

LES CYCLINES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ACNÉ

Dr kouassi yao isidore

Maitre assistant

UFHB

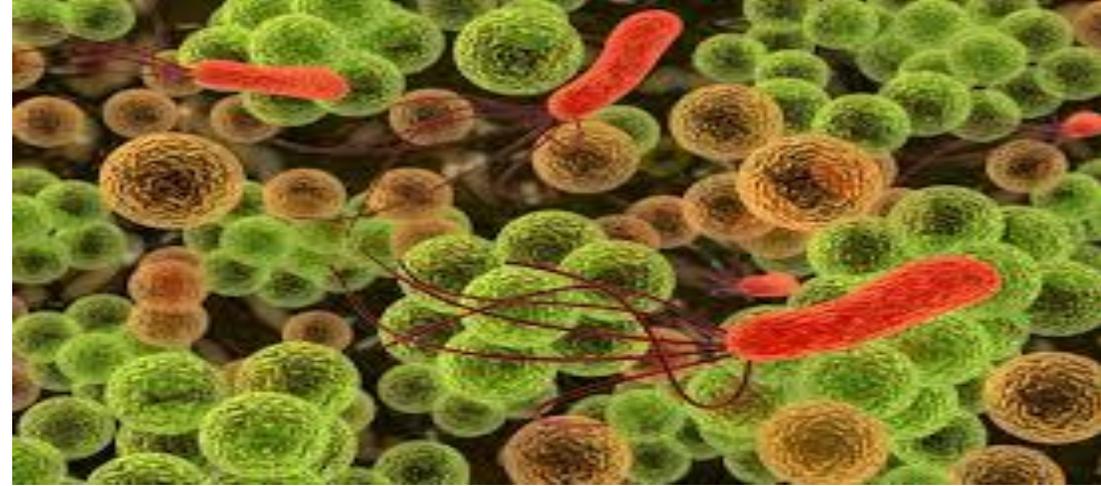
CHU-T

INTRODUCTION

- L'acné:
 - Maladie inflammatoire chronique follicule pilo-sébacée
 - Adolescent +++
- physiopathologie
 - **Hyperséborrhée**
 - **Rétention sébacée**
 - Inflammation: **propionibactérium acnes** +++



INTRODUCTION

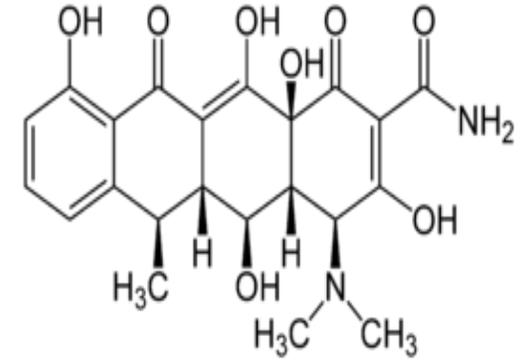


- Malgré le rôle important de *P. acnes*, **acné pas maladie infectieuse.**
- une action inflammatoire, liée à ses très nombreuses sécrétions enzymatiques et chimiques et aux réactions immunologiques .
- Prise en charge nécessite souvent des cyclines.



Place des cyclines au cours de l'acné.

C'EST QUOI UNE CYCLINE? (1)



Structure chimique

- Tétracyclines : structure commune (**noyau avec quatre cycles hexagonaux**).
- **Première génération :**
 - chlortétracycline (1960) ; oxytétracycline (1963)
- **Deuxième génération :**
 - doxycycline (1973); minocycline (1973)
 - méthylèneglycylène (ou métacycline) (1974); lymécycline (1992)

POURQUOI PRESCRIRE UNE CYCLINE DANS ACNÉ?



➤ Lésions inflammatoires:+++

■ P acnes:

une action inflammatoire, liée à ~~sa~~ très nombreuses sécrétions enzymatiques et chimiques et aux réactions immunologiques .

➤ Lésions rétentionnelles +/-

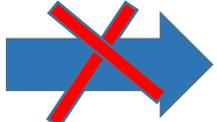
COMMENT ÇA MARCHE ? (1)



➤ effet anti-inflammatoire: +++

☐ Direct

- inhibant synthèse lipase produite par *P. Acnes*

Triglycérides du sébum  acides gras (fort potentiel inflammatoire)

- modulant certaines cytokines kératinocytaires (α MSH et IL-6) ;

COMMENT ÇA MARCHE ? (2)



➤ effet anti-inflammatoire: +++

☐ Direct

- inhibe MMPs : collagénases, gélatinases et stromélysines

↪ dégradent la matrice extra-cellulaire du derme péri-folliculaire

↪ favorisent diffusion l'inflammation derme péri-folliculaire et les cicatrices

- Inhibe formation du granulome inflammatoire

- Effet anti-radicalaire sur le stress oxydatif induit par les protéases

COMMENT ÇA MARCHE ? (3)



➤ effet anti-inflammatoire: +++

☐ Direct

➤ **action sur les Polynucléaires:**

- diminuent fortement le chimiotactisme
- empêchent d'arriver en masse au niveau follicule rétentionnel pour y exercer tous leurs effets inflammatoires.
- réduisent la phagocytose et la production de radicaux libres en augmentant la superoxyde dismutase antiradicalaire.



COMMENT ÇA MARCHE ? (4)

➤ effet anti-inflammatoire: +++

□ indirect

réduire population des *P Acnes*

en diminuant ainsi les cytokines inflammatoires, les enzymes et les réactions immunologiques produites par ce germe .

➤ **lésions rétentionnelles:** efficacité modérée , diminuant nombre P. Acnes (effet modulateur sur différenciation et l'adhésion kératinocytaire.

QUELS EFFETS SECONDAIRES? (1)



Classe ou molécule	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Toutes les cyclines	Coloration des dents, hypoplasie de l'émail dentaire	Modérée		En cas de traitement prolongé chez la femme enceinte ou l'enfant de moins de huit ans
Toutes les cyclines	Photosensibilisation	Modérée		Eviter l'exposition au soleil ou aux UV
Toutes les cyclines	Troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs épigastriques, diarrhées...)	Modérée		Action irritative sur les muqueuses digestive
Toutes les cyclines	Réactions allergiques	Variable potentiellement très graves		Contre-indiquent définitivement la prescription de cyclines
Toutes les cyclines	Hypertension intracrânienne	Grave		Surtout chez le nourrisson

QUELS EFFETS SECONDAIRES? (2)



Classe ou molécule	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
Toutes les cyclines	Pigmentation (peau, muqueuse, ongles...)	Modérée	20 % après 4 ans de traitement	Dans le traitement au long cours
Toutes les cyclines	Hépatotoxicité	Variable, potentiellement très graves		Plus fréquent et sévère chez la femme enceinte
Doxycycline	Ulcération de l'œsophage	Modérée		Prendre les gélules au cours d'un repas, avec de l'eau et à distance du coucher
Minocycline	Syndrome vestibulaire	Modérée	Incidence 3-4 %	

P. ACNES EST IL RÉSISTANT AUX CYCLINES?



Table 1. Worldwide prevalence of antibiotic resistance in acne.

Study (year)	Location	Prevalence of antibiotic resistance to <i>Propionobacterium acnes</i> (% of isolates)									Ref.
		<i>ERY</i>	<i>CL</i>	<i>AZI</i>	<i>TET</i>	<i>DOX</i>	<i>MINO</i>	<i>LEVO</i>	<i>NAD</i>	<i>TMP/SX</i>	
Coates <i>et al.</i> (2002)	UK	94.4	90.3	–	52.8	–	–	–	–	–	[1]
Ross <i>et al.</i> (2003)	Spain	90	90	–	5	–	0	–	–	–	[2]
	Hungary	45	40	–	0	–	–	–	–	–	
	Greece	75	75	–	7	–	–	–	–	–	
	Italy	58	58	–	0	–	–	–	–	–	
	Sweden	45	45	–	15	–	–	–	–	–	
	UK	50	50	–	25	–	–	–	–	–	
	Total	75	73.2		12.5	11.8	17.5		–	–	
Oprica <i>et al.</i> (2005)	Europe	17.1	15.1		2.61				–	–	[3]
Dumont-Wallon <i>et al.</i> (2010)	France	75.1	–	–	9.5	9.5	–	–	–	–	[4]
Bettoli <i>et al.</i> (2006)	Italy	50.5	37.6		2.2				–	–	[5]
Hassanzadeh <i>et al.</i> (2008)	Iran	52	50	–	35	–	–	–	–	–	[6]
Zandi <i>et al.</i> (2011)	Iran	15.5	43		6.9				–	–	[7]
Luk <i>et al.</i> (2013)	Hong Kong	20.9	53.5	–	16.3	16.3	16.3	–	–	–	[8]
Tan <i>et al.</i> (2007)	Singapore	69.2	50	–	11.5	23	11.5	–	–	–	[9]
Moon <i>et al.</i> (2012)	Korea	30	26.7	6.7	3.3	6.7	10	0	–	–	[10]
Gonzalez <i>et al.</i> (2010)	Mexico	46	36	82	14	20	0	4		68%	[11]

Table 1. Worldwide prevalence of antibiotic resistance in acne.

Study (year)	Location	Prevalence of antibiotic resistance to <i>Propionobacterium acnes</i> (% of isolates)									Ref.
		ERY	CL	AZI	TET	DOX	MINO	LEVO	NAD	TMP/SX	
Oprica <i>et al.</i> (2005)	Europe	17.1	15.1		2.61				–	–	[3]
Dumont-Wallon <i>et al.</i> (2010)	France	75.1	–	–	9.5	9.5	–	–	–	–	[4]
Bettoli <i>et al.</i> (2006)	Italy	50.5	37.6		2.2				–	–	[5]
Hassanzadeh <i>et al.</i> (2008)	Iran	52	50	–	35	–	–	–	–	–	[6]
Zandi <i>et al.</i> (2011)	Iran	15.5	43		6.9				–	–	[7]
Luk <i>et al.</i> (2013)	Hong Kong	20.9	53.5	–	16.3	16.3	16.3	–	–	–	[8]
Tan <i>et al.</i> (2007)	Singapore	69.2	50	–	11.5	23	11.5	–	–	–	[9]
Moon <i>et al.</i> (2012)	Korea	30	26.7	6.7	3.3	6.7	10	0	–	–	[10]
Gonzalez <i>et al.</i> (2010)	Mexico	46	36	82	14	20	0	4		68%	[11]
Abdel Fattah <i>et al.</i> (2013)	Egypt	49	66.3	5.1	18.4	6.1	–	–	–	–	[12]
Nakase <i>et al.</i> (2014)	Japan	23	19	–	–	4.3	0	4.3	0	–	[13]
Ishida <i>et al.</i> (2008)	Japan	10.4	8.3		0		0	0	0	–	[14]
Toyne <i>et al.</i> (2012)	Australia	6	–	8.8	–	–	–	–	–	–	[15]
Rodríguez-Cavallini <i>et al.</i> (2004)	Costa Rica	19	23	–	19	–	–	–	–	–	[16]
Schafer <i>et al.</i> (2013)	Chile	12.5	7.5	–	0	0	–	–	–	26.3	[17]
Mendoza <i>et al.</i> (2013)	Colombia	35	15	–	8	9	1	–	–	–	[18]
Our study [†]	India	98	90.4	100	30.8	44.2	1.90	9.6	–	–	

[†]SARDANA K *ET AL.*, UNPUBLISHED DATA; *P. acnes* species on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>.

AZI: Azithromycin; CL: Clindamycin; DOX: Doxycycline; ERY: Erythromycin; LEVO: Levofloxacin; MINO: Minocycline; NAD: Nadifloxacin; TET: Tetracycline; TMP/SMX: Trimethoprim/sulfamethoxazole.

QUELS MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DU P ACNES?



- rôle possible formation **biofilm** P. Acnes résidant dans follicules pilo-sébacés.
- **pression de sélection** ne concerne pas seulement P. Acnes, mais d'autres éléments flore commensale et favorise portage staphylocoques résistants .
- Pour limiter ces risques, les règles de prescription des antibiotiques dans l'acné doivent être bien observées.

COMMENT PRESCRIRE LA DOXYCYCLINE?



Global Evaluation Acné (GEA)



➤ le Groupe Expert Acné [1].

- **0 Pas de lésion** : une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents.
- **1 Pratiquement pas de lésions** : rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules.
- **2 Légère** : facilement identifiable. Moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules.

Global Evaluation Acné (GEA)



➤ le Groupe Expert Acné [1].

- **3 Moyenne** : plus de la moitié du visage est atteinte. Nombreuses papulopustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. 1 nodule peut être présent.
- **4 Sévère** : tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulopustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.
- **5 Très sévère** : Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.

1	2	3	4	5
Pratiquement pas de lésion	Légère	Moyenne	Sévère	Très sévère
Rares comédons ouverts ou fermés dispersés & rares papules.	Facilement identifiable; moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules.	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. 1 nodule peut être présent.	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.

1^{re} intention

Rétinoïde topique				
OU	ET/OU	ET	ET	ET
Peroxyde de Benzoyle				
+/-				
Antibiotique topique *				
+/-				
Cyclines				
ou				
Zinc				
+				
Cyclines				
ou				
Zinc				
+				

Exérèse des comédons
Contraception orale estro-progestative avec progestatif dit anti androgénique

2^e intention

+	Isotrétinoïne	Isotrétinoïne***
Cyclines ou Zinc	+/- (de façon différée) Laser / Lumière**	ou ou
Anti-androgènes		

Traitement d'entretien rétinoïde topique

AFSSAPS :

- * Les traitements locaux permettant une seule application par jour sont à privilégier afin de favoriser l'observance. Pas d'antibiotique local en monothérapie. Le traitement d'attaque doit être poursuivi pendant 3 mois avant de pouvoir juger de son efficacité.
- ** Le traitement par lasers devra être évité pendant le traitement par isotrétinoïne et durant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement en raison d'un risque cicatriciel hypertrophique
- *** L'isotrétinoïne est recommandée dans les formes sévères d'acné pour lesquelles elle constitue un traitement curatif dans la majorité des cas. Cependant, malgré l'absence d'étude validant cette attitude, de nombreux dermatologues sont favorables à la prescription d'isotrétinoïne en première intention devant des acnés papulo-pustuleuses à évolution cicatricielle

CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE, POSOLOGIE ET DURÉE DU TRAITEMENT



RECOMMANDATIONS



- cyclines 2^e génération prescrites +++
 - Doxycycline (100 mg/j), lymécycline (300 mg/j), métacycline (300 mg)
 - durée minimale de trois mois

- En raison du risque d'accidents, certes rares, mais sévères, l'AFSSAPS a réévalué le rapport bénéfice/risque de la minocycline et la Commission d'AMM du 29 septembre 2011 a décidé de réserver ainsi que ses génériques à la prescription hospitalière, dans les cas où autre antibiotique ne pouvait être utilisé.

RECOMMANDATIONS



- En ce qui concerne l'efficacité: pas d'argument en faveur de la supériorité de l'une de ces cyclines par rapport aux autres , bien que minocycline plus lipophile soit supposée mieux pénétrer le follicule pilo-sébacé.

RECOMMANDATIONS



- Après 15 jours traitement d'attaque: certains conseillent diminuer dose de moitié
- L'efficacité comparable doses plus faibles, même pour le traitement d'attaque, a été démontrée pour la doxycycline (40 mg/j) et aurait l'avantage d'éviter les résistances, car avec ces doses sub-optimales anti-inflammatoires, mais sans activité bactérienne significative, les bactéries n'auraient pas besoin d'acquérir de résistance pour survivre .
- **mais ce dernier point est encore à confirmer.**

RECOMMANDATIONS



- En cas d'efficacité insuffisante, sujets corpulents ou séborrhée importante, doses doivent être augmentées.
- Un traitement topique renforce l'action des cyclines orales et peut prendre le relais ensuite après son arrêt.
- En cas de contre-indication à l'utilisation des tétracyclines (femme enceinte, enfant), on peut recourir à certains macrolides tels que l'érythromycine (1g/j) seule à avoir l'indication acné, la josamycine ou la roxithromycine.

CONCLUSION

- Acné affection fréquente en consultation
- Une bonne prise en charge passe par une maîtrise des molécules
- Les cyclines constituent un maillon important du traitement
- Afin d'éviter des complications et résistances bactériennes nous devons respecter les règles de bonne utilisation des cyclines

MERCI