échelle qualitative.
- **Facteur F2** : caractère extensif des lésions hors du visage sur cinq régions définies, en zone cervicale haute ou basse F2C, poitrine F2P, dos au-dessus et au-dessous de l'omoplate F2D, bras et épaule F2B selon une échelle qualitative.



- Facteur F3 : cicatrices inflammatoires F3CI, non inflammatoires F3CNI et excoriations F3E.

**Facteur 1 ( F1 ) : type et intensité de l'acné ; décompte sur le visage entier**

		Absent = 0	Rare = 1	Faible = 2	Moyen = 3	Important = 4	Très important = 5	F1
		Aucun	< 5	5 à 9	10 à 19	20 à 40	> 40	<input type="checkbox"/>
R	Comédons ouverts et fermés (microkystes)							R <input type="checkbox"/>
		Aucune	< 5	5 à 9	10 à 19	20 à 40	> 40	Is <input type="checkbox"/>
Is	Papules et pustules							Is <input type="checkbox"/>
		Aucun	1	2	3	4	> ou = 5	Ip <input type="checkbox"/>
Ip	Nodules et kystes inflammatoires							Ip <input type="checkbox"/>

**Facteur 2 ( F2 ) : extension et intensité de l'acné ; hors visage**

		0	1	2	3	Nombre Nodules	F2
		Absent	Faible	Moyen	Important		
Cou ( C )	Zone cervicale haute						C <input type="checkbox"/>
	Zone cervicale basse						
Poitrine ( P )							P <input type="checkbox"/>
Dos ( D )	Sus pointe omoplate						D <input type="checkbox"/>
	Sous pointe omoplate						
Bras ( B )							B <input type="checkbox"/>

Total nodules

**Facteur 3 ( F3 ) : cicatrices absentes = 0**

**Présentes = 1**

Inflammatoires

CI

Non inflammatoires

CNI

Excoriations

E

**Annexe 16 : Echelle ECLA (échelle d'évaluation clinique des lésions acnéiques)**

Doschi et al ont publié un nouveau système de cotation globale de l'acné qui repose sur une sub-division du visage en 6 zones avec, pour chaque zone, la détermination d'un score global. Aucune évaluation comparative n'a été effectuée avec la grille ECLA [85].

A l'opposé, les classifications quantitatives, basée sur le comptage des différents types de lésions sur le visage entier ou une partie du visage, risquent d'être faussées s'il n'existe pas une répartition homogène du type et du nombre de lésions sur le visage. D'autre part, la durée de l'examen et le manque de reproductibilité de ces classifications en limitent l'usage.

Enfin les classifications semi-quantitatives définissent une échelle de sévérité de l'acné à partir d'une appréciation globale du type et de l'extension des lésions.

Les documents photographiques restent très objectifs et permettent de garder un document dans le dossier du malade, facilement consultable. Mais ils nécessitent une standardisation de la prises des clichés, et risquent de sous-estimer les lésions microkystiques et les macules inflammatoires, difficilement identifiables.

Ainsi, l'association des clichés photographiques à un comptage des lésions tel la grille ECLA, renforce l'objectivité et la reproductibilité de l'évaluation des lésions acnéiques.

D'autres échelles d'évaluation, en particulier psychologiques, se sont développées, prenant en compte la qualité de vie du patient acnéique [86]. Le DLQI (Dermatology Life Quality Index) comprend 11 questions évaluant le retentissement psychologique de l'ensemble des dermatoses, et peut être utilisée dans l'acné [87]. Le SF-36 (Short-Form 36) permet d'évaluer séparément 8 dimensions liées à la santé : la fonction physique, les limitations liées aux problèmes physiques, liées aux problèmes émotionnels, la santé mentale, la vitalité, la perception générale de santé, et la douleur [88]. Ces évaluations restent rarement utilisées, à tort, dans la prise en charge du patient acnéique.

# TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE L'ACNE

L'acné est une maladie complexe des follicules des glandes sébacées. Bien que ses premières descriptions cliniques remontent à l'antiquité, ce n'est que dans les quatre dernières décennies que l'on a approfondi les connaissances sur sa physiopathologie et son traitement. Les progrès sont constants et nous disposons aujourd'hui de nombreux traitements, plus ou moins efficaces. Comme l'acné se présente de façon très variée, il est important que chaque patient puisse bénéficier du traitement, ou de la combinaison thérapeutique, le plus approprié. Les mesures thérapeutiques prises devraient être réévaluées périodiquement et de façon critique, en acceptant d'y associer une prise en charge médicale alternative importante aux yeux des patients ou de leur famille.

## CHAPITRE I / Les moyens thérapeutiques

Sur la base de la physiopathologie décrite précédemment, on identifie les objectifs thérapeutiques suivants :

- Diminution de la sécrétion de sébum
- Kératolyse
- Bactériostase
- Inhibition de l'inflammation

Il est conseillé de choisir d'emblée un traitement combiné, permettant d'agir simultanément sur plusieurs des facteurs pathogènes (annexe 18). Différents traitements topiques et systémiques sont envisageables. Dans le choix des topiques, il faut prendre en considération les propriétés de la peau du patient, pour utiliser la galénique (gel, crème, lotion, solution) appropriée. Les patients à prédisposition allergique et les atopiques devront également faire l'objet de précautions particulières dans ces prescriptions.

La motivation individuelle et par conséquent l'observance thérapeutique, sont donc fondamentales. Il est admis actuellement que les topiques constituent la traitement de base de

l'acné mineure à modérée, alors que l'association d'un traitement topique à un traitement systémique est en général nécessaire dans l'acné de sévérité moyenne à sévère.

### 3. Traitements locaux

Une étude réalisée par Dreno de 1996 à 2000, réalisée sur 2063 patients, concernant l'évolution des habitudes de prescription des dermatologues dans le traitement de l'acné, révèle une diminution d'utilisation des antibiotiques topiques de 50,6% à 39,9%, et du peroxyde de benzoyle, alors que la prescription des rétinoïdes topiques reste stable. Par ailleurs, les variations de prescription des rétinoïdes et antibiotiques oraux ne sont pas significatives, malgré les nombreuses restrictions dans le cadre de la prescription de l'isotrétinoïne développées depuis quelques années [89].

#### a. Le peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est l'un des traitements locaux les plus anciens. Sa combinaison avec un rétinoïde en application locale représente l'un des traitements topiques les plus efficaces pour une acné papuleuse ou papulo-pustuleuse.

Le peroxyde de benzoyle est l'anti-acnéique anti-inflammatoire de référence (annexe 14) : il inhibe la production d'espèces réactives d'oxygène par un effet toxique direct sur les polynucléaires neutrophiles. Les mécanismes exacts de cette inhibition ne sont pas encore connus. Il n'a en revanche aucune action sur la différenciation et la prolifération des kératinocytes de l'épithélium pilo-sébacé. Il présente par ailleurs une faible activité comédolytique (inférieure à 20%) sur les lésions rétentionnelles.

Le peroxyde de benzoyle a une action bactériostatique, voire bactéricide : l'association avec les antibiotiques locaux permet par ailleurs une amélioration de son activité et de sa tolérance. Il agit par oxydation cellulaire non spécifique, détruisant les agents bactériens et levures, sans induire de résistance bactérienne.

Il existe en crème, en gel, en lotion et en pain dermatologique aux concentrations de 2,5%, 4%, 5% et 10%. Les effets secondaires sont des sensations de brûlure, un érythème et une desquamation modérée, atténuée par l'adjonction de cosmétiques hydratants anti-irritants

et/ou l'espace des applications. Par ailleurs, l'utilisation de concentrations faibles est mieux tolérée, avec une efficacité qui semble être identique. Il peut décolorer les phanères, les cheveux ainsi que les textiles, et le patient doit en être prévenu. De rares réactions de photosensibilisation ont été observées [90].

## b. Les antibiotiques locaux

Les antibiotiques locaux constituent un outil essentiel dans l'arsenal thérapeutique anti-acnéique. Ils sont indiqués dans les acnés inflammatoires moyennes à modérées et présentent une tolérance excellente.

Ils agissent essentiellement sur la composante inflammatoire de l'acné par inhibition du chimiotactisme des polynucléaires et inhibition de la production de lipase par P Acnes, diminuant ainsi la quantité d'acides gras libres dans le sébum de surface, facteurs pro-inflammatoires et comédogènes. Ils ont également une action bactériostatique directe sur P Acnes, bloquant ainsi sa prolifération [91].

De nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer la place des antibiotiques locaux dans le traitement topique de l'acné. En 1990, Eady et al réalise une revue de la littérature de 1966 à 1989 concernant l'efficacité de l'érythromycine locale : il conclue en affirmant l'efficacité évidente de ce traitement sur les lésions inflammatoires, pour des concentrations du produit de 1 à 4%, avec ou sans l'addition de zinc. L'érythromycine reste l'antibiotique de référence avec une amélioration de 94% des lésions (82% pour la clindamycine et 70% avec la tétracycline). En revanche, ces études ne révèlent pas d'efficacité significative sur les lésions non-inflammatoires [92].

Toyoda et al comparent l'efficacité des antibiotiques locaux et du peroxyde de benzoyle à 5% : ils retrouvent ainsi une efficacité supérieure des antibiotiques sur les lésions inflammatoires, alors que le peroxyde de benzoyle a une action plus importante sur les comédons. Cependant, on peut conclure à un avantage des peroxydes de benzoyle concernant leur prix, et l'absence de développement de résistances bactériennes [93].

Actuellement, la fréquence des résistances bactériennes à l'érythromycine et la clindamycine atteignent, selon les études, 20 à 65%. Il existe une résistance croisée entre l'érythromycine et la clindamycine : 2 types de mutation (ribosomal RNA 16S et 23S) ont été découvertes récemment, leur conférant des résistances croisées avec les macrolides, les lincosamides et les streptogramines de type B [94]. Cette résistance serait en partie liée à leur

pénétration médiocre dans le follicule pilo-sébacé, ainsi que leur utilisation prolongée. En effet, les antibiotiques topiques ne doivent pas être prescrits pour des durées supérieures à 3 mois, et les associations avec les antibiotiques généraux doivent être proscrites afin d'éviter le développement de souches résistantes. Si aucune amélioration des lésions n'est constatée après 6 à 8 semaines de traitement bien conduit, il doit être interrompu et l'utilisation d'une autre molécule doit être envisagée. De plus, Mills et al montrent que l'utilisation d'érythromycine topique augmenterait la fréquence de résistance de *Staphylococcus Aureus* au niveau narinaire. Une transmission des souches bactériennes résistantes a également été montrée : en effet, 41 à 85,7% des sujets non-acnéiques, en contact avec des patients acnéiques traités au long cours par antibiotiques topiques, développent des souches de P. acnes résistantes [95].

Un des intérêts principaux des antibiotiques locaux réside dans l'amélioration de la tolérance et de l'efficacité des rétinoïdes locaux et du peroxyde de benzoyle par leur activité anti-inflammatoire. Ils doivent pour cela être utilisés de préférence en association, ce qui a également l'avantage de limiter les résistances bactériennes.

L'érythromycine locale se présente en gel ou en lotion de 2% et 4%, pouvant être associée à l'isotrétinoïne à 0,05% ou 0,1%, à la trétinoïne à 0,025%, favorisant leur pénétration et leur activité, ou au peroxyde de benzoyle à 5%. La clindamycine se présente en gel, lotion, solution à 10 mg/ml, et solution de clindamycine encapsulée dans des lysosomes montrant une efficacité supérieure à la solution conventionnelle.

### c. Les rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes locaux sont utilisés dans le traitement de l'acné depuis 1962. Ils jouent un rôle primordial dans le traitement de l'acné légère à modérée car ils agissent au niveau de la lésion primaire : le micro-comédon. Ce sont des dérivés de la vitamine A. Ils régulent le processus de différenciation et de prolifération du kératinocyte folliculaire. Ceci se traduit par une comédolyse et, en traitement au long cours, ils empêchent la formation de nouveaux micro-comédons et de nouvelles lésions inflammatoires (annexe 17). Ils possèdent également une activité anti-inflammatoire : ils inhibent la libération des prostaglandines, leucotriènes et cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron  $\gamma$  et l'IL-1 $\alpha$ , ainsi que le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et l'expression de *toll-like receptors*, et favoriseraient l'apoptose par diminution du taux de céramides [96]. Ils ont une place fondamentale dans le

traitement de l'acné inflammatoire en association avec les anti-microbiens. D'autre part, ils favorisent, par leur action kératolytique, l'action des autres anti-acnéiques topiques.

La trétinoïne (*all-trans retinoic acid*) se présente en gel, crème et solution à 0,025%, 0,05%, et 0,1%, seule ou associée à l'érythromycine. Elle agit sur les processus de kératinisation épithéliale folliculaire, bloquent la formation de ponts intercellulaires, et inhibent ainsi la cohésion et l'accumulation des kératinocytes, et par là la formation de nouveaux comédons. Elle est responsable, dans la majorité des cas, de poussées pustuleuses en début de traitement, qui sont atténuées lors de l'association avec les antibiotiques locaux. Elle provoque des réactions d'irritation (érythème, desquamation, sécheresse, prurit) qui peuvent être apaisées par une diminution du rythme des applications, une quantité moindre ou une faible concentration.

L'isotrétinoïne topique est l'isomère *cis* de la trétinoïne. Les diverses études cliniques ne montrent pas de différence clinique fondamentale entre les deux molécules ; on note une meilleure tolérance avec l'isotrétinoïne. Elle existe en gel et crème à 0,05% ou 0,1%, associée ou non à de l'érythromycine à 2%.

L'adapalène, rétinoïde synthétique moderne de 3ème génération, est un dérivé de l'acide naphthoïque, ayant une action analogue à celle des rétinoïdes : il inhibe le chimiotactisme des polynucléaires et la production de radicaux libres. Il inhibe également la production de leucotriènes par la voie de la lipo-oxygénase. Chez les sujets de race noire, il est plus efficace et mieux toléré que chez les caucasiens.

Le tazarotène n'a pas l'AMM en France dans le traitement de l'acné. Aux USA, il a l'agrément de la FDA (Food and Drugs Administration) pour le traitement de l'acné : une « short contact therapy » allant de 30 secondes à 5 minutes donnerait des résultats favorables avec une excellente tolérance. Il reste le rétinoïde topique le plus irritant, limitant son utilisation [97].

Le risque tératogène des rétinoïdes locaux est probablement extrêmement faible et encore controversé, mais les patientes traitées doivent être averties qu'un arrêt du traitement est recommandé en cas de grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. La contraception systématique ou l'interruption de grossesse ne sont toutefois pas préconisées.

La tolérance subjective de ces substances est généralement très bonne. Occasionnellement, le patient mentionne un dessèchement marqué et une irritation consécutive de la peau aux endroits traités. La sensibilité de la peau au soleil peut augmenter sous ce traitement. L'un des principaux inconvénients des rétinoïdes topiques (ainsi que d'autres traitements de l'acné) est la survenue relativement rapide, de récidives à l'arrêt. C'est

pour cette raison qu'ils sont largement destinés à un traitement de longue durée ou d'entretien, ce que permet d'ailleurs leur profil favorable de risque et d'effets secondaires. Récemment, de nouvelles données physiopathologiques expliqueraient en partie l'action des rétinoïdes : la molécule agirait en se liant aux récepteurs nucléaires spécifiques PPAR et RXR avec une forte affinité. De même, les rétinoïdes pourraient agir en interagissant avec les intégrines, notamment l'intégrine  $\alpha 3$ .

<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Traitements topiques</b>	<b>Traitements systémiques</b>
<b>Action anti-rétentionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trétinoïne</li> <li>- Isotrétinoïne topique</li> <li>- Adapalène</li> <li>- Tazarotène</li> <li>- Acide salicylique</li> <li>- Acide azélaïque</li> </ul>	Isotrétinoïne
<b>Action anti-séborrhéique</b>	Pas établi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oestrogènes</li> <li>- Antiandrogènes</li> <li>- Spironolactone</li> <li>- Isotrétinoïne</li> </ul>
<b>Action antibactérienne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythromycine</li> <li>- Clindamycine</li> <li>- Peroxyde de benzoyle</li> <li>- Acide azélaïque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tétracycline</li> <li>- Erythromycine</li> <li>- Minocycline</li> <li>- Doxycycline</li> <li>- Clindamycine</li> </ul>
<b>Action anti-inflammatoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adapalène</li> <li>- Tazarotène</li> <li>- Corticostéroïdes intra-lésionnels</li> <li>- Trétinoïne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticostéroïdes</li> <li>- Isotrétinoïne</li> <li>- Certains antibiotiques (érythromycine, clindamycine)</li> </ul>

#### Annexe 17 : Mécanismes d'action des traitements anti-acnéiques



#### d. Autres traitements

L'acide azélaïque est un acide 9-dicarbonique : il se présente en gel à 20%. Cette molécule a une activité kératolytique et une action bactériostatique modérée. En comparaison avec le peroxyde de benzoyle, il possède une meilleure efficacité sur les lésions rétentionnelles, mais son action anti-inflammatoire est faible. Aucune résistance de *P. acnes* n'a été rapportée.

Le gluconate de zinc est actif sur la composante inflammatoire de l'acné, par inhibition du chimiotactisme ainsi qu'une modulation des cytokines inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , et de l'activité de la super-oxyde dismutase. Il peut être prescrit chez la femme enceinte, et n'est pas photosensibilisant. On peut également l'utiliser en cas d'intolérance aux traitements précédents. La posologie par voie orale est de 30 mg de zinc métal par jour pendant 3 mois, puis de 15 mg par jour en traitement d'entretien. En traitement local, associé à l'érythromycine locale, il permettrait une augmentation de son activité sur les lésions rétentionnelles, et diminuerait le pourcentage de souches résistantes par rapport à l'érythromycine seule.

Les alpha-hydroxy-acides (AHA) ont une action kérato-régulatrice : ils agissent sur les liaisons ioniques des cornéocytes, affaiblissant les forces de cohésion des couches inférieures du stratum cornéum, ce qui augmente la desquamation et favorise le renouvellement cellulaire. Dans le traitement de l'acné, ils se présentent en crème et en lotion à des concentrations entre 6 et 15%. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec des anti-acnéiques à visée anti-inflammatoire, tels que l'érythromycine ou le peroxyde de benzoyle. Mieux tolérés que la trétinoïne, ils restent toutefois moins kératolytiques, mais plus faciles à manier et prescrits sans ordonnance.

L'acide salicylique, à la concentration de 2 à 5% dans les préparations magistrales, possède un effet kératolytique et peut être utilisé dans les acnés légèrement rétentionnelles.

La petite chirurgie de l'acné ou nettoyage de peau peut être utilisée dans les acnés rétentionnelles, par incision-expression des micro-kystes et comédons, suivi de l'application d'acide trichloroacétique (TCA) à 33%, provoquant une atrophie du follicule antérieurement dilaté par son contenu. Ce traitement s'effectue après l'application préalable pendant au minimum 15 jours, d'un produit exfoliant (vitamine A acide locale, AHA). La séance dure environ 30 minutes, et la douleur est minime. Ce geste est particulièrement indiqué en début

de traitement par isotrétinoïne par voie orale afin d'éviter la survenue d'une poussée inflammatoire.

### **e. Soins d'hygiène**

Les soins d'hygiène d'accompagnement ont une part importante dans l'observance du traitement anti-acnéique, et par conséquent de sa réussite. La toilette a pour rôle de débarrasser la peau du sébum, de la sueur, des bactéries et des salissures : elle ne doit pas, par ailleurs, être trop détergente. Les savons classiques peuvent être détergents et mal tolérés, malgré l'adjonction de corps gras comme l'amande douce ou la glycérine. Au contact de l'eau, ils libèrent leurs bases, et ne respectent pas le pH cutané. Les syndets ou pains dermatologiques (pains sans savon) résultent de l'association de plusieurs tensio-actifs synthétiques. Leur pH entre 5 et 7 respecte le pH cutané, assurant une toilette douce. Bien que plus chers et moins moussants, ils sont conseillés lors des traitements de l'acné. Les gels ou crèmes moussantes, particulièrement appréciées par les adolescents, peuvent contenir des principes actifs spécifiques : antiseptiques, acide salicylique, AHA, sels de zinc ou de cuivre... Les laits, émulsions plus ou moins concentrés en eau, doivent être non comédogènes : il faut insister sur la nécessité de rincer la peau après application. Les toniques et les astringents peuvent être irritants. Les antiseptiques moussants, de pH acide, sont à déconseiller. Parfois irritants, ils n'ont pas d'efficacité sur les lésions acnéiques car ne pénètrent pas au fond des follicules pilo-sébacés. Le rasage est un geste particulièrement traumatisant pour la peau acnéique : il n'est donc pas préconisé quotidiennement. Les lotions alcoolisées ne doivent pas être utilisées. Pour les adeptes du rasage manuel, l'utilisation de gels ou de crèmes de rasage est préférable.

### **f. Place des cosmétiques**

Les cosmétiques d'accompagnement sont nécessaires en raison du caractère desséchant et irritant des topiques anti-acnéiques, plutôt utilisés le soir en raison de leur caractère parfois photosensibilisant. Le matin est donc le bon moment pour appliquer les crèmes d'accompagnement. Les gammes pour peau anti-acnéiques proposent des émulsions, huile dans eau, très fluides, non comédogènes. Certaines crèmes peuvent contenir des agents apaisants et anti-inflammatoires : eau thermale, énoxolone,  $\alpha$  bisabolol...

Certaines sont destinées aux peaux acnéiques : elles peuvent contenir des agents sébo-régulateurs comme les sels de cuivre et de zinc, l'élubiol... D'autres contiennent des agents absorbants comme la bétouite, ou des agents matifiants comme les microsphères de copolymère de méthacrylate qui absorbent et retiennent le sébum. De nombreux principes actifs revendiquent une efficacité sur la disparition des lésions d'acné, tels que les antiseptiques, le soufre, le triclosan ou le nicotinamide. Certaines crèmes contiennent des AHA comme l'acide glycolique ou l'acide lactique, d'autres des  $\beta$  hydroxy-acides dont le principal est l'acide salicylique. Ces principes actifs ont une certaine efficacité, hydratants à basse concentration, ayant un effet « peeling », discrètement anti-inflammatoire et réduisant la cohésion inter-cornéocytaire à forte concentration. Cependant, de pH acide, ils peuvent être mal tolérés, donc doivent être prescrits avec prudence. Les produits gommants, tels que les gels tensio-actifs, les éponges abrasives et les brosses, sont trop irritants et aggravent les lésions inflammatoires. Les masques contiennent des produits comme le kaolin, l'argile ou le talc, et présentent un effet matifiant transitoire.

Le maquillage de l'acné cosmétique, autrefois interdit aux patients acnéiques, se développe aujourd'hui : les produits sont non comédogènes et privilégiés chez la femme acnéique.

La photoprotection est toujours conseillée en raison du risque possible d'aggravation de l'acné après exposition solaire, et de la photosensibilisation de certains traitements anti-acnéiques.

#### g. Photothérapie et laser

La place de la photothérapie parmi les options thérapeutiques de l'acné est controversée. De nombreux patients souffrant d'acné fortement inflammatoire expérimentent une amélioration transitoire de leurs lésions après des vacances au soleil (jusqu'à 70% des patients) [98]. En revanche, on note un rebond des lésions acnéiques quelques jours après la fin de l'exposition avec aggravation secondaire (souvent constatée en automne). Cette amélioration a toutefois été expliquée par un effet inhibiteur de la lumière UV sur les cellules T impliquées dans les phénomènes inflammatoires (photoimmunosuppression). En effet, Otto et Mills en 1978 évaluent l'efficacité sur l'acné inflammatoire, des irradiations UVA (360 nm) et UVB (280 à 340 nm) 2 x/semaine pendant 1 mois. L'application d'un rayonnement UVB supérieure au seuil érythémal (2 à 3 fois la DEM Dose Erythémale Minimale) favorisera, par

le biais d'une inflammation superficielle, une desquamation périfolliculaire favorable dans l'amélioration des lésions acnéiques durant la première semaine, mais sans réelle amélioration des lésions rétentionnelles ; en revanche l'application d'UVB en dessous de ce seuil, par une adaptation physiologique de la peau, conduira à une hyperkératose épidermique et favorisera ainsi l'occlusion des follicules, ainsi qu'une oxydation des squalènes augmentant la comédogénèse. Par ailleurs, il a été démontré un effet comédogène du rayonnement UVA (bien que les lésions semblent cliniquement améliorées par rapport à l'acquisition du bronzage), mais une amélioration des lésions inflammatoires probablement liée à la photosensibilisation du *P. acnes* dans ces longueurs d'onde (réaction photodynamique). L'association à du 8-méthoxypsoralène (PUVAthérapie), n'a montré aucun intérêt, voire un effet néfaste [99]. L'amélioration des lésions acnéiques par héliothérapie peut également être liée à la photoinactivation de *P. acnes*, aux irradiations infra-rouges (action de la chaleur), à la diminution du stress ou à des effets mal connus sur les sécrétions androgéniques liées au soleil.

Le traitement de l'acné doit ainsi comporter une photoprotection en raison non seulement du rôle aggravant du soleil, mais aussi du risque de photosensibilisation lié à de nombreux anti-acnéiques. En règle générale, si un traitement (local ou systémique) comportant un risque de photosensibilisation est choisie, l'administration vespérale est privilégiée. Parmi les thérapeutiques anti-inflammatoires, en période estivale, les macrolides sont préférées aux cyclines. Le zinc a une activité anti-inflammatoire moindre, mais peut être utile en relais d'une antibiothérapie systémique. Ainsi la photoprotection externe est indiquée, en période estivale, chez tous les patients atteints d'acné. Elle doit avoir un indice élevé et un spectre large. Il ne faut toutefois pas méconnaître l'action comédogène de certains cosmétiques photoprotecteurs.

Malgré tout, les publications se multiplient sur le traitement de l'acné par les lasers. Les lasers se différencient des autres sources lumineuses par leur émissions cohérentes, très peu divergentes, permettant l'irradiation à fortes doses d'une zone tissulaire très localisée. Les lasers colorant pulsé émettent en lumière visible, absorbée principalement par l'oxyhémoglobine, permettant le traitement des lésions vasculaires (microcirculation cutanée). Alors que les fortes énergies provoquent une photothermolyse des petits vaisseaux et génèrent un purpura transitoire, les énergies plus faibles agissent par photocoagulation par émission de chaleur, altèrent le métabolisme cellulaire, et permettent secondairement une production de procollagène cutané donc un remodelage à minima. Cette technique, par les propriétés

précédemment citées, et les réactions photodynamiques nécessairement induites au niveau cellulaire, permet une amélioration des lésions inflammatoires et non inflammatoires, sans effet secondaire notable. Une étude contradictoire a été réalisée en 2004 chez 40 patients, où aucune différence significative entre la moitié du visage traitée par un laser colorant pulsé, et la moitié non traitée, n'était constatée [100]. Les lasers infrarouges à remodelage à 1450 nm, couplé à un spray refroidissant, sont étudiés actuellement. Dans une étude clinique portant sur 27 patients, porteurs d'une acné du dos, 15 ont terminé l'étude. Les paramètres étaient les suivants : 4 séances à trois semaines d'intervalle, 14-22 J/cm<sup>2</sup>, 160-200 ms, en quatre pulses, séparés par trois sprays de cryogènes, groupe contrôle avec cryogène seul. Les lésions acnéiques ont été améliorées de façon significative sans récurrence à six mois dans le groupe traité. Les effets secondaires étaient érythème, œdème et hyperpigmentation, réversibles à la fin du suivi. Le traitement du visage est douloureux, mais supportable après l'application de crème anesthésiante [101].

## 4. Traitements systémiques

### a. Isotrétinoïne

#### *Concernant le traitement de l'acné par voie générale :*

- 1) Il n'y a pas lieu, du fait des dangers tératogènes, d'entreprendre un traitement de l'acné par Isotrétinoïne, sans vérifier qu'il n'y a pas de grossesse en cours (test qualitatif de grossesse systématique et répété chaque mois) et sans instituer une contraception efficace commencée 1 mois avant le début de l'Isotrétinoïne et poursuivie 1 mois après son arrêt.
- 2) Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels, d'associer dans le traitement de l'acné, les cyclines à l'Isotrétinoïne.
- 3) Il n'y a pas lieu de prescrire de l'Isotrétinoïne en dehors des acnés sévères nodulo-kystiques et conglobata, et des acnés résistantes aux traitements classiques majeurs.
- 4) Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'acné, de prescrire l'Isotrétinoïne à une dose inférieure à 0,5 mg/kg/jour - dose initiale optimale- ou supérieure à 1 mg/kg/jour.
- 5) Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'acné, d'administrer une dose cumulée de plus de 150 mg/kg d'Isotrétinoïne par cure.
- 6) Il n'y a pas lieu, pour le bilan préalable systématique du traitement de l'acné par l'Isotrétinoïne et, si le traitement est poursuivi, pour le bilan à 1 mois, puis tous les 2 mois, de pratiquer d'autres examens que le dosage des transaminases, du cholestérol total et des triglycérides.
- 7) Il n'y a pas lieu de prescrire une antibiothérapie pour l'acné purement rétentionnelle (comédons et microkystes).

L'induction d'une rémission persistante de l'évolution naturelle de l'acné rétentionnelle après administration d'acide 13-cis-rétinoïque (isotrétinoïne) est certainement la découverte la plus remarquable depuis ces 20 dernières années dans le traitement de l'acné : les autres traitements anti-acnéiques sont en effet uniquement symptomatiques. Si l'efficacité de l'isotrétinoïne est directement liée à son effet sébo-suppresseur drastique, elle agit aussi sur tous les autres facteurs impliqués dans la pathogénie de l'acné (réduction de la formation des comédons, de la colonisation de la peau par *P. acnes*, et possède une activité anti-inflammatoire). L'efficacité de cette molécule est reconnue, mais sa toxicité, en particulier le risque hautement tératogène doit la faire réserver aux acnés sévères (nodulo-kystiques et conglobata), avec des règles de prescriptions et surveillance très précises. Ses indications ont été récemment élargies aux acnés résistantes à un traitement classique d'au moins trois mois, rentrant dans le cadre de l'AMM, ou dans les cas de retentissement psychologiques majeurs, avec acnés extensives au visage et au tronc. Des variantes de l'acné, telles que l'acné fulminans, les folliculite à germes Gram négatif, ou le pyoderma facial, sont des indications rares, mais importantes de l'isotrétinoïne (annexe 18).

Les effets secondaires de l'isotrétinoïne sont nombreux, et sont dose-dépendants. Au premier plan se trouve une réaction cutané-muqueuse quasiment obligatoire avec peau sèche, fissurée, chéilite, perlèche et conjonctivite sèche, améliorée par des soins émollients locaux. Nettement plus rares sont les céphalées, les myalgies et les arthralgies, des troubles à type de dépression avec idées suicidaires, de même qu'une élévation occasionnelle des lipides sériques et des transaminases. A cet égard un contrôle de laboratoire est recommandé juste avant le début et après un mois de traitement (annexe 19). Une autre complication rare, le pseudotumor cerebri, peut également survenir sous tétracyclines ; pour cette raison l'association de ces deux traitements est prohibée. Chez les jeunes femmes, il faut être attentif à la prescription d'une contraception hormonale en raison du caractère tératogène de la substance. La contraception devrait débuter un mois avant le début de la prise d'isotrétinoïne et se poursuivre 5 semaines après la fin du traitement (rémanence plasmatique de la molécule évaluée à 10 jours après arrêt du traitement). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours du traitement ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations graves telles que des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies cérébelleuses), anomalies des oreilles (micronitie, anotie, hypoplasie ou absence du conduit auditif externe), anomalies cardio-vasculaires (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux...), ou anomalies

thymiques et osseuses. La prise de ce médicament est également déconseillée pendant la période d'allaitement. Elle justifie ainsi une interruption médicale de la grossesse.

### **Isotrétinoïne par voie générale – Conduite et surveillance du traitement**

#### **Avant la prescription :**

- Information du risque tératogène et de la contre-indication absolue en cas de grossesse ou d'allaitement ou d'absence de contraception efficace.
- Remise d'une notice d'information.
- Signature d'un document concernant l'accord de soin et de contraception efficace concernant les femmes en âge de procréer. Evaluation du niveau de compréhension du risque tératogène et de la nécessité d'une contraception efficace et d'un suivi. Informer sur la nécessité de ne pas donner ce traitement à une autre personne et à ne pas faire de don de sang. Information de consulter au plus vite en l'absence de règle et d'arrêter le traitement.
- Mise en place ou poursuite d'une contraception efficace et information de la patiente de la nécessité de poursuivre la contraception pendant toute la durée du traitement et le mois suivant l'arrêt du traitement.
- Bilan : triglycérides, cholestérol total, transaminases, bêtaHCG plasmatiques qualitatif à faire le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> jour des règles ( femmes en âge de procréer )

*NB* : la prescription d'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer ne se fera qu'après un mois de contraception bien suivie et un contrôle de la négativité du test sérologique de grossesse , pratiqué au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour des règles et datant de moins de 3 jours. Le traitement devra débuter au plus tôt après le résultat du test de grossesse et en tous cas 7 jours au plus tard après la réalisation du test.

#### **En cours de traitement :**

- Test de grossesse sérique qualitatif datant de moins de 3 jours , fait au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour des règles :
  - Au bout d'un mois de traitement
  - Puis tous les mois
- Bilan : transaminases, triglycérides, cholestérol total : à la fin du premier mois de traitement, puis régulièrement chez les sujets présentant des facteurs de risque ( diabète, obésité, alcoolisme, trouble du métabolisme lipidique )

#### **A la fin du traitement :**

Test de grossesse sérique qualitatif 5 semaines après l'arrêt du traitement

### **Annexe 19 : conduite et surveillance du traitement par isotrétinoïne**

La posologie varie de 0,5 à 1 mg/kg/jour en fonction de la sévérité des lésions et de la tolérance. La posologie maximale pourra être obtenue progressivement, par paliers, afin de permettre une adaptation progressive à la survenue des effets secondaires cutanéomuqueux. Il est classique d'observer une efflorescence modérée et transitoire au début du traitement. La dose totale cumulative optimale recommandée par cure (une cure étant la durée pendant laquelle le patient reçoit un traitement continu, entre 4 et 6 mois), au-dessous de laquelle une récurrence est possible, est de 120 à 150 mg/kg : une guérison est obtenue à long terme dans 70 à 89% des cas. La diminution de l'hyperséborrhée est objective dès la première semaine ; une exacerbation transitoire des lésions inflammatoires, surtout pustuleuses est classique à la deuxième semaine. Les lésions inflammatoires du visage régressent vers la 4<sup>ème</sup> semaine, et celles du tronc entre la 6<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine. Des récurrences sont toutefois observées dans 10

à 40% des cas, devant faire rechercher une dose cumulée insuffisante, ou une hyperandrogénie associée. Il ne semble pas y avoir d'échappement thérapeutique en cas de cures répétées.

L'isotrétinoïne n'a pas d'action antibiotique directe, mais réduit l'intensité du portage cutané en *P. acnes* et en bactéries Gram négatif, en modifiant probablement de manière quantitative et qualitative le sébum. Elle diminue la cohésion intercornéocytaire au sein du canal d'excrétion du follicule pilo-sébacé (action anti-comédogène). Elle possède enfin une action immuno-modulatrice et anti-inflammatoire complexe, encore mal connue dans son ensemble.

Ainsi, l'isotrétinoïne systémique ne doit être prescrite que par des médecins ayant une bonne expérience du maniement des rétinoïdes oraux, et une parfaite connaissance du risque tératogène de ce médicament, après information et discussion avec le patient.

## b. Antibiotiques

Tout comme les antibiotiques topiques, les antibiotiques systémiques exercent, outre leur effet antimicrobien, un effet anti-inflammatoire par inhibition des lipases, diminution de production des facteurs chimiotactiques et du recrutement des polynucléaires neutrophiles : ils sont essentiellement actifs sur les acnés inflammatoires. Néanmoins, ils présentent une action sur les acnés rétentionnelles en agissant sur l'infiltrat lymphocytaire périfolliculaire. Une étude récente révèle également une efficacité de la doxycycline à 20mg 2 x/jour, dose infra-antibactérienne permettant une inhibition des métalloprotéinases, et de multiples cytokines, limitant ainsi la destruction du tissu périfolliculaire responsable des lésions inflammatoires [102].

Il y a un large consensus professionnel pour retenir, comme indication de l'antibiothérapie générale, l'acné papulo-pustuleuse non cicatricielle à prédominance faciale. Les antibiotiques utilisés par voie orale sont surtout les cyclines, notamment la doxycycline recommandée en première intention : elle est utilisée à la dose de 50 à 200 mg/jour. Par ailleurs, les effets antibactériens contre *P. acnes* de la minocycline sont supérieurs à ceux de la doxycycline ou tétracycline, favorisés également par sa liposolubilité, avec augmentation de sa biodisponibilité dans l'unité pilo-sébacée. La minocycline est utilisée à la dose de 50 à 200 mg/jour. En raison du risque d'effets secondaires, un contrôle de la fonction hépatique et des



anticorps anti-nucléaires devrait être réalisé tous les 3 mois dans le traitement par minocycline. Dans de rares cas, les tétracyclines et leurs dérivés (y compris la minocycline) peuvent induire une hypertension intracrânienne bénigne, lorsqu'elles sont associées avec les rétinoïdes systémiques. Les doses recommandées des tétracyclines vont de 500 à 1000 mg/jour. Les cyclines sont contre-indiquées lors de la grossesse et de l'allaitement, et l'exposition solaire est à éviter en raison du risque de photosensibilisation, déconseillant la mise en route d'un traitement pendant l'été. La limécycline, à la dose de 300 mg/jour, est un nouveau dérivé des tétracyclines, disponible en France, qui montre une activité et une efficacité dans l'acné comparable à celle de la minocycline [103].

Les macrolides, essentiellement l'érythromycine à la dose de 500 à 1000 mg/jour, peuvent être utilisés en cas de contre-indication aux cyclines (annexe 20).

Seules les cyclines (doxycycline, minocycline, tétracycline) ont l'AMM pour cette indication. La limécycline a également l'AMM, sans qu'elle ait toutefois fait l'objet d'études contrôlées. Il existe une extension de l'AMM pour tous les macrolides, "aux infections cutanées dues à *Propionibacterium acnes*" (information transmise par l'Agence du médicament). Il appartient au prescripteur d'évaluer les effets secondaires, la commodité d'emploi, l'observance et le coût de chaque molécule. Il appartient à la pharmaco-vigilance de se prononcer sur les effets secondaires graves de ces molécules dans les posologies prescrites pour l'acné.

En raison du risque de développement de résistances, il est fondamentalement recommandé de ne pas prescrire l'antibiothérapie orale pour une durée inférieure à 3 mois, et de la limiter autant que possible à une durée de 6 mois. En cas d'amélioration perceptible mais encore insuffisante, il est toutefois possible d'étendre la durée de prescription, par l'adjonction topique d'un rétinoïde ou de peroxyde de benzoyle, ce qui permet de diminuer le risque d'apparition de résistances.

Les échecs thérapeutiques des antibiotiques ou aggravation des lésions acnéiques pendant le traitement peuvent être associés à un défaut de compliance, une durée insuffisante du traitement, la survenue d'une folliculite à germes Gram négatif, une résistance à *P. acnes*, ou à un taux élevé de sécrétion de sébum.

<b>Antibiotique</b>	<b>Nom</b>	<b>Dose</b>	<b>Durée</b>	<b>Effets secondaires</b>
<b>Tétracyclines</b>	<i>Tétracycline</i> <i>Oxytétracycline</i>	250 à 500 mg 2 x/jour	4 à 6 mois	Troubles gastro-intestinaux Candidose vaginale Nécessité de le prendre à distance des repas pour augmenter la compliance
	<i>Doxycycline</i>	50 à 100 mg 2 x/jour	4 à 6 mois	Troubles gastro-intestinaux Photosensibilité
	<i>Minocycline</i>	▪ 50 à 100 mg 2 x/jour ▪ 100 mg/jour	4 à 6 mois	Vertiges Malaises Troubles pigmentaires cutanés et de la muqueuse orale Exanthèmes Autres : survenue de lupus médicamenteux, hépatite auto-immune, syndrome d'hypersensibilité au niveau pulmonaire, pancréatique et cutané
<b>Macrolides</b>	<i>Erythromycine</i>	500 mg 2 x/jour	4 à 6 mois	Troubles gastro-intestinaux Candidose vaginale Emergence d'une résistance à P. acnes
<b>Nouveaux antibiotiques</b>				
<b>Tétracyclines</b>	<i>Lymécycline</i>	150 à 300 mg/jour	4 à 6 mois	
<b>Macrolides</b>	<i>Azithromycine</i>	250 mg 3 x/semaine	4 à 6 mois	Troubles gastro-intestinaux

### Annexe 20 : Antibiotiques utilisés dans le traitement de l'acné

L'émergence des résistances coïncide avec l'introduction des antibiotiques topiques dans les années 1980, mais le lien n'a jamais été formellement prouvé. L'association des antibiotiques oraux et topiques pour des durées parfois supérieures à un an, pourrait également être en cause, et cette association est de nos jours déconseillée. Les résistances semblent être plus faibles chez les sujets jeunes, ce fait étant probablement lié à la réticence des dermatologues à prescrire des antibiotiques dans les acnés à leur présentation initiale. Une étude récente portant sur 10 ans a évalué l'évolution du pourcentage d'acnéiques porteurs de

souches résistantes : elle était de 34,5% en 1991, de 64% en 1997, et redescendue à 55% en 2000 [104].

On constate essentiellement une résistance à l'érythromycine croisée avec la clindamycine, les résistances aux cyclines sont plus rares et n'augmentent pas avec le temps. La densité des populations résistantes varie selon les sites, sur les zones séborrhéiques et les zones narinaires, ainsi qu'entre les individus ; le réservoir narinaire constituerait un obstacle à l'éradication de ces souches.

Ainsi, l'étude des résistances à *P. acnes* est toujours d'actualité. Malgré les progrès sur la connaissance de l'épidémiologie des souches résistantes et du mécanisme de leur acquisition, aucune donnée ne permet de dire actuellement s'il existe une véritable corrélation entre les échecs thérapeutiques à une antibiothérapie locale ou générale, et l'apparition de souches résistantes de *P. acnes*.

### c. Hormonothérapie

Un traitement hormonal de l'acné se conçoit dans la mesure où l'on considère que le phénomène est hormonodépendant, traduisant un hyperandrogénisme. Peuvent être envisagées comme efficaces les hormones capables d'activité anti-androgénique, qu'il s'agisse d'anti-androgènes véritables ou d'agents anti-androgéniques par mécanisme indirect, tels que la contraception oestroprogestative (OP). Ces traitements, utilisés chez la femme, se conçoivent qu'il y ait ou non des anomalies biologiques, lors des explorations endocriniennes.

Le terme d'anti-androgène est réservé aux seules molécules qui inhibent directement, de façon compétitive, la liaison de la DHT à son récepteur : ces inhibiteurs sont représentés par l'acétate de cyprotérone et la spironolactone [105]. Elles permettent généralement de réduire l'excès de sécrétion sébacée, la taille des glandes sébacées hyperplasiques, et le nombre de comédons. Les traitements anti-androgènes sont indiqués dans les acnés résistantes aux traitements dermatologiques classiques, ou acnés non totalement guéries qui rechutent après une ou plusieurs cures bien conduites de traitement par isotrétinoïne, et d'autant plus s'il existe d'autres signes d'hyperandrogénie, ou encore dans les acnés féminines à début tardif.

L'acétate de cyprotérone est un progestatif puissant à la fois antigonadotrope et anti-androgénique. Au-delà de la dose quotidienne de 1 mg où seul l'effet progestatif s'exprime,

l'effet anti-androgénique est dose-dépendant. L'effet central freine la sécrétion de FSH et de LH : prescrit seul à la dose de 50 mg/jour, 20 jours/mois, il entraîne une inhibition complète de la fonction ovarienne, et diminue ainsi les taux circulants d'androgènes. Il inhibe la liaison de la DHT à son récepteur, inhibe la liaison du complexe DHT-récepteur à la protéine de liaison, et diminue également l'activité 5  $\alpha$ -réductase de transformation de la testostérone en DHT. De plus, il freine l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse corticosurrénalienne. L'Androcur® est utilisé à 50 ou 25 mg/jour associé à l'oestradiol donné par voie orale ou par voie transcutanée, 20 jours sur 28. Ce traitement est responsable, dans 60% des cas, d'aménorrhées ou oligoménorrhées : cet effet n'est que fonctionnel, dû à l'atrophie endométriale, dose-dépendante.

L'androcur® (acétate de cyprotérone) peut également être associé aux oestrogènes avec la pilule Diane 35®, classiquement les 10 ou 15 premiers jours de la plaquette, limitant ainsi les hémorragies de privation, puisque l'effet rémanent d'Androcur® disparaît au-delà de 7 jours. Ce schéma constitue le traitement anti-androgène de référence dans l'acné, permettant d'utiliser de petites doses de progestatifs (12,5 mg/jour) puisque la contraception est assurée par Diane 35®. La tolérance de cette association est excellente, en particulier sur le plan métabolique. Après 5 à 15 ans d'utilisation, on observe entre 1 et 6% d'asthénie, dépression, prise de poids, mastodynies, troubles du cycle ou diminution de la libido, n'ayant jamais nécessité l'arrêt du traitement. La meilleure indication se pose chez les patientes avec exacerbation prémenstruelle typique de l'acné moyenne à mineure, ou acné associée à un hirsutisme. Cette forme de traitement, généralement proposée à des jeunes femmes souffrant d'acné et exprimant en même temps une demande de contraception, requiert fondamentalement un examen et un suivi gynécologique. En monothérapie ou en combinaison avec des préparations topiques, elle permet une rémission durable de l'acné, mais ne traitant pas la cause, il existe un risque important de rechute à son arrêt, nécessitant son maintien pendant plusieurs années. De nombreuses études ont été réalisées, montrant l'efficacité de Diane 35® dans l'acné [106]. Gruber et al montrent une efficacité sur l'acné de l'acétate de cyprotérone, en application locale, dans une formulation liposomale afin de favoriser la pénétration transdermique, comparable à celle obtenue à 3 mois avec les préparations orales. Les concentrations plasmatiques retrouvées étaient 10 fois inférieures après application topique qu'après prise systémique [107]. De même, de nombreux espoirs reposent sur les inhibiteurs de la 5- $\alpha$  réductase, ayant pour cible potentielle la séborrhée.

La spironolactone, qui n'a pas l'AMM dans l'acné, présente une structure proche de la progestérone : elle se lie principalement aux récepteurs minéralocorticoïdes, mais aussi aux

récepteurs à la progestérone et aux récepteurs aux androgènes. Elle n'a pas d'effet anti-gonadotrope. Son action anti-androgène relève d'un double mécanisme : diminution de la biosynthèse de la testostérone par inhibition du cytochrome p450 nécessaire à l'activité de la 17 $\beta$ -HSD, et inhibition de la liaison de la DHT à son récepteur. L'efficacité clinique est supérieure à 50%, avec une dose quotidienne supérieure ou égale à 100 mg/jour ; tant en ce qui concerne l'efficacité que les effets secondaires (troubles du cycle, mastodynies, asthénies, nausées, vertiges, pollakiurie...), il existe une relation directe avec la dose.

La contraception OP associe un oestrogène synthétique, l'éthinylestradiol (EE) à un progestatif de synthèse. Ces OP sont classées en fonction de la quantité d'EE (50, 30, 20 ou 15  $\gamma$ ) et de la répartition des doses des composants durant le cycle (OP combinés mono-, bi- ou triphasiques, ou EP séquentiels).

Les progestatifs sont des dérivés de la progestérone ou de la testostérone. Ils peuvent avoir un effet androgénique par une action directe en périphérie du fait de leur plus ou moins grande affinité pour le récepteur aux androgènes, mais également de façon indirecte en élevant la fraction libre de la testostérone circulante par leur propre fixation sur la SHBG. Les progestatifs ont pu être classés en progestatifs de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération, historiquement, en fonction de leur structure plus ou moins proche de celle de la testostérone. Les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (norgestimate, desogestrel, gestodène), ne sont pas androgéniques, mais ils peuvent parfois majorer ou révéler un hyperandrogénisme cutané. Le CPA, le dienogest et la drospirénone sont à part car, en plus, anti-androgéniques. En revanche, l'effet anti-androgénique de certains OP est lié à leur action anti-gonadotrope et à leur capacité d'augmenter les concentrations de SHBG circulantes.

Les études les plus récentes montrent une amélioration significative de l'acné sous l'association 20  $\gamma$  seulement d'EE et 100  $\gamma$  de lévonorgestrel (progestatif de 2<sup>ème</sup> génération). [108]. Valette® est un nouvel OP contraceptif, non commercialisé pour l'instant en France. Le progestatif utilisé (dienogeste) est un dérivé de la 19 nortestostérone. De bons résultats dans l'acné ont été rapportés dans une étude comparative avec Diane 35®. Jasmine® est également un nouveau contraceptif, commercialisé en France depuis le printemps 2002, associant 30  $\gamma$  d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone, un progestatif pharmacologiquement très proche de la progestérone, et qui n'entraîne pas de prise de poids du fait d'une rétention d'eau diminuée (effet antiminéralocorticoïde) [109].

A noter que les contre-indications relatives à l'utilisation des contraceptifs oraux incluent le tabagisme et les antécédents personnels ou familiaux d'hypercoagulabilité.

La place de la corticothérapie est en fait limitée. En tant que freinateurs surrénaliens, les glucocorticoïdes ont une activité anti-androgénique. Les glucocorticoïdes sont quand même responsables d'acné, d'hyperséborrhée, d'hirsutisme et de chute de cheveux. Cependant, de part leur action anti-inflammatoire, ils peuvent représenter le traitement de choix de l'acné fulminans ou lors d'exacerbation de l'acné traitée par isotrétinoïne.

	Moyenne		Modérée		sévère
	Rétentionnelle	Inflammatoire	Inflammatoire	Nodulaire*	Conglobata
<b>Premier choix</b> °	Rétinoïde topique	Rétinoïde topique + antibactérien topique	Antibiotique oral + rétinoïde topique +/- PBO	Antibiotique oral + Rétinoïde topique + PBO	Isotrétinoïne <sup>1</sup>
<b>Alternatives</b> °	Autre rétinoïde topique Acide azélaïque <sup>2</sup> Acide salicylique	Autre antibactérien topique + autre rétinoïde topique + acide azélaïque	Autre antibiotique oral + autre rétinoïde topique +/- PBO	Isotrétinoïne ou autre antibiotique oral + autre rétinoïde topique +/- PBO / acide azélaïque <sup>2</sup>	Forte dose d'antibiotique oral + rétinoïde topique + PBO
<b>Alternatives chez les femmes</b> ° <sup>3</sup>	Cf premier choix	Cf premier choix	Antiandrogène oral + Rétinoïde topique / acide azélaïque +/- antibactérien topique	Antiandrogène oral + rétinoïde topique + antibiotique oral + autre antibactérien	Forte dose d'antiandrogène + rétinoïde topique + autre antibactérien topique
<b>Traitement d'entretien</b>	<p>← Rétinoïdes Topiques ————— Rétinoïdes topiques +/- PBO ————— →</p>				

PBO : peroxyde de benzoyle

\* Avec des nodules > 0,5-1 cm

° Consider physical removal of comedones

<sup>1</sup> Second course in case of relapse

<sup>2</sup> There was not consensus on this alternative recommendation; however, in some countries, prescribing azelaic acid is appropriate practice.

<sup>3</sup> For pregnancy

**Annexe 21 : Algorithme du traitement de l'acné : Global Alliance To Improve Outcomes in Acne[110]**

## CHAPITRE III / Interêts de la photothérapie dynamique topique dans l'acné

Bien que la prise en charge de l'acné repose sur un éventail très large de traitements topiques et systémiques, de nombreux problèmes apparaissent de nos jours. Les effets secondaires engendrés par ces thérapeutiques paraissent lourds chez ces patients acnéiques pour qui leur pathologie cutané entrave sévèrement la qualité de vie et le confort psychologique : l'application de topiques irritants, photosensibilisants, ou l'utilisation d'un traitement de manipulation délicate par sa tératogénicité tel que l'isotrétinoïne, sont de plus en plus mal acceptés. Les délais d'efficacité de ces traitements sont généralement supérieurs à 3 ou 4 mois, sur l'assurance d'une bonne observance, difficile à obtenir chez les adolescents concernés. Par ailleurs, l'émergence, depuis une vingtaine d'années, de souches bactériennes de *P. acnes* résistantes aux traitements antibiotiques anti-acnéiques usuels, nous oriente vers de nouvelles thérapeutiques, telles que la photothérapie dynamique topique.

### **1. Action sur le Propionibacterium Acnes**

La peau est colonisée par de nombreux micro-organismes, notamment les bactéries et levures situées en surface : aérobies (cocci gram + tels que les *staphylococcus epidermidis* et *hominis*, les *micrococcus* et les bacilles gram + tels que les *coryneforms*) ou anaérobies (gram + telles que les *propionibacterium*). Ces derniers occupent les couches profondes du follicule pileux. Les seules bactéries gram – résidentes dans la peau sont les *acinetobacters*.

*P. acnes* et *P. granulosum* font partie de la flore commensale du sujet adulte, et bien que répandues au niveau cutané, elles sont essentiellement associées aux glandes sébacées.

*P. avidum* est en revanche retrouvé dans les sites cutanés humides, tels que les plis, surtout axillaires. D'autres espèces opportunistes résidentes, normales de la peau, appartiennent à l'espèce des levures, telles que *malassezia furfur*, présente chez 75 à 98% des individus normaux.

*P. acnes* et *P. granulosum* sont retrouvés en grande quantité dans les zones cutanées sébacées, bien qu'il n'existe pas de relation parfaitement connue entre la quantité de *P. acnes*

dans le follicule pilo-sébacé et la survenue de lésions acnéiques. En revanche, les expériences *in vitro* ont montré que des extraits de membrane cellulaire de *P. acnes*, au même titre que les lipases qu'il produit, ont un potentiel chimiotactique des polynucléaires. Ainsi, cette bactérie aurait un rôle important dans l'initiation des réactions inflammatoires *in vivo*.

Les études réalisées avec l'utilisation d'ALA-PTD sur les lésions acnéiques du visage semblent affirmer une réduction du développement de nouvelles lésions d'acné. Ceci serait ainsi lié à la destruction de *P. acnes*, et aux dommages phototoxiques des glandes sébacées, limitant ainsi le nombre d'unités pilo-sébacés (expliquant la rémanence des irradiations), et de *P. acnes*, parfois après plusieurs mois.

Depuis de nombreuses années, nous savons que certaines bactéries ont la capacité de produire et d'accumuler des porphyrines intracellulaires lors de leur cycle de croissance, et par conséquence, d'émettre une fluorescence rouge à 612 nm sous UVA ou lumière bleue, et d'être ainsi détruite par réaction photodynamique sous irradiation lumineuse [111]. Ce phénomène est commun chez les bactéries anaérobies, et une fluorescence rouge du pus est connue dans certaines infections. Comme les cellules mammifères, la plupart des bactéries est capable d'utiliser la chaîne de synthèse de l'hème pour produire des porphyrines à partir du précurseur ALA. Ces porphyrines sont essentiellement la coproporphyrine III (dont le pic d'absorption est à 415 nm) et la protoporphyrine IX [112]. Le fait qu'une structure tétracarboxylique soit la base des porphyrines accumulées montrent qu'elles ont pour origine la biosynthèse de l'hème endogène, alors que les structures dicarboxyliques proviennent de l'hème exogène (telles que les espèces anaérobies de la cavité buccale, *porphyromonas* et *prevotella*). Ainsi, *P. acnes* accumule des porphyrines d'origine endogène, lui conférant d'une part sa fluorescence, utilisée dans le suivi de la réponse thérapeutique des patients acnéiques, et d'autre part sa capacité à répondre à une irradiation par une réaction photodynamique, base essentielle du traitement de l'acné par PTD. Cette indication est donc caractérisée par l'absence de nécessité d'application préalable de photosensibilisants.

Ashkenazi et al montrent que la photoinactivation de *P. acnes* est potentialisée *in vitro* par l'apport de précurseurs des porphyrines. Une irradiation en lumière bleue à 407-420 nm à 75 J/cm<sup>2</sup> sur une culture de *P. acnes* permet une diminution de leur nombre de moitié à 24 heures. A la deuxième irradiation, leur nombre est divisé par 4, et par 5 après la troisième. Avec l'apport d'ALA, leur nombre est divisé par 7 dès la première irradiation, aux mêmes doses [113].

Il est à noter que d'autres bactéries montrent des propriétés identiques, telles que *l'helicobacter pylori*, intervenant dans les gastrites, ulcères voire transformations



carcinomateuses de la muqueuse gastrique : une irradiation endoscopique pourrait permettre une éradication de ces germes (développant de nombreuses résistances ces dernières années) sans utilisation d'ALA.

La phototoxicité du *P. acnes*, par sa production de coproporphyrines endogènes et la possibilité d'apport exogène de précurseurs de porphyrines, traversant la membrane externe de ces bactéries, a donc un intérêt fondamental dans le traitement de l'acné. En effet, le rôle physiopathologique de *P. acnes* est essentiel : sa destruction est donc à l'origine d'un effondrement de nombreux facteurs intervenant essentiellement dans les phénomènes inflammatoires (chimiotactisme, libération de cytokines proinflammatoires, fragilisation et rupture du mur folliculaire...), sans induction possible de résistances bactériennes.

De nombreuses études ont montré un intérêt de la PTD sur les autres facteurs physiopathologiques intervenant dans l'acné. Divaris, en 1990, a mis en évidence une action possible sur l'hyperséborrhée par l'intermédiaire d'une phototoxicité des cellules des glandes sébacées [114]. Après injection d'ALA à des souris, une fluorescence est observée en quelques heures au niveau des glandes sébacées et de façon moindre, des follicules pileux. Une irradiation lumineuse induit alors des dommages phototoxiques importants dans ces localisations, alors que les cellules de la couche basale semblent être épargnées : les glandes sébacées seraient donc, au même titre que les cellules cancéreuses en prolifération, un site préférentiel d'accumulation des précurseurs de porphyrines, et donc une cible de la PTD. L'étude de Hongcharu, concernant le traitement de l'acné par application d'ALA à 20% sous occlusion pendant 3 heures associée à une irradiation en lumière rouge à la dose de 150 J/cm<sup>2</sup>, montre une amélioration significative des lésions acnéiques ainsi qu'un effondrement de la sécrétion sébacée pendant plus de 20 semaines après traitement : l'action sur la sécrétion sébacée était favorisée par la réalisation de plusieurs séances. A l'examen microscopique des zones traitées, étaient notés des signes de souffrance aiguë des glandes sébacées avec diminution de taille : une vacuolisation focale des sébocytes avec diminution du rapport nucléo-cytoplasmique, réaction granulomateuse, et fibrose périfolliculaire, avec diminution de taille de la glande sébacée. Ces aspects étaient observés sur toute la durée de la surveillance (plus de 20 semaines) [115].

Ainsi, la PTD pourrait avoir plusieurs modes d'action dans le traitement de l'acné : dommages phototoxiques directs sur les glandes sébacées avec inhibition de la sécrétion de sébum, destruction par réaction photodynamique de *P. acnes* avec stérilisation du follicule

sébacé, et une éventuelle réduction de l'obstruction folliculaire par altération des kératinocytes et de l'hyperkératose locale.

## 2. Etudes réalisées

L'acné est une dermatose commune, affectant 80% de la population. A ce jour, de nombreux traitements sont utilisés, tels que le peroxyde de benzoyle topique, les antibiotiques et les rétinoïdes, mais leur taux d'efficacité, leur tolérance et leur délai d'action sont actuellement discutables. L'émergence de la PDT représente une alternative dans le traitement de l'acné, essentiellement par l'intermédiaire de la photoinactivation de *P. acnes*. Les diverses études récentes concernant les longueurs d'onde et les irradiations utilisées dans l'acné, ont mis en évidence une efficacité de la lumière visible sur les lésions inflammatoires acnéiques, et spécifiquement la lumière bleue, qui à 415 nm, correspond au spectre d'action de la coproporphyrine III produite par le *P. acnes*. D'autre part, la combinaison des lumières bleues et rouges permettrait l'obtention de meilleurs résultats que la lumière bleue seule, avec peu d'effets secondaires, et sans les risques carcinogènes connus avec les irradiations UV (annexe 22). En effet, la lumière rouge peut avoir des effets spécifiques par sa pénétration plus profonde dans les tissus, et par ses propriétés anti-inflammatoires en agissant sur la libération de cytokines par les macrophages et les autres cellules. A 660 nm, les macrophages libèrent des cytokines qui stimulent la prolifération fibroblastique (pouvant induire une amélioration des cicatrices acnéiques par remodelage) et la production de facteurs de croissance, agissant ainsi sur le processus inflammatoire et la réparation tissulaire [116].

Les résultats des études les plus récentes sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Etudes	Patients	Méthodes	Résultats	Tolérance
Elman M, et al. J Cosmet Laser Ther 2004;6:91-5. 117]	-19 patients -Acné moyenne à modérée - Pas de ttt antiacnéique depuis 4 sem	-Ttt du visage -2 x/sem sur 4 sem -Clear Touch System avec pulse de 3,5 J/cm <sup>2</sup> à 1100 nm Spots de 22 x 55 nm	→73% d'amélioration <i>Sive</i> en général → 63±21% pour les lésions non inflammatoires : ·79±22% à 1 mois ·85±17% à 2 mois →50±32% pour les lésions inflammatoires : ·74±20% à 1 mois ·87±25% à 2mois	Aucun effet secondaire notable
Pollock B, et al. Br J Dermatol 2004;151:616-22. 118]	-10 patients -9 H + 1 F -Acné moyenne à modérée -Pas de ttt antiacnéique depuis 4 sem -Pas d'arrêt des séances	-Ttt du dos -1 x/sem sur 3 sem -4 zones de 30 cm <sup>2</sup> : ·ALA à 20% sous occlusion pendant 3 heures + lumière rouge par laser diode 635 nm à 15 J/cm <sup>2</sup> ·Lumière seule ·ALA seule ·Zone contrôle -Mesure de l'excrétion sébacée -Mesure de la fluorescence Comptage de P. acnes sur les surfaces traitées	→Amélioration <i>Sive</i> du compte des lésions inflammatoires pour ALA-PDT, sans diminution <i>Sive</i> du compte de P. acnes →Pas d'amélioration significative pour les 3 autres zones, avec aggravation non <i>Sive</i> du comptage de P. acnes →Amélioration non <i>Sive</i> de l'excrétion de sébum pour ALA-PDT	-Sensations de cuisson et de picotement pendant et qq min après les séances -Réaction urticarienne sur zone traitée par ALA-PDT résolutive en qq heures -Pigmentation post-inflammatoire chez phototypes foncés, résolutive à 3 mois
Longcharu W, et al. Invest Dermatol 2000;115:183-92.	-22 patients -Acné moyenne à modérée -17 H + 5 F -Suivi de 20 sem	-Ttt du dos -2 protocoles : 1 ou 4 séances (1x/sem) -4 zones de 10x7,5cm : ·ALA à 20% sous occlusion pendant 3 heures + lumière rouge à 550-570 nm à 150 j/cm <sup>2</sup> ·ALA seule ·Lumière seule ·Zone controle -Mesure de l'excrétion sébacée -Mesure de la fluorescence	→Amélioration <i>Sive</i> des lésions dès la 3 <sup>ème</sup> sem pour ALA-PDT, →Pas d'amélioration, voire aggravation des lésions dans les autres groupes →Homogénéisation des groupes à 1 ou x séances 3 sem après le traitement →diminution <i>Sive</i> de la sécrétion sébacée pour ALA+PDT →Diminution <i>Sive</i> de la fluorescence pour ALA+PDT	-Exacerbation aigue des lésions acnéiques à J2 dans ALA-PDT (liée à la destruction débutante des glandes sébacées et de P. acnes) -Erythème et œdème, parfois sensation de brulure, prurit voire douleur pendant et qq heures après irradiation -Exfoliation superficielle voire lésions croûteuses qq jours après irradiation, sans cicatrice à la fin du suivi

<p>zung, et al. hotodermatol hotoinmunol hotomed 004;20:266-9. [19]</p>	<p>-31 patients -20 H + 8 F -Acné moyenne à modérée -3 perdus de vue (insatisfaction) -Phototype 3 et 4 -Pas de ttt antiacnéique depuis 4 sem</p>	<p>-Ttt de la moitié du visage -2 x/ sem sur 4 sem -lumière bleue à 420 ± 20 nm à 40 J/cm<sup>2</sup> -Mesure fluorescence</p>	<p>-Après 8 séances : → 52% amélioration → 14,3% exacerbation sur les acnés nodulokystiques : pas de nouvelle lésion, mais aggravation des lésions pré-existantes -Pas d'amélioration <i>Sive</i> des lésions comédoniennes -Pas d'amélioration <i>Sive</i> de la fluorescence -Pas de différence <i>Sive</i> entre les H et les F</p>	<p>Pas décrite</p>
<p>oh Y, et al. rch Dermatol 000;136:1093-5. [20]</p>	<p>-Une patiente de 24 ans Acné à recrudescence pré-menstruelle</p>	<p>-Ttt de la joue droite sur une zone de 5x5cm -ALA à 20% sous occlusion pendant 4 heures -Lumière rouge à 635 nm à 5 J/cm<sup>2</sup></p>	<p>-Quasi-disparition des lésions acnéiques sur zone traitée -Pas de nouvelle lésion à 8 mois -Persistance des lésions inflammatoires sur les zones non-traitées</p>	<p>-Œdème dans les premières heures -Lésions crouteuses à J4 -Cicatrisation à J10</p>
<p>oh Y, et al. r J Dermatol 001;144:575-79. [21]</p>	<p>-13 patients -3 H + 10 F</p>	<p>-Ttt du visage -Lumière visible à 600-700 nm à 13 J/cm<sup>2</sup> ALA à 20% sous occlusion pendant 4 heures</p>	<p>→ Diminution <i>Sive</i> des lésions acnéiques chez tous les patients → Diminution <i>Sive</i> de la sécrétion sébacée → Pas de récurrence à 6 mois</p>	<p>-Irritation, sensation de brûlure pendant l'irradiation -Œdème et érythème 3 jours après irradiation -Exfoliation superficielle de J4 à J10 ± hyperpigmentation transitoire</p>
<p>Iman M, et al. Cosmet Laser her 003;5:111-6. [22]</p>	<p>-46 patients -Acné papulopustuleuse -Pas de ttt antiacnéique depuis 4 sem</p>	<p>-Lumière bleue à 405-420 nm avec système de refroidissement à 90 mW/cm<sup>2</sup> -2 x/sem sur 4 sem -3 protocoles différents : ·1-Ttt des 2 hémifaces à 8 et 12 min (n=10) ·2-Ttt visage entier à 15 min (n=13) ·3-Ttt d'une hémiface en double aveugle à 15 min (n=23)</p>	<p>-1-Amélioration <i>Sive</i> des lésions à 65,9% pour 8 min et 67,6% pour 12 minutes, sans différence <i>Sive</i> entre eux -2-Amélioration <i>Sive</i> de 10/13 patients après les séances, et 12/13, à 1 mois après les séances : diminution des lésions inflammatoires de 81% -3-Amélioration <i>Sive</i> de 20/23 patients sur l'hémiface traitée après les séances : diminution des lésions inflammatoires de 60%, mais amélioration de 30% des lésions sur le coté non traité</p>	<p>Aucun effet secondaire notable</p>

<p>awada A, et al. Dermatol Sci 2002;30:129-35. 23]</p>	<p>-30 patients -3 H + 27 F -Acné moyenne à modérée - Pas de ttt antiacnéique depuis 4 sem</p>	<p>-Ttt du visage sur une zone de 20x20 cm -2 x/sem sur 5 sem -Lumière bleue à 407-420 nm à 90 mW/cm<sup>2</sup></p>	<p>→amélioration des lésions à 5 sem chez 77% des patients : ·Comédons : 57,8% ·Papules : 69,3% ·Pustules : 73,3% ·Total : 64% →Aggravation chez 3 patients →A 1 mois après ttt : 6% de réapparition des lésions</p>	<p>-4 abandons pour aggravation -Sécheresse cutanée chez 2 patients</p>
<p>mi T, et al. J Cosmet Laser Ther 2004;6:156-62. 24]</p>	<p>-28 patients -Pas de ttt antiacnéique depuis 2 sem -Suivi à 3 mois</p>	<p>-Ttt du visage -2 x/sem sur 4 sem -Lumière bleue à 415 nm -Comptage de P. acnes par PCR -Mesure de la sécrétion de sébum</p>	<p>→Amélioration des lésions acnéiques à 64,7% →Diminution <i>Sive</i> de la sécrétion de sébum →Pas de modification <i>Sive</i> du nombre de P. acnes</p>	
<p>apageorgiou P, et al. J Dermatol 2000;142:973-8. 25]</p>	<p>-107 patients -Acné moyenne à modérée -Suivi sur 3 mois</p>	<p>-4 groupes: ·Lumière bleue à 415 nm ·Lumière bleue + rouge à 660 nm ( irradiation 15min/jour pour un total de 202 J/cm<sup>2</sup> pour la lumière rouge, et 320 J/cm<sup>2</sup> pour la bleue) ·Lumière blanche ·Peroxyde de benzoyle à 5%</p>	<p>→Pour les lésions inflammatoires à la 8<sup>ème</sup> semaine : ·Lumière bleue+rouge&gt;bleue mais non <i>Sif</i> ·Lumière B+R&gt; PDB ·Lumière B+R&gt; blanche →Pour les lésions comédoniennes : ·Lumière bleue+rouge=bleue ·Lumière B+R&gt; PDB ·Lumière B+R&gt; blanche</p>	<p>Aucun effet secondaire notable</p>
<p>alita AR, et al. J Cosmet Laser Ther 2001;vol9:n°1. 26]</p>	<p>-10 patients -Suivi à 2 mois</p>	<p>-Ttt du visage -2 x/sem sur 4 sem -Lumière bleue à 407-420 nm à 20mW/cm<sup>2</sup> -Mesure de P. acnes</p>	<p>→Amélioration chez 8 patients de 60% des lésions inflammatoires après traitement →Diminution de 60% du taux de P. acnes pour les patients présentant un taux initial &gt; 10p5 colonies/cm<sup>2</sup></p>	<p>Aucun effet secondaire notable</p>

**Annexe 22 : PTD et acné**

L'ensemble de ces études permet d'établir un certain nombre de conclusions concernant le traitement de l'acné par la PTD. Les acnés candidates à la PTD sont essentiellement les acnés papulo-pustuleuses ou mixtes : en effet, bien que certaines études montrent des résultats intéressants dans les acnés rétentionnelles, les résultats restent décevants. En revanche, des aggravations sont révélées dans les acnés nodulo-kystiques, et ces lésions ne sont donc à priori pas indiquées dans ce traitement. Par ailleurs, il n'existe pas de corrélation évidente entre l'amélioration de la fluorescence émise après PTD sur les zones traitées, et l'amélioration des lésions cliniques sur les mêmes zones : on peut donc affirmer que l'irradiation ne se limite pas à une photoinactivation de *P. acnes*, mais est également responsable d'une photodestruction des glandes sébacées jouant un rôle majeur dans la guérison des lésions, ainsi que dans la rémanence du traitement. La réapparition modérée des lésions acnéiques inflammatoires dans les semaines suivant le traitement, serait donc davantage liée à une recolonisation des follicules sébacés persistants, alors que la diminution globale du nombre de follicules par dommages cellulaires de la glande sébacée est maintenue à long terme.

Les différents protocoles utilisés permettent l'obtention de résultats significatifs. Cependant, le traitement du visage semble être plus efficace que celui du dos, probablement en raison d'une différence d'épaisseur cutanée dans ces localisations. De même, l'irradiation en lumière rouge, plus profonde, induit de meilleurs résultats sur les follicules pilosébacés, parfois situés à plus de 3 mm de la surface, mais cette efficacité se fait au dépend de la tolérance. La lumière bleue entraîne donc moins d'effets secondaires, mais peut être limitée par son action superficielle. Par ailleurs, les phototypes foncés présentent davantage de risque de développer des hyperpigmentations post-traitement, qui restent toutefois transitoires. Une interaction avec le soleil, en particulier pendant les heures suivant les séances, est contre-indiquée : une photoprotection efficace, recommandée chez tout patient acnéique, est donc nécessaire, en particulier si une application de photosensibilisant est réalisée, pendant toute la durée du traitement.

En conclusion, le traitement de l'acné par PTD, en lumière bleue, rouge, ou par l'utilisation d'un laser, avec ou sans application préalable d'ALA, permet l'obtention de résultats significatifs sur les acnés inflammatoires, à long terme, sans effet secondaire notable dans la plupart des protocoles proposés. La place de la PDT en tant que traitement de première intention, ou traitement adjuvant de l'acné, reste à déterminer par la réalisation d'études avec des niveaux de preuves élevés.

# QUATRIEME PARTIE : ETUDE OUVERTE

## PROSPECTIVE

### CHAPITRE I / Méthodologie

Durant les vingt dernières années, les traitements locaux ou systémiques disponibles dans l'acné vulgaire se sont multipliés. L'isotrétinoïne, puissant inhibiteur de la sécrétion sébacée qui agit aussi sur la rétention et l'inflammation, est le chef de file des traitements anti-acnéiques depuis 1962. Cette molécule est réservée au traitement des formes sévères en raison de ses nombreux effets secondaires, notamment la tératogénicité imposant une contraception fiable avant, pendant, et après le traitement. Efficace sur l'inflammation et la prolifération microbienne, le peroxyde de benzoyle présente un effet irritatif engendrant un défaut d'observance chez les jeunes patients. L'utilisation des antibiotiques locaux, notamment l'érythromycine et la tétracycline, est actuellement limitée par le développement des résistances bactériennes.

La photothérapie dynamique est une technique basée sur l'utilisation d'une substance photosensibilisante et d'une irradiation lumineuse appropriées. Ses indications actuelles sont essentiellement oncologiques (kératoses actiniques, maladie de Bowen, carcinomes basocellulaires superficiels). D'autres pathologies telles que le psoriasis, les verrues vulgaires ou l'acné sont actuellement à l'étude.

Appliqué localement, l'acide amino-levulinique (ALA) pénètre dans les cellules épithéliales à traiter et est métabolisée, via les porphyrines, en protoporphyrines IX, précurseur de l'hème. L'application de fortes doses de lumière visible sur les zones traitées par de l'ALA déclenche une photoactivation (état triplet), permettant la production d'oxygène singulet, causant dommages membranaires et destructions cellulaires par un phénomène de stress oxydatif.

Le principe de cette étude repose sur la particularité de *Propionibacterium acnes* de produire des porphyrines, en particulier les coproporphyrines III (qui absorbent

essentiellement la lumière à 415 nm, longueur d'onde correspondant à la lumière bleue). Cette porphyrine rend donc la bactérie photosensible (fluorescence spontanée des lésions d'acné et des follicules pilosébacés sur les coupes histologiques), et son irradiation est donc capable d'induire une réaction photodynamique pouvant détruire la bactérie elle-même. Par ailleurs, la réponse est probablement influencée par des variabilités inter-individuelles de concentration et du type de porphyrines dans les follicules, ainsi que la pénétration de la lumière dans la peau.

La photothérapie dynamique offre ainsi la possibilité d'améliorer les lésions acnéiques par atteinte sélective du follicule pilo-sébacé (profondeur de la lumière bleue pouvant atteindre 1 mm), avec un minimum d'effets secondaires localement.

### **Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la PTD avec une lampe Waldmann PDT 450 en lumière bleue dans le traitement de l'acné vulgaire, inflammatoire ou mixte du visage.

L'objectif secondaire est d'évaluer les effets indésirables et la tolérance de ce traitement, ainsi que le taux de récurrence et de rechute 4 semaines après la dernière irradiation.

### **Type d'étude**

- Il s'agit d'une étude :
- clinique
  - ouverte
  - prospective
  - avec bénéfice individuel direct

### **Recrutement**

Seront éligibles pour cette étude, tous les patients suivis dans le service de Dermatologie du CHU Dupuytren à Limoges pour une acné vulgaire, inflammatoire ou mixte, de sévérité moyenne à modérée (de 4 à 13 dans l'échelle E.C.L.A), touchant le visage.



### **Critères d'inclusion**

- tous les patients entre 15 et 40 ans présentant une acné vulgaire, inflammatoire ou mixte, de sévérité moyenne à modérée
- atteinte de la face : l'évaluation des lésions au cours du traitement sera réalisée au niveau du visage
- disponibilité pour l'ensemble des séances (2 fois par semaine pendant 5 semaines)

### **Critères d'exclusion**

- patients (ou parents du patient pour les sujets mineurs) n'ayant pas donné leur consentement libre et éclairé par des informations claires et compréhensibles
- utilisation d'un traitement local pour l'acné dans les quatre semaines précédentes
- utilisation d'antibiotiques systémiques dans les quatre semaines précédentes
- utilisation de rétinoïdes systémiques dans l'année précédente
- utilisation de médicaments pouvant modifier les lésions acnéiques (traitement hormonal, corticoïdes, antiépileptiques, vitamine B12, isoniazide, psychotropes, immunodépresseurs...)
- exposition solaire excessive
- antécédent de cicatrice chéloïde
- phototype V ou VI
- femme enceinte ou allaitant
- patients atteints de porphyrie cutanée

### **Méthodologie de l'étude**

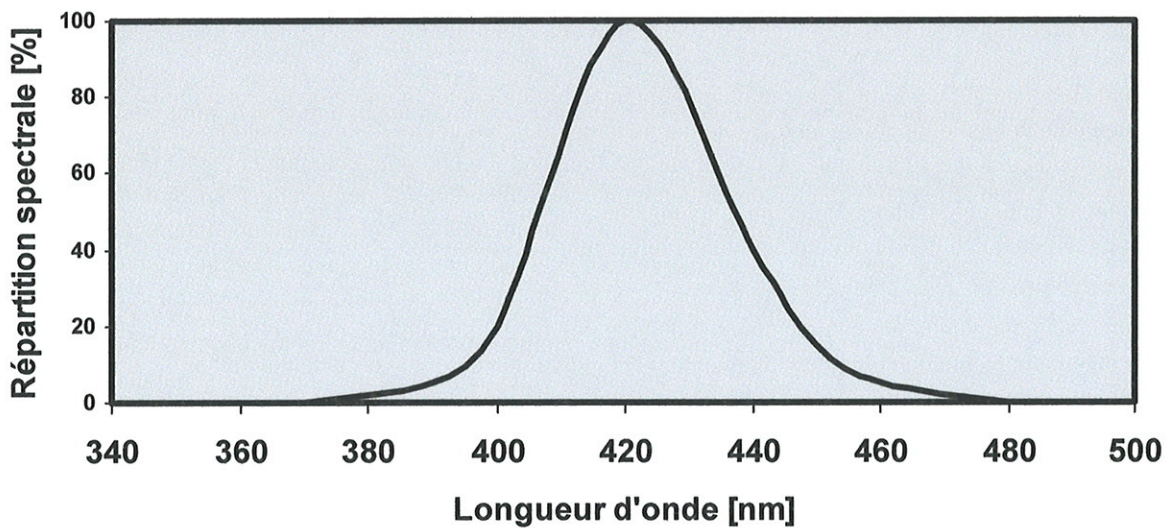
Une première consultation sera réalisée avant le début de l'étude afin, dans un premier temps, d'intégrer le patient dans le cadre de l'étude selon les critères choisis, puis de l'informer de son déroulement, du protocole, et enfin d'obtenir son consentement éclairé.

L'ensemble des irradiations sera réalisé, après nettoyage de la peau au savon doux, sur la totalité du visage.

Les lésions présentes seront, dans un premier temps, puis de façon régulière à S3, S5 et S9, photographiées afin d'obtenir des documents et une évaluation objectifs de l'amélioration des lésions. Sur les clichés de S0 (début de l'étude) et S9 (à 1 mois après la dernière irradiation), un comptage des lésions acnéiques inflammatoires sera réalisé au niveau d'une zone de 5 x 5 cm, représentative de l'ensemble du visage (par exemple sur le menton ou les joues). En effet, les lésions inflammatoires papulo-pustuleuses sont les principales cibles du traitement par PTD en lumière bleue, comme en témoignent les études précédemment décrites.

Dans un deuxième temps, la totalité des lésions seront répertoriées qualitativement et quantitativement à l'aide de l'échelle E.C.L.A.

Une irradiation par une lampe Waldmann PDT 450, lampe à spectre étroit, émettant en lumière bleue (annexe 23), sera appliquée pendant 24 minutes sur le visage, à la dose de 20 J/cm<sup>2</sup>. Dix séances seront réalisées au total sur 5 semaines, à la fréquence de 2 irradiations par semaine. Pendant toute la durée de l'irradiation, le patient sera muni de coques de protection oculaire.



### Annexe 23 : Spectre de la lampe Waldmann PDT 450

Un contrôle photographique et clinique permet d'évaluer l'efficacité à différentes étapes du traitement, ainsi que la réalisation d'un interrogatoire standard concernant les effets secondaires de l'irradiation entre chaque séance. Il sera réalisé à 0, 1, 3, 5 semaines (en fin de la 2ème irradiation hebdomadaire), et 1 mois après la fin du traitement (S9) (annexe 24).

	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S9
<b>Signature du consentement après information éclairée</b>							
<b>Comptage des lésions selon l'échelle E.C.L.A</b>							
<b>Photographie des lésions</b>							
<b>Réalisation des 2 séances d'irradiation à a dose de 20J/cm<sup>2</sup></b>							
<b>Questionnaire des effets secondaires</b>							

#### Annexe 24 : Organigramme des séances

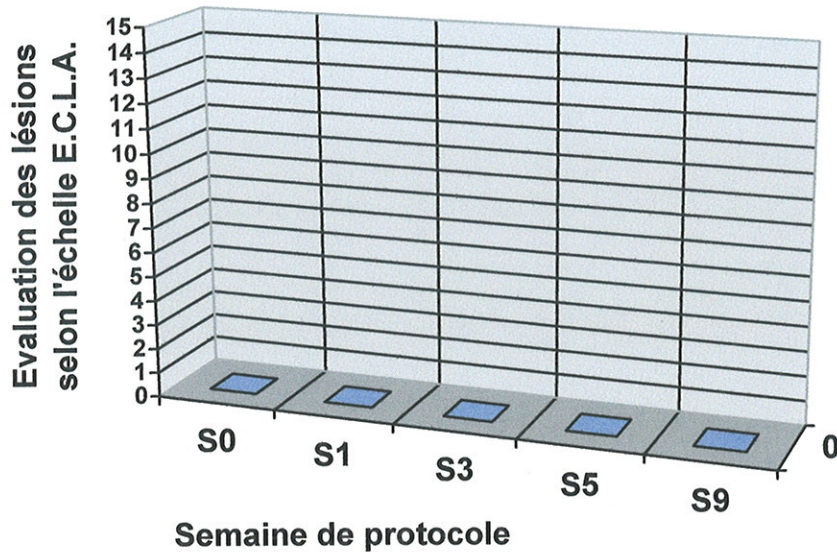
#### Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été estimée, d'après l'activité du service de Dermatologie du CHU Dupuytren à Limoges, à 20 cas pouvant participer à l'étude. Leur consentement libre et éclairé sera demandé. Ils présenteront une acné de sévérité moyenne à modérée, inflammatoire ou mixte, du visage.

#### Analyse statistique : paramètres d'évaluation

##### Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal est la diminution d'au moins 50% des lésions d'acné (évaluées sur le compte des lésions inflammatoires et rétentionnelles à l'aide de l'échelle E.C.L.A.) après les 10 séances d'irradiation en lumière bleue. Les résultats du traitement par PTD seront exprimés en fonction des résultats obtenus sur l'échelle E.C.L.A aux différents stades du traitement et en post-traitement, illustrés par un organigramme (annexe 25). Les différents critères R (comédons ouverts et fermés, microkystes), Ip (papules et pustules) et Is (nodules et kystes inflammatoires) de l'échelle E.C.L.A, seront également représentés de façon indépendante sur un organigramme.



### Annexe 25 : Courbe graphique d'efficacité du traitement

Par ailleurs, une évaluation objective par comptage des lésions inflammatoires sera réalisé sur les clichés photographiques, sur une zone choisie arbitrairement, de 5 x 5 cm, au niveau des zones convexes du visage.

#### Critère de jugement secondaire :

- Tolérance du traitement :

La tolérance du traitement pendant et après les irradiations, sera évaluée à S1, S3 et S5 ainsi qu'à la consultation de contrôle, quatre semaines après la dernière séance (S9). Un questionnaire standard, complété en présence du patient et du médecin, permettra d'évaluer les effets secondaires subjectifs et objectifs (réactions locales essentiellement) survenus après chaque irradiation (annexe 26).

On tentera ainsi d'en dégager un indice de satisfaction moyen du traitement, selon quatre différents items qualifiant l'ensemble de la prise en charge thérapeutique : « pas satisfait », « peu satisfait », « satisfait » ou « très satisfait ».

Pendant la séance, le patient a ressenti :

- simple gêne
- prurit
- sensation de cuisson
- douleur
- nécessité d'interrompre précocement la séance à ..... minutes
- pas d'intolérance

Après la séance, le patient a ressenti ou a présenté :

- simple gêne sans lésion visible *pendant* ..... heures
- prurit *pendant* ..... heures
- sensation de cuisson *pendant* ..... heures
- douleur *pendant* ..... heures
- érythème simple *pendant* ..... heures
- éruption urticarienne pendant ..... heures
- éruption vésiculeuse *pendant* ..... heures
- nécessité de reporter la séance ultérieure
- pas d'effet secondaire

**Annexe 26 : Questionnaire d'évaluation des effets secondaires**

- Taux de récurrence et de rechute :

Une visite de contrôle sera réalisée quatre semaines après la dernière irradiation (S9), comprenant l'évaluation des lésions acnéiques selon l'échelle E.C.L.A, un contrôle photographique avec comparaison visuelle par rapport aux semaines précédentes, ainsi qu'un questionnaire des effets secondaires lors de la dernière séance et dans les jours suivants.

Sera considérée comme récurrence, la réapparition, à S9, de 50 à 75% des lésions ayant disparues après les 10 séances d'irradiation.

Sera considérée comme rechute, la réapparition, à S9, de 75 à 100% des lésions ayant disparues après les 10 séances d'irradiation.

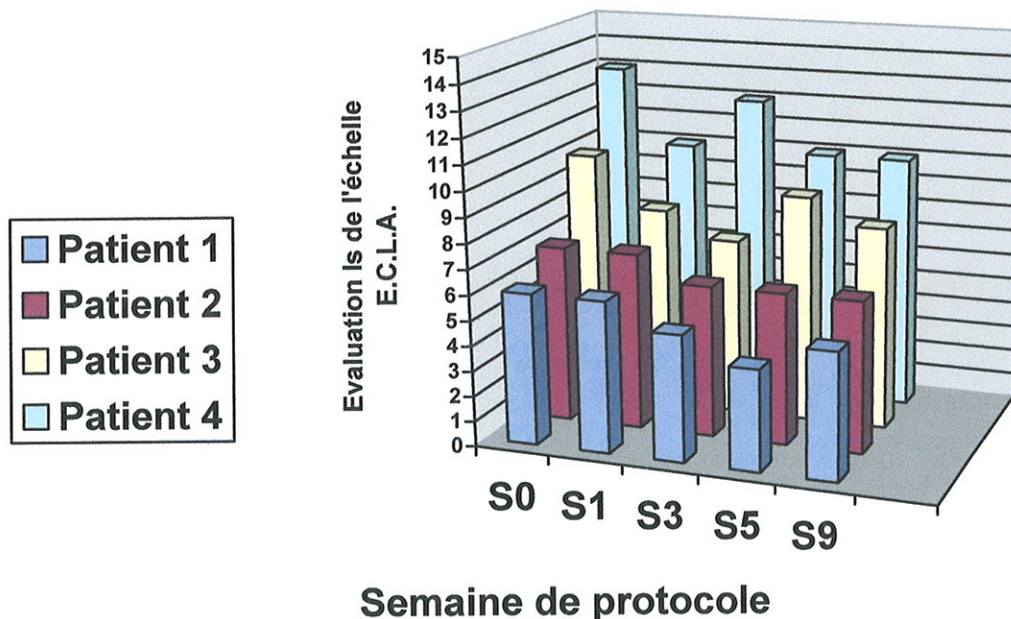
## CHAPITRE II / Discussion

### 1. Résultats

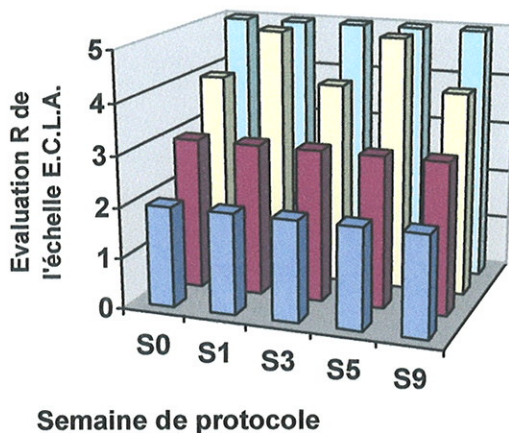
L'étude prospective est actuellement toujours en cours. Cinq patients (4 filles et un garçon, de 16 à 23 ans) ont été inclus jusqu'à présent, dont quatre ont été évalués à la neuvième semaine, donc ayant eu la totalité du protocole. Le cinquième patient (une fille) a été perdu de vue à la deuxième semaine du protocole.

#### Objectif principal :

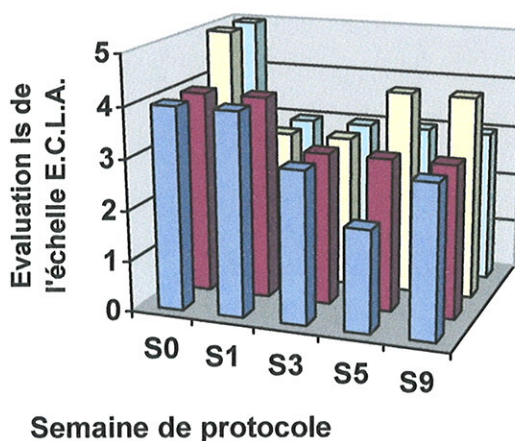
Les résultats obtenus pour les quatre patients ayant effectué la totalité du protocole, tenant compte des différents critères de l'échelle E.C.L.A. modifiée, sont les suivants (annexe 27, 28, 29, 30):



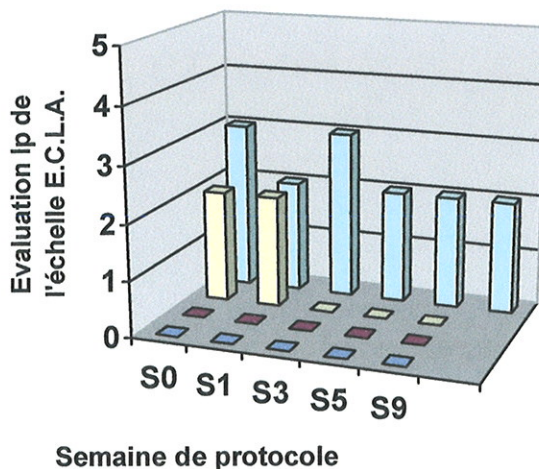
#### Annexe 27 : Intensité totale des lésions acnéiques sur le visage



**Annexe 28 : Décompte des comédons ouverts et fermés (microkystes) sur le visage**



**Annexe 29 : Décompte des papules et pustules sur le visage**



**Annexe 30 : Décompte des nodules et kystes inflammatoires sur le visage**



Les résultats obtenus sont mitigés : une amélioration des lésions est notée chez l'ensemble des quatre patients, avec un pourcentage moyen de 14% obtenus sur le résultat total de l'échelle E.C.L.A, mais le critère de jugement principal, correspondant à la diminution d'au moins 50% des lésions acnéiques après 10 séances d'irradiation, n'a pas été atteint. Par ailleurs, les résultats moyens obtenus varient de 17,2% à S3, à 20,1% à S5 (annexe 31).

		<b>S0</b>	<b>S3</b>	<b>S5</b>	<b>S9</b>
<b><u>Patient 1</u></b> ♀ 23 ans	Total	<b>6</b>	5 (16,7%)	<b>4 (33%)</b>	5 (16,7%)
	Is	<b>4</b>	3 (25%)	<b>2 (50%)</b>	3 (25%)
<b><u>Patient 2</u></b> ♀ 23 ans	Total	<b>7</b>	6 (14,3%)	<b>6 (14,3%)</b>	6 (14,3%)
	Is	<b>4</b>	3 (25%)	<b>3 (25%)</b>	3 (25%)
<b><u>Patient 3</u></b> ♀ 16 ans	Total	<b>10</b>	7 (30%)	<b>9 (10%)</b>	8 (2%)
	Is	<b>5</b>	3 (40%)	<b>4 (20%)</b>	4 (20%)
<b><u>Patient 4</u></b> ♂ 16 ans	Total	<b>13</b>	12 (7,7%)	<b>10 (23,1%)</b>	10 (23,1%)
	Is	<b>5</b>	3 (40%)	<b>3 (40%)</b>	3 (40%)

### **Annexe 31 : Amélioration des lésions selon l'échelle E.C.L.A à S3, S5 et S9**

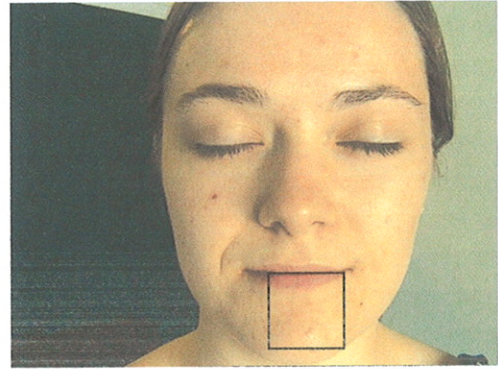
Concernant les différents critères de l'échelle ECLA, les organigrammes ci-dessus permettent de mettre en évidence une amélioration prédominant sur le versant Is, correspondant aux lésions inflammatoires papuleuses et pustuleuses : chez le premier patient, on note une diminution de 50% de ces lésions à S5.

La patiente ayant présenté les moins bons résultats (patiente 2), était porteuse d'une acné excoriée, associée à quelques éléments inflammatoires.

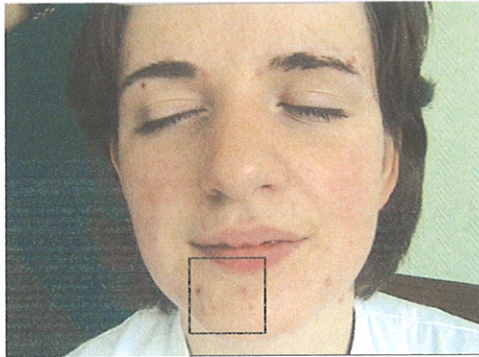
Les photographies nous permettent de constater une amélioration des lésions prédominant sur les zones convexes du visage (joues et front), liée soit à une plus forte exposition à la lumière lors de l'irradiation de ces zones, soit à une prédominance initiale des lésions acnéiques dans ces régions, avec une amélioration proportionnelle après traitement.

Les zones de 5 x 5 cm de dimension, sélectionnées arbitrairement chez les 4 patients, représentent de manière objective des lésions inflammatoires cibles : les résultats du décompte des lésions à S0 et S9, à l'intérieur de ces zones sont les suivants (annexe 32):

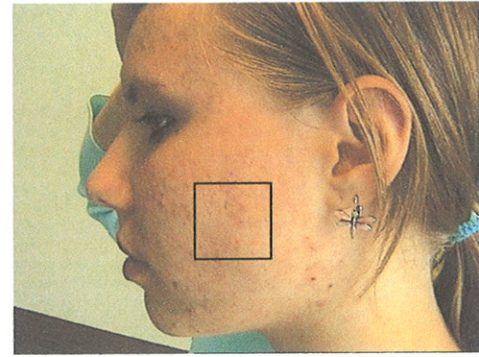
Patient 1  
à S0 et S9



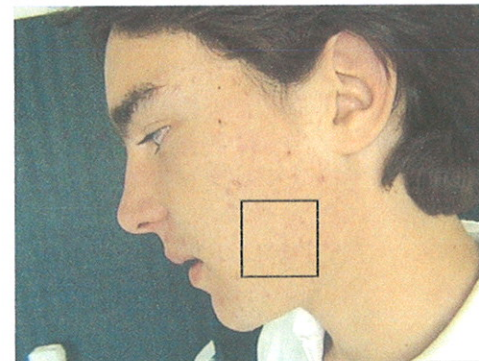
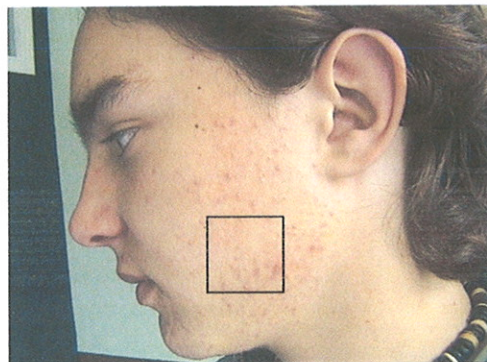
Patient 2  
à S0 et S9



Patient 3  
à S0 et S9



Patient 4  
à S0 et S9



L'évaluation des lésions inflammatoires au niveau de ces zones représentatives pré-définies, permettant d'obtenir un comptage objectif des lésions acnéiques sur les documents photographiques, montre des résultats plus concluants.

	S0	S9	Pourcentage d'amélioration des lésions inflammatoires
<b>Patient 1</b>	4	2	50%
<b>Patient 2</b>	6	2	66,6%
<b>Patient 3</b>	13	6	54%
<b>Patient 4</b>	17	7	59%

### **Annexe 32 : évolution des lésions inflammatoires dans les zones définies**

Ainsi, l'amélioration moyenne des lésions inflammatoires est de 57,5%. Le critère de jugement principal est donc atteint, contrairement au décompte des lésions réalisé sur visage entier à l'aide de l'échelle E.C.L.A.

L'évolution des lésions au cours des semaines nous a permis de constater une cicatrisation des lésions acnéiques préexistantes, spontanée ou favorisée par la lumière bleue, associée à un moindre développement de nouvelles lésions inflammatoires : la photoinactivation des glandes sébacées est ici probablement en cause.

En revanche, l'action des irradiations est médiocre sur les lésions nodulaires, avec sur les lésions comédiennes une inefficacité, voire une aggravation dans les premières semaines de traitement.

Par ailleurs, 2 patients ont noté des résultats intéressants concernant des effets accessoires des irradiations en lumière bleue :

- Le premier a constaté à la troisième semaine, une atténuation de ses anciennes cicatrices d'acné, liée à un effet probable de remodelage de la PTD, par prolifération du collagène dermique [60].
- Le deuxième, bien que restant un élément purement subjectif, a décrit dès la seconde séance, une amélioration du grain et de la texture cutanée sur l'ensemble de la surface irradiée.

### Objectif secondaire :

La tolérance du traitement, sur l'ensemble des séances, a été excellente. En effet, aucun effet secondaire à type de prurit, sensation de cuisson ou de brûlure, n'est survenu au cours et au décours des séances, selon l'évaluation des questionnaires standards. Seul un patient a décrit, à S3, une légère gêne pendant la séance, à type de sensation de chaleur, ayant cédée spontanément à la fin de l'irradiation.

Par ailleurs, le traitement, malgré les 10 séances réalisées au sein de l'hôpital, n'a pas été considéré comme contraignant par les patients, les séances n'excédant pas 30 minutes, et permettant un contrôle régulier des lésions acnéiques par le médecin. Cet encadrement médical bi-hebdomadaire a été jugé comme rassurant et réconfortant par les patients, dont les l'acné engendre angoisse et mal-être.

De même, les patients ayant été peu améliorés par les irradiations, en particulier les patientes 1 et 2, se sont déclarées satisfaites du traitement grâce à l'effet de remodelage, sur le grain et la texture cutanée, et les cicatrices superficielles anciennes.

Ainsi, l'indice de satisfaction moyen du traitement global pour l'ensemble des patients est « très satisfait ».

A S9, aucune récurrence, ni rechute n'est observée : les résultats du décompte des lésions obtenu à l'aide de l'échelle E.C.L.A à la fin des 10 séances d'irradiation, sont restés stables à la consultation de contrôle de la 9<sup>ème</sup> semaine, chez 2 patients sur 4. Selon les critères de jugement secondaire, la réapparition des lésions chez les 2 autres patients n'est pas considérée comme une récurrence (inférieure à 25%).

## 2. Discussion

De nombreuses études, en particulier ces 2 dernières années, ont déjà mis en évidence l'efficacité de la PTD dans le traitement de l'acné. Les résultats préliminaires de ce protocole montrent des résultats encourageants : l'inclusion dans l'étude se poursuit.

Cette étude est ouverte et prospective. Le choix de la méthodologie s'est réalisé en comparaison avec la validité des autres études déjà publiées.

Le protocole est basé sur l'utilisation de la lumière bleue pour plusieurs raisons :

- La volonté de simplifier la réalisation des séances : l'application sous occlusion pendant 2 à 3 heures du photosensibilisant, associée à l'utilisation de la lumière rouge, aurait considérablement prolongé la durée de chacune des séances [115].

En effet, chacune des séances, comprenant l'irradiation, l'évaluation clinique des lésions acnéiques par l'échelle E.C.L.A, la réalisation du contrôle photographique et du questionnaire des effets secondaires, n'excède pas 30 minutes.

- La nécessité de limiter les effets secondaires : dans le cadre d'une dermatose affichante de l'adolescent et présentant un retentissement psychologique important telle que l'acné, la survenue d'effets secondaires (érythème, œdème, voire lésions suintantes et croûteuses pendant quelques jours) ne paraît pas envisageable en pratique. La lumière bleue, ayant montré dans plusieurs études une excellente tolérance, permet au patient une reprise de ses activités quotidiennes immédiatement après la séance d'irradiation, favorisant ainsi l'observance du traitement.

Le rythme des irradiations, à 2 séances par semaine pendant 5 semaines, pour un total de 10 séances, est identique à celui de certaines études déjà effectuées.

Le choix de la dose à 20 J/cm<sup>2</sup> a été discuté en fonction des résultats obtenus dans différentes études. Tzung et al., en utilisant des doses de 40 J/cm<sup>2</sup>, a permis une amélioration intéressante de 52% des lésions inflammatoires, mais une aggravation paradoxale de 14,3% des lésions nodulaires, par un mécanisme mal élucidé (probablement en partie lié à la faible pénétration cutanée de la lumière bleue, n'atteignant pas les lésions nodulaires intra-dermiques). La tolérance de ces doses n'est pas mentionnée dans cette étude [119]. D'autre part, l'utilisation d'une telle dose multiplierait par deux la durée de la séance, rendant le traitement trop contraignant en pratique.

Le choix de ne pas réaliser la mesure de la sécrétion sébacée et du comptage de P. acnes dans notre protocole s'est fait sur des données scientifiques récentes : l'absence de lien entre la sévérité de l'acné et le nombre absolu de P. acnes en surface, ainsi que de nombreux facteurs physiopathologiques intervenant dans la genèse de l'acné, ne se limitant plus à l'excès de sébum. Par ailleurs, le temps consacré à ces mesures, ainsi qu'à la celle de la fluorescence, opérateur-dépendantes, aurait entravé la volonté de réalisation d'une étude simplifiée pour le confort du patient. Le coût global du protocole en aurait également été sévèrement affecté.

Le choix du système d'évaluation clinique des lésions d'acné par l'échelle E.C.L.A nous permet, par l'utilisation d'un instrument validé, d'éviter les biais de mesure liés au recueil de l'information, gênant l'interprétation de la plupart des études publiées jusqu'à ce jour. La réalisation de cahiers de protocole standardisés, optimise la qualité des données disponibles, complétant ainsi les documents photographiques. Ces derniers, utilisés seuls dans l'évaluation des lésions acnéiques, peuvent être biaisés par le jugement induit de l'enquêteur, de même que par de nombreux facteurs extérieurs tels que l'exposition lumineuse, ou les changements d'opérateurs pour un même patient au cours de l'étude.

Le choix des critères d'exclusion, en particulier l'utilisation d'un traitement local pour l'acné ou d'antibiotiques systémiques dans les quatre semaines précédentes, ou de rétinoïdes systémiques dans l'année précédente, permet de valider la qualité des résultats obtenus. L'arrêt de ces traitements dans les deux semaines précédentes, comme dans l'étude de Omi [124], induit un risque de rémanence et d'interférences avec les résultats obtenus par les irradiations.

La réalisation du protocole chez les premiers patients participants, s'est accompagnée de nombreux écueils :

- Le recrutement des patients, bien que l'acné soit une maladie fréquente, a été limité par les contraintes liées aux protocoles et aux nombreuses visites nécessaires au CHU, ainsi que par la crainte des irradiations, dont l'amalgame avec la photothérapie UVA et UVB est présent dans l'esprit des patients.
- Les patientes 1 et 2 ayant participé aux protocoles prenaient une contraception orale progestative minidosée, médicament pouvant modifier les lésions acnéiques, et perturber la rigueur de l'étude.
- La patiente 2 présentait une acné à prédominance excoriée, montrant une réponse moindre aux irradiations : ce biais d'autosélection est lié à la participation de sujets volontaires à l'étude.
- Une perte de vue.
- Un facteur de confusion, pouvant interférer avec les irradiations : l'exposition solaire.

En effet, l'exposition solaire accessoire est un facteur important à prendre en compte : notre étude ayant été réalisée pour la majeure partie au mois de mai-juin. Le problème de l'effet des UV, interagissant avec ceux de la lumière bleue, s'est posé pour la patiente 3. Malgré les conseils de protection solaire vestimentaire, celle-ci a subi une exposition solaire importante aux alentours de la 2-3<sup>ème</sup> semaine de protocole : avec le recul de l'étude, une stabilisation de l'efficacité des irradiations, voire une aggravation de certaines lésions, est constatée sur les dernières semaines de protocole. Chez cette patiente, les UV auraient donc freiné l'amélioration attendue sous lumière bleue.

Si les résultats actuels ne comportent que peu de patients, l'efficacité et la tolérance des irradiations en lumière bleue dans le traitement de l'acné ont été démontrés et semblent prometteurs.

Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, appréciant l'amélioration des lésions acnéiques sur une moitié de la face irradiée, par rapport à l'autre moitié, le sujet étant ainsi son propre témoin, pourrait optimiser les résultats. Cependant, bien que déjà publié par Elman, ce protocole paraît difficilement réalisable sur une acné du visage [122]. Une étude versus placebo aurait également été intéressante. Cependant, d'une part, l'obtention d'un placebo paraît difficile dans le cas d'une irradiation visible. De plus, cette étude aurait probablement été refusée par les patients, ceux participants à l'étude étant volontaires et bénévoles, et ayant accepté l'arrêt de leur traitement anti-acnéique. Une étude PTD versus antibiotiques, voire rétinoïdes topiques ou systémiques, ou autres traitements anti-acnéiques, pourrait être mise en place si l'efficacité de la PTD se confirmait. Papageorgiou a réalisé récemment une étude montrant une supériorité de l'efficacité de la PDT versus traitement local par peroxyde de benzoyle [125]. Ces études, sans pouvoir être réalisées en double aveugle, présenteraient l'intérêt statistique d'une randomisation.

D'autre part, la réalisation des séances au cours de l'automne (septembre-octobre) semble intéressante en terme d'amélioration des lésions et d'effet à long terme. Le rayonnement solaire étant moins intense, en-dehors des périodes de vacances et de loisirs à l'extérieur, le sujet acnéique décrit souvent une aggravation des lésions, après l'amélioration estivale bien connue par les patients.

Par ailleurs, le choix du rythme des irradiations pourrait être discuté : devant l'excellente tolérance, la réalisation de 3 séances par semaine, avec des doses moins importantes, non démontrées comme moins efficaces, donc des séances plus courtes, pendant les premiers mois d'automne, semblerait idéale. En effet, d'après les résultats obtenus chez les premiers patients, l'effet des irradiations semble maximal dans les 3 premières semaines de traitement, puis une stabilité s'installe rapidement, maintenue à 1 mois après arrêt des séances. Un « effet booster » permettant l'induction du traitement en rapprochant les premières séances, est envisageable. Des séances d'entretien une fois par semaine sont discutables en raison de l'absence de recul suffisant de la PTD concernant la carcinogénèse. Un suivi de plusieurs mois devrait donc être mis en place dans les prochaines études, afin de valider la PTD en lumière bleue comme un traitement à part entière dans l'arsenal thérapeutique acnéique.



L'adjonction d'un photosensibilisant, bien que rendant le protocole plus contraignant, pourrait optimiser les résultats, la production endogène de coproporphyrine III et de protoporphyrine IX pouvant être insuffisante. Les études publiées obtenant les résultats les plus convaincants en font d'ailleurs l'usage.

La mise à disposition, principalement liée à son coût, de la lampe dans les différents centres hospitaliers, et au mieux dans les cabinets de ville, reste le frein de la généralisation de cette technique.

La question de la codification de l'acte par le dermatologue n'a pas encore été soulevée : la PTD reste encore peu connue et reconnue.

## Conclusion

L'acné, dermatose bénigne touchant 90% des adolescents, constitue un véritable problème de santé publique, dont le retentissement psychologique et la prise en charge thérapeutique ne doivent pas être négligés. De nombreux traitements sont de nos jours reconnus efficaces dans les acnés modérées, inflammatoires ou mixtes. Le peroxyde de benzoyle est le traitement topique anti-inflammatoire de référence, associé aux rétinoïdes sur le versant rétentionnel : le principal effet secondaire de ces produits est l'irritation, limitant ainsi leur observance. L'utilisation des antibiotiques, en particulier les cyclines, est freinée ces dernières décennies devant l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Le *Propionibacterium acnes* est un des piliers physiopathologiques de l'acné. Sa capacité à produire des porphyrines spécifiques qui le rendent photosensible, permet sa destruction par réaction photodynamique à la lumière, en particulier dans les longueurs d'onde du visible, avec atteinte sélective du follicule pilo-sébacé.

La PTD, nouvelle modalité thérapeutique des cancers généraux et cutanés, est à l'étude ces 10 dernières années. Bien que ses indications dermatologiques principales, ayant récemment obtenu une AMM, soient les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires superficiels, d'autres indications, oncologiques ou non, se développent.

Nous avons choisi d'évaluer la PTD dans le traitement de l'acné moyenne à modérée du visage. Une étude prospective ouverte, comportant 10 irradiations en 5 semaines, en lumière bleue à 20 J/cm<sup>2</sup>, a été établie afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. Son intérêt principal repose sur sa réalisation aisée, en raison de l'absence d'application de photosensibilisant. Quelques études déjà publiées ont permis le choix du protocole : une évaluation des lésions par l'échelle E.C.L.A, système validé, complété par un contrôle photographique, et un questionnaire standardisé des effets secondaires.

Les résultats préliminaires, comprenant 4 patients, sont encourageants. Nous attendons la fin de l'étude pour savoir si les premiers résultats se confirment. Aucun effet secondaire n'a été noté. Son action est prédominante sur la composante inflammatoire, papulo-pustuleuse, des lésions. Le recul à 1 mois est satisfaisant. La PTD se présente comme un traitement séduisant, bien que son développement soit limité par la disposition du matériel nécessaire. Il faudra sans doute encore d'autres évaluations de son efficacité pour en optimiser l'utilisation, dans le traitement de l'acné et de ses multiples indications potentielles.

## **Bibliographie**

1. Gupta AK, Ryder JE. Photodynamic therapy and topical aminolevulinic acid: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 699-708.
2. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Phototherapy dynamic in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 389-413.
3. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.
4. Stapleton M, Rhodes LE. Photosensitizers for photodynamic therapy of cutaneous disease. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 107-12.
5. Ceburkov O, Gollnick H. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 568-75.
6. Clark C, Bryden D, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 134-41.
7. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1597-601.
8. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K; Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-567.
9. Wolf P, Fink-Puches R, Reimann-Weber A, Kerl H. Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid at the exposed site. *Dermatology* 1997; 194: 53-4.
10. Le Pillouer-Prost A. Photothérapie dynamique en dermatologie clinique et esthétique. Réalités et perspectives. *Nouv Dermatol* 2005 ; 24 : 242-50.
11. Morton CA. The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: is PDT superior to standard treatments? *J Dermatol Treat* 2002; 13: S25-S29.
12. Jeffes EW, McCullough JL, Weinsten GD, Fergin PE, Nelson JS, Shull TF. Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-range study. *Arch Dermatol* 1997; 133: 727-32.

13. Fink-Puches R, Hofer A, Smolle J, Kerl H, Wolf P. Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratosis treated with topically applied 5-aminolaevulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41: 145-51.
14. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134: 207-14.
15. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 414-18.
16. Karrer S, Baumler W, Abels C, Hohenleutner U, Landthaler M, Szeimies RM. Long-pulse dye laser for photodynamic therapy: investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg Med* 1999; 25: 51-9.
17. Itoh Y, Ninomiya Y, Henta T, Tajima S, Ishibashi A. Topical delta-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses. *J Dermatol* 2000; 27: 513-8.
18. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Kaplan R, Glazer SD, Taylor JR. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 96-104.
19. Fowler JF Jr, Zax RH. Aminolevulinic acid hydrochloride with photodynamic therapy: efficacy outcomes and recurrence 4 years after treatment. *Cutis* 2002; 69: 2-7.
20. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-62.
21. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1313-20.
22. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratoses: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
23. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratoses: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 99-106.

24. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF Jr, Glazer SD, Goodman JJ. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004; 140: 116-20.
25. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004; 151, 196-200.
26. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrest BA. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol* 2004; 140: 33-40.
27. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 766-71.
28. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003; 148: 539-43.
29. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen's disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 319-24.
30. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 514-7.
31. Kormeili T, Yamauchi PS, Lowe NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1061-9.
32. Thissen MRTM, Schroeter CA, Neumann HAM. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338-9.
33. Soler AM, Warloe T, Tausjo, Berner A. Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 204-6.
34. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J dermatol* 1994; 130: 743-51.

35. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B* 1995; 29: 53-7.
36. Peng Q, Warloe T, Moan J, Heyerdahl H, Steen HB, Nesland JM. Distribution of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in noduloulcerative basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol* 1995; 62: 906-13.
37. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larko O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol res* 1996; 288: 561-4.
38. Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C, Moore JV, McColl JH. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998; 134: 248-9.
39. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 821-6.
40. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S. Photodynamic therapy versus cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-40.
41. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145: 467-71.
42. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcomes with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1242-9.
43. Itkin A, Gilchrest BA. Delta-aminolevulinic acid and blue light photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1054-61.
44. Rhodes LE, De Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate versus surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.

45. Leman JA, Dick DC, Morton CA. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 516-8.
46. Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 678-80.
47. Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 178-88.
48. Stender IM, Wulf HC. Photodynamic therapy of recalcitrant warts with aminolaevulinic acid: a retrospective analysis. *Acta Dermatol Venereol* 1999; 79: 400-1.
49. Stender IM, Lock-Andersen, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 154-9.
50. Bastuji-Garin S, Laurent R, Basset-Seguin N, Bédane C, Combemale P, Dubertret L. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 1110-3.
51. Ross EV, Romero R, Koolias N, Crum C, Rox Anderson R. Selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for condylomata after topical application of 5-aminolevulinic acid: implications for photodynamic treatment. *Br J Dermatol* 1997; 137: 736-42.
52. Karrer S, Szeimies RM, Abels C, Wlotzke U, Stolz W, Landthaler M. Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 935-8.
53. Robinson DJ, Collins P, Stringer MR, Vernon DI, Stables GI, Brown SB, Sheehan-Dare RA. Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 451-5.
54. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Schleyer V, Szeimies RM, Zwingers T, Honigsmann H. Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol* 2005; 152: 279-83.

55. Diericks CC, Goldenhersh M, Dwyer P, Stratigos A, Mihm M, Anderson RR. Photodynamic therapy for nevus sebaceus with topical 5-aminolaevulinic acid. *Arch Dermatol* 1999; 135: 637-40.
56. Horio T, Horio O, Miyauchi-Hashimoto H, Ohnuki M, Isei T. Photodynamic therapy of sebaceous hyperplasia with topical 5-aminolaevulinic acid and slide projector. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1274-6.
57. Henta T, Itoh Y, Kobayashi M, Ninomiya Y, Ishibashi A. Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolaevulinic acid: successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol* 1999; 141: 347-9.
58. Kurwa HA, Barlow RJ. The role of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 143-8.
59. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002; 28: 742-4.
60. Touma DJ, Gilchrest BA. Topical photodynamic therapy. A new tool in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22: 124-30.
61. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaen P, Acevedo A, Cordoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus ( Hailey-Hailey disease ). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 740-2.
62. Exadactylow D, Kurwa HA, Colonje E, Barlow RJ. Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2003; 149: 606-10.
63. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 26-27.
64. Karrer S, Abels C, Wimmershoff MB, Landthaler M, Szeimies RM. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis using topical photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2002; 138: 581-4.
65. Enk CD, Fritsch C, Jonas F, Nasereddin A, Ingber A, Jaffe CL. Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2003; 139: 432-4.
66. Gold M, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 32-5.
67. Maish T, Szeimies RM, Jori G, Abels C. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 907-17.
68. Colsky AS, Kirsner RS, Kerdel FA. Analysis of antibiotic susceptibilities of skin wound flore in hospitalizes dermatology patients. The crisis of antibiotic resistance has come to the surface. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1006-9.





69. Orenstein A, Klein D, Kopolovic J, Winkler E, Malik Z, Keller N. The use of porphyrins for eradication of staphylococcus aureus in burn wound infections. *FEMS Immuno Med Microbiol* 1998; 19: 307-14.
70. Zeina B, Greenman J, Purcell WM, Das B. Killing of cutaneous microbial species by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2001; 144: 274-8.
71. Klassen AF, Newton JN, Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 229-33.
72. Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 439-45.
73. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated by isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 515-9.
74. Goldmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 900-6.
75. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 4-12.
76. Auffret N. Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ? *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 101-6.
77. Richet R, André-Richet B, Le Gallou F. Que penser des résistances bactériennes dans l'acné ? *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : S15-S17.
78. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002; 70: 101-5.
79. Chivot M. L'acné en 2004. *Nouv Dermatol* 2004 ; 23 : 400-410.
80. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64: 2389-97.
81. Buisson –Touboul G. Regards sur l'acné de l'adolescent. *Objectif Peau* 2004; 10: 128-130.
82. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Eaton B, Brand-Miller J. L'alimentation occidentale est-elle en partie responsable de l'acné ? *Objectif Peau* 2004; 10: 131-2.
83. Collège des enseignants. Acné. Diagnostic, physiopathologie et traitement. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: A186-A191.

84. Dreno B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Poli F. ECLA grading: a system of acne classification for every day dermatological practice. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 136-41.
85. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36: 416-18.
86. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672-6.
87. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-6.
88. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993; 306: 1437-40.
89. Dreno B, Daniel F, Allaert FA, Aube I. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 166-70.
90. Chivot M. Les traitements de l'acné légère à modérée. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 132-5.
91. Hiok-Hee T. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris. Comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 79-84.
92. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topicals antibiotics for acne treatments. *Dermatology* 1998; 196: 130-4.
93. Eady EA, Cove JH, Joanes DN. Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris : a critical evaluation of literature on their clinical benefit and comparative efficacy. *J Dermatolog Treat* 1990; 1: 215-26.
94. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ. Phenotypic and genotypic characterisation of antibiotic resistance propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europ, the U.S., Japan, and Australia. *Br J Dermatol* 2001; 144: 339-46.
95. Mills JrO, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gelversus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 260-5.
96. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: Topical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 398-407.

97. Bershad S, Kranjac Singer GN, Parente JE, Tan MH, Sherer DW, Persaud AN. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short contact therapy with 0,1% tazarotene gel. *Arch Dermatol* 2002; 138 :481-9.
98. Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 855-6.
99. Mills OH, Kligman AM. Ultraviolet phototherapy and photochemotherapy of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1978; 114: 221-3.
100. Orringer JS, Kang S, Hamilton T, Shumacher W, Cho S, Hammerberg C. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2834-9.
101. Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30: 147651.
102. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol*.2004; 22: 412-18.
103. Dubertret L, Alirezai M, Rostain G, Lahfa M, Forsea D, Niculae BD. The use of limecycline in the tratment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *Eur J dermatol* 2003; 13: 44-8.
104. Coates P, Vyakrnam S, Eady CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 840-8.
105. Faure M, Drapier-Faure E. Hormonal treatments for acne. *Ann Dermatol Venereol* 2003 Jan; 130: 142-7.
106. Gollnick H, Albring M, Brill K. Efficacité de l'acétate de cyprotérone oral associé à l'éthinylestradiol dans le traitement de l'acné tardive de type facial. *Ann Endocrinol* 1999; 60: 157-66.
107. Gruber DM, Sator MO, Joura EA, Kokoschka EM, Heinze G, Huber JC. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne : a placebo-controlled trial. *Arch Dermatol* 1998; 134: 459-63.
108. Leyden J, Shalita A, Hordinsky, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinylestradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 399-409.

109. Drapier-Faure E, Faure M. Quelle est la place des traitements hormonaux dans l'acné ? *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : S19-S24.
110. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ. Management of acne: areport from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1-S37.
111. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 436-50.
112. Kjeldstad B, Johnsson A. An action spectrum for blue and near ultraviolet inactivation of propionibacterium acnes ; with emphasis on a possible porphyrin photosensitization. *Photochem Photobiol* 1986; 43: 67-70.
113. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 17-24.
114. Divaris DXG, Kennedy JC, Poittier RH. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localised protoporphyrin IX fluorescence. *Am J Pathol.*1990; 136: 891-7.
115. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-Photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 183-92.
116. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgeniros A, Chu AC. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: what is its role? *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 211-6.
117. Elman M, Lask G. The role of pulsed light and heat energy (LHE) in acne clearance. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6: 91-5.
118. Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol* 2004; 151: 616-22.
119. Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 266-9.
120. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1093-5.
121. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolaevulinic acid and incoherent light in japanese patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 575-9.

122. Elman M, Slatkine M, Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by a high-intensity, narrow-band 405-420 nm light source. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:111-7.
123. Kawada A, Aragane Y, Kameyama H, Sangen Y, Tezuka T. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study in vitro investigation. *J Dermatol Sci* 2002; 30: 129-35.
124. Omi T, Bjerring P, Sato S, Kawana S, Hankins RW, Honda M. 420 nm intense continuous light therapy for acne. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6: 156-62.
125. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy dynamic with blue ( 415 nm) and red ( 660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 973-8.
126. Shalita AR. Traitement de l'acné par photothérapie ( acne photoclearing APC). Nouvelle source de lumière haute intensité à raie d'émission bleue. Notes d'application clinique. Vol 9. N°1.

# TABLE DES MATIERES :

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE : LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE

<b>CHAPITRE I / Principe et mécanismes d'action.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Les réactions photochimiques et la photosensibilisation.....</b>	<b>10</b>
<b>6. De l'ALA à la protoporphyrine IX : la substance photosensibilisante.....</b>	<b>11</b>
<b>7. La réaction photodynamique.....</b>	<b>13</b>
<b>8. Les produits photosensibilisants topiques et les sources lumineuses.....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE II / Avantages et inconvénients de la technique.....</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE III / Indications actuelles.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Etudes cliniques dans les pathologies tumorales.....</b>	<b>18</b>
a. Kératoses actiniques.....	19
b. Maladie de Bowen.....	21
c. Carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires.....	21
d. Lymphomes cutanés.....	24
e. Autres : Carcinomes épidermoïdes invasifs, métastases cutanées.....	24
<b>5. Etudes cliniques dans les pathologies non tumorales.....</b>	<b>24</b>
a. Infections à HPV.....	24
b. Psoriasis.....	25
c. Autres : lichen scléreux vulvaire, sclérodermie en plaques, hirsutisme, maladie de Darier, maladie de Hailey-Hailey, hidradénite suppurative... ..	26
<b>3. Théorie antimicrobienne et intérêt de la PTD dans l'acné.....</b>	<b>28</b>

## DEUXIEME PARTIE : L'ACNE

<b>CHAPITRE I / Généralités.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Epidémiologie.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Evaluation de la gravité et du retentissement psychologique.....</b>	<b>33</b>
<b>CHAPITRE II / Physiopathologie.....</b>	<b>35</b>
<b>5. Séborrhée .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Kératinisation infundibulaire.....</b>	<b>38</b>
<b>7. Germes et facteurs de l'inflammation.....</b>	<b>39</b>
<b>8. Nouvelles données.....</b>	<b>43</b>

<b>CHAPITRE III / Clinique de l'acné.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Lésions élémentaires.....</b>	<b>44</b>
<b>7. Formes cliniques.....</b>	<b>45</b>
a. Formes communes.....	46
b. Formes graves.....	46
<b>3. Moyens d'évaluation clinique de l'acné.....</b>	<b>47</b>

## TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE L'ACNE

<b>CHAPITRE II / Les moyens thérapeutiques.....</b>	<b>50</b>
<b>5. Traitements locaux.....</b>	<b>51</b>
a. Le peroxyde de benzoyle .....	51
b. Les antibiotiques locaux.....	52
c. Les rétinoïdes topiques.....	53
d. Autres traitements.....	56
e. Soins d'hygiène.....	57
f. Place des cosmétiques.....	57
g. Photothérapie et laser.....	58
<b>6. Traitements systémiques</b>	
a. Isotrétinoïne.....	60
b. Antibiotiques.....	63
c. Hormonothérapie.....	66

### CHAPITRE III / Intérêts de la photothérapie dynamique topique

<b>3. Action sur le Propionibacterium acnes.....</b>	<b>71</b>
<b>4. Etudes réalisées.....</b>	<b>74</b>

## QUATRIEME PARTIE : ETUDE OUVERTE PROSPECTIVE

I / Méthodologie.....	79
II / Discussion.....	87

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

# TRAITEMENT DE L'ACNE PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE

---

## RESUME :

L'acné, dermatose fréquente, constitue un véritable problème de santé publique, dont le retentissement psychologique et la prise en charge thérapeutique ne doivent pas être négligés. Le peroxyde de benzoyle est le traitement topique anti-inflammatoire de référence dans les acnés modérées, associé aux rétinoïdes : le principal effet secondaire de ces produits est l'irritation. L'utilisation des antibiotiques est freinée ces dernières décennies devant l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Le P. acnes est un des piliers physiopathologiques de l'acné. Sa capacité à produire des porphyrines spécifiques qui le rendent photosensible, permet sa destruction par réaction photodynamique sous irradiation avec atteinte sélective du follicule pilo-sébacé.

La PTD, dont les indications dermatologiques principales, ayant récemment obtenu une AMM, soient les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires superficiels, se développent dans d'autres dermatoses, inflammatoires et infectieuses.

Nous avons choisi d'évaluer la PTD dans le traitement de l'acné moyenne à modérée du visage. Une étude prospective ouverte, comportant 10 irradiations en 5 semaines, en lumière bleue à 20 J/cm<sup>2</sup>, a été établie afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. Quelques études déjà publiées ont permis le choix du protocole, avec un système d'évaluation clinique validé, et photographique. Les résultats préliminaires sont encourageants. Aucun effet secondaire n'a été notifié. Son action est prédominante sur la composante inflammatoire, papulo-pustuleuse, des lésions. Le recul à 1 mois après la dernière séance montre une stabilité de l'efficacité. La PTD se présente comme un traitement séduisant, pour laquelle d'autres études seront nécessaires pour en évaluer l'efficacité et en optimiser l'utilisation, dans le traitement de l'acné et de ses multiples indications potentielles.

---

**DISCIPLINE : DERMATOLOGIE ET VENEREOLOGIE**

---

**MOTS-CLES : Photothérapie dynamique topique, acné, lumière bleue**

---

**Faculté de médecine-2, rue du Docteur Marchand-87025 LIMOGES CEDEX**

---