LE MEDICAMENT DU MOIS.

LE BENZAMYCIN, UNE ACTUALISATION DU TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNE.

G.E. Piérard (1)

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Dermatopathologie

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège 1.

Acné : de l'empirisme au rationnel

L'acné est la pathologie cutanée la plus fréquente. Près de 85 % des adolescents et des jeunes adultes en souffrent à des degrés divers. L'apparition des lésions est accompagnée d'aspects émotionnels profonds surtout lorsqu'elle va à l'encontre de l'identité sociale que l'individu revendique.

La pathophysiologie de l'acné a trois facettes importantes. Suite à une stiumulation androgénique accrue, il existe une augmentation de la production de sébum avec modification de sa composition. Parallèlement, on assiste à une hyperkératinisation des canaux pilo-sébacés résultant en la formation de comédons ouverts ou fermés (Fig. 1). C'est dans cet environnement que prolifère un microorganisme diphtéroïde anaérobie et lipophile, le Propionibacterium acnes (Fig. 2). Celui-ci, par l'intermédiaire de lipases, hydrolyse les triglycérides du sébum natif en acides gras libres. Tant le P. acnes que les métabolites qu'il génère ont une activité pro-inflammatoire. Elle s'exprime par une activation de lymphocytes T auxiliaires et un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Le P. acnes apparaît donc comme l'acteur principal de la maladie au stade des papules et des pustules. Le microenvironnement dans lequel cette bactérie prolifère, c'est-à-dire le comédon imbibé de sébum, est le second acteur du processus acnéique.

La connaissance de la pathogénie de l'acné permet une approche rationnelle de la thérapeutique. Quelques "traitements" empiriques restent cependant encore prisés par la population. Bien qu'ils n'aient jamais fait la preuve d'une activité anti-acnéique, ils bénéficient d'un support "informatif" par certains médias. Des patients acéniques croient encore naïvement que se laver la peau pour enlever l'excès de sébum est un geste qui va "déboucher les pores", enlever les bactéries et améliorer leur dermatose. Il faut savoir que l'effet est parfois inverse, car il est de ces produits qui sont comédogènes et acnéigènes (1, 2).

Les traitements rationnels de l'acné sont relativement diversifiés, faisant appel à des médications orales et topiques (3). Parmi ces dernières, l'antibiothérapie par érythromycine a droit de cité depuis près de trois décennies en tant que traitement de première ligne de l'acné commune du visage. Elle vise à réduire la densité de P. acnes dans les follicules sébacés puisque ce germe est, en grande partie, responsable des lésions inflammatoires. Pendant de nombreuses années, la résistance de P. acnes envers l'érythromycine est restée silencieuse. La situation est différente aujourd'hui puisque des souches résistantes à ce macrolide et à d'autres antibiotiques sont rapportées par certains auteurs chez près d'un quart des patients acnéiques (4-7).

La résistance de P. acnes à des antibiotiques, quelles conséquences ?

Pour certains, l'émergence de souches de P. acnes résistantes à certains antibiotiques est mise en relation avec des échecs thérapeutiques (6, 7). Bien que l'argumentation soit fondée, la preuve irréfutable de l'implication clinique négative de la présence de ces microorganismes résistants n'a pas été apportée. En effet, d'autres facteurs peuvent avoir un effet négatif sur l'évolution de l'acné. Parmi eux, citons une hyperséborrhée avec ou sans hyperandrogénie, une surinfection folliculaire par une entérobactérie Gram négatif, un staphylocoque coagulase négatif ou le Malassezia (Pityrosporum) ovalis. Une mauvaise compliance au traitement est également à l'origine de résultats inférieurs à ceux escomptés.

Dans le domaine des traitements topiques, l'érythromycine et la clindamycine sont les antibiotiques anti-acnéiques disponibles en Belgique. Tous deux sont susceptibles de provoquer une résistance bactérienne au niveau de la flore cutanée. A la lumière des travaux récents (4-7), on peut s'interroger sur le bien fondé de leur utilisation à grande échelle, parfois même sans avis médical. Selon ces auteurs, la stratégie du traitement de l'acné devrait être revue si on ne veut pas courrir à l'échec dans quelques années (7).

Quelle stratégie adopter pour un traitement topique de l'acné ?

Lorsque le choix thérapeutique s'est porté vers un antibiotique topique pour traiter une acné, il est réaliste d'envisager une cure de 6 à 8 mois en veillant à une bonne compliance. S'il s'avère nécessaire de retraiter le patient, le choix se portera sur l'antibiotique qui aurait été précédemment utilisé avec succès. Afin de diminuer le risque de développement d'une résistance bactérienne, il faut éviter les traitements séquentiels avec des antibiotiques différents, ainsi que les traitements concomitants par des antibiotiques chimiquement apparentés (7). En cas de traitement de longue durée, il est utile d'utiliser des cycles courts d'autres médications aidant à éradiquer les propionibactéries résistantes qui auraient été sélectionnées.

Prenant en compte la problématique de l'émergence d'une résistance de P. acnes vis-à-vis de l'antibiothérapie topique, plusieurs solutions sont offertes au clinicien. Certes, il est possible de porter son choix vers un traitement oral impliquant un antibiotique tel la minocycline qui n'est actuellement pas concernée par l'induction d'une résistance par le P. acnes. L'isotrétinoïne orale est une autre approche thérapeutique plus particulièrement réservée aux acnés sévères. Il existe également des solutions à ce problème en restant dans la gamme des traitements topiques de première ligne. L'association de l'érythromycine avec le peroxyde de benzoyle (8-15), celle de l'érythromycine avec le zinc (16) et le peroxyde de benzoyle seul sont connus pour être des thérapeutiques pratiquement exemptes de risque d'induction d'une résistance bactérienne au niveau de la peau. L'acide azélaïque et la trétinoïne sont des autres modalités topiques permettant de contourner ce problème.

Le traitement topique de l'acné par l'association érythromycine et peroxyde de benzoyle.

Au cours des 15 dernières années, diverses études ont démontré l'utilité de l'association érythromycine 3% et peroxyde de benzoyle 5% (benzamycin gel, Trenker) pour le traitement topique de l'acné (9-16). Son efficacité s'est

avérée supérieure à celle de ses composants utilisés séparément (9, 11) ainsi qu'à d'autres antibiotiques (12, 16). Le peroxyde de benzoyle agit principalement par son action bactéricide sur P. acnes et par son effet comédolytique. L'érythromycine est bactériostatique. De plus, elle exerce une activité anti-inflammatoire par inhibition de la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles (18-20) et de l'activité des lipases génératrices des acides gras (21). Il en résulte que l'association des deux principes actifs aboutit à une activité antibactérienne globalement accrue avec réduction des souches de P. acnes résistantes au macrolide (14). L'action kératolytique du peroxyde de benzoyle et l'effet anti-inflammatoire intrinsèque de l'antibiotique participent également à l'amélioration clinique.

L'efficacité de la trétinoïne topique et des tétracyclines orales apparaît significativement accrue lorsque l'association topique érythromycine-peroxyde de benzoyle est ajoutée dans la stratégie thérapeutique (11, 13).

Le traitement par le benzamycin est généralement bien toléré bien qu'il puisse entraîner une irritation cutanée médiée par le peroxyde de benzoyle. Une étude indique cependant que le risque d'irritation est réduit par la présence de l'érythromycine (17). Ceci apporte un résultat clinique meilleur et ne peut qu'améliorer la compliance au traitement. L'efficacité globale est donc potentiellement accrue. Une photosensibilisation et la possibilité d'une sensibilisation allergique de contact ne sont pas exclues. Ces effets indésirables sont cependant rares lorsque les précautions d'emploi sont respectées. Il ne faut pas oublier que le peroxyde de benzoyle peut décolorer les cheveux ainsi que certains tissus colorés. Après reconstitution, le médicament a une stabilité limitée à deux mois pendant lesquels il doit être conservé soigneusement fermé dans un réfrigérateur.

Bibliographie

1. Leyden JJ, Shalita AR.- Rational therapy for acne vulgaris: an update on topical treatment. J Am Acad Dermatol, 1986, **15**, 907-914.

2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Goffin V.- Digital image analysis of microcomedones. Dermatology, 1995, **190**, 99-103.

3. Piérard GE.- Comment je traite une acné du visage. Rev Med Liège, 1996, **51**, 327-331.

4. Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al.- Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in Corynebacterium acnes. J Invest Dermatol, 1979, **72**, 187-190.

5. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, et al.- Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. J Am Acad Dermatol, 1983, **8**, 41-45.

6. Eady EA, Cove JH, Holland KT, et al.- Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. Br J Dermatol, 1989, **121**, 51-57.

7. Eady EA, Jones CE, Tipper JL, et al.- Antibiotic resistant propionibacteria in acne: need for policies to modify antibiotic usage. Br Med J, 1993, 306, 555-556.

8. Chalker DK, Shalita A, Graham Smith J, et al.- A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1983, **9**, 933-936.

9. Leyden JJ.- Open-label evaluation of topical antimicrobial and anti-acne preparations for effectiveness versus Propionibacterium acnes in vivo. Cutis 1992, **49**, 8-11.

10. Lucky AW, Ratterman J.- Topical erythromycin/benzoyl peroxide gel enhances the effectiveness of low-dose oral tetracycline in moderate acne vulgaris: results of a double-blind study. Cutis 1992, **49**, 16-19.

11. Mills OH, Berger RS.- Comparison of the combination of erythromycin/ benzoyl peroxide topical gel to clindamycin phosphate solution in the treatment of acne vulgaris. Cutis 1992, **49**, 5-7.

12. Mills OH, Berger R.- A double-blind evaluation of tretinoin alone and in combination with erythromycin/benzoyl peroxide in acne vulgaris. Cutis, 1992, **49**, 12-15.

13. Shalita AR, Chalker DK, Ellis CN, et al.- A multicenter, double blind, controlled study of the combination of erythromycin/benzoyl peroxide, erythromycin alone, and benzoyl peroxide alone in the treatment of acne vulgaris. Cutis, 1992, **49**, 1-4.

14. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, et al.- Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. Br J Dermatol, 1994, **131**, 331-336.

15. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, et al.- The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. Br J Dermatol, 1996, **134**, 107-113.

16. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, et al.- Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. Br J Dermatol, 1994, **130**, 329-336.

17. Leyden JJ.- An assessment of cumulative irritation associated with a combination of topical erythromycin and benzoyl peroxide. Cutis 1992, **49**, 20-21.

18. Plewig G, Schopf E.- Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: an in vivo study. J Invest Dermatol, 1975, **65**, 532-536.

19. Lee WL, Shalita AR, Suntharalingham K, et al.- Neutrophil chemotaxis by Propionibacterium acnes lipase and its inhibition. Infect Immunol, 1982, **35**, 71-78.

20. Webster GF, Leyden JJ, McGinley KJ, et al.- Suppression of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor production in Propionibacterium acnes by subminimal inhibitory concentrations of tetracycline, ampicillin, minocycline, and erythromycin. Antimicrob Agents Chemother, 1982, **21**, 770-772.

21. Webster GF, McGinley KJ, Leyden JJ.- Inhibition of lipase production in Propionibacterium acnes by subminimal-inhibitory concentrations of tetracycline and erythromycin. Br J Dermatol, 1981, **104**, 453-457.

Figures

Fig. 1 : Biopsie de surface au cyanoacrylate au niveau du visage d'un patient acnéique. De volumineux comédons ont été collectés alors que les autres follicules pilo-sébacés ont un aspect normal.

Fig. 2 : Biopsie de surface au cyanoacrylate au niveau du visage d'un patient acnéique.

A) Le prélèvement, examiné en lumière ultraviolette révèle les comédons contenant des porphyrines fluorescentes sécrétées par P. acnes.

B) La même image traitée par densitométrie optique avec fausses couleurs indique la richesse différente des comédons en P. acnes.