

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: Adrénocorticotrophine
Alpha MSH	: Alpha-melanocyte stimulating hormone
ATTR	: Tout-trans-trétinoïde
DHT	: Dihydrotestostérone
ECLA	: Echelle de cotation des lésions d'acné
EI	: Effets indésirables
EMB	: Ethambutol
GEA	: Global acne evaluation
HDJ	: Hôpital de jour
IL-1	: Interleukine 1
IL-6	: Interleukine 6
INH	: Isoniazide
IPC	: Intense pulsed light
PH	: Potentiel hydrogène
PPAR	: Peroxisomal proliferator activator receptors
PZA	: Pyrazinamide
RHZE	: rifampicine-isoniazide-pyrazinamide-ethambutol
RPM	: Rifampicine
SAPHO	: Synovite acne pustuleuse hyperostéose ostéite
SDHA	: Déhydroépiandrostérone et androsténone
SGOT	: Sérum Glutamo-Oxalacétique Transaminase
SGPT	: Sérum Glutamopyruvate Transférase
TB	: Tuberculose
TNF Alpha	: Tumor necrosis factor α
UV	: ultraviolet

LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Vue tridimensionnelle schématique d'une coupe de la peau [1].
- Figure 2. Schéma d'un follicule pilo-sébacé possédant une glande sudoripare apocrine.
- Figure 3. Les principales cibles de l'acné.
- Figure 4. Régulation hormonale du sébum.
- Figure 5. Les différents mécanismes de l'activité inflammatoire de *Propionibacterium acnes*.
- Figure 6 . Acné rétentionnelles avec des comédons fermés et ouverts du front.
- Figure 7. Acné inflammatoire avec des papules et pustules.
- Figure 8. Acné nodulaire sévère avec formation de poches.
- Figure 9. Acné néonatale.
- Figure 10. Acné infantile.
- Figure 11. Acné du bas du visage chez une femme adulte.
- Figure 12. Acné conglobata.
- Figure 13. Acné fulminante
- Figure 14. les cicatrices atrophiques.
- Figure 15. les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.
- Figure 16. Taches érythémateuses.
- Figure 17. Taches pigmentées.
- Figure 18. Les différents stades de l'échelle de l'évaluation globale de l'acné (GEA)
- Figure 19. Grille d'évaluation globale de l'acné proposée par le Global Alliance (groupe de dermatologues internationaux impliqués dans le domaine de l'acné).
- Figure 20. Acné rétentionnelles avec des comédons fermés et ouverts.
- Figure 21. Acné inflammatoire avec des papules et des pustules.
- Figure 22. Tache érythémateuse.
- Figure 23. Bonne évolution d'une acné inflammatoire.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. La liste des médicaments susceptibles d'induire l'acné

Tableau 2. Présentation de la grille ECLA

Tableau 3. La pharmacologie des antituberculeux

Tableau 4. Les effets indésirables des antibacillaires.

Tableau 5. Comparaison de moyenne d'âge dans les grandes séries

Tableau 6. Comparaison entre les sex-ratios des grandes séries

Tableau 7. Comparaison entre Les durées d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux

LISTE DES DIAGRAMMES

Diagramme 1. Répartition des patients selon l'âge de consultation.

Diagramme 2. Répartition des patients étudiés selon le sexe.

Diagramme 3. Répartition des patients selon l'atteinte tuberculeuse

Diagramme 4. Répartition des patients étudiés selon les antécédents d'acné

Diagramme 5. La durée d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux.

Diagramme 6. Localisation des lésions cutanées.

Diagramme 7. Pourcentage des patients en fonction des types de lésions cutanées

Diagramme 8. Evaluation de la sévérité de l'acné.

Diagramme 9. Pourcentage des différentes formes cliniques des populations étudiées.

Diagramme 10. Différents types de traitements des populations étudiées.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
PREMIER PARTIE: ETUDE THEORIQUE	11
1er chapitre: Acné	12
I. Rappels histo-physiologiques	12
1. La peau	12
a. L'épiderme	13
b. Le derme	13
c. L'hypoderme	14
2. Follicule pilo-sébacé	14
II. Epidémiologie et facteurs favorisant l'acné	16
1. Données épidémiologiques	16
2. Facteurs favorisant	17
a. L'hérédité	17
b. Stress	17
c. Alimentation	17
d. Tabagisme	17
e. Menstruation	17
III. Physiopathologie de l'acné	18
1. La glande sébacée	18
2. Le canal infundibulaire	20
3. L'agent bactérien	20
4. Le terrain génétique	22
IV. Diagnostic Clinique	24
1. Lésions élémentaires	24
a. Séborrhée	24
b. Lésions rétentionnelles	24
c. Lésions inflammatoires	26
2. Les formes cliniques	28
A. En fonction de l'âge	28
a. Acné juvénile	28
b. Acné néonatale	28
c. Acné infantile	30
d. Acné excoriée de la jeune fille	30
e. Acné de la femme adulte	31

B. En fonction de sévérité	33
a. Acné conglobata	33
b. Acné fulminante	33
C. Acné secondaire.....	35
a. Acné des cosmétiques	35
b. Acné d'origine exogène	35
c. Acné médicamenteuse	35
V. Evaluation des lésions	37
1. Le score ECLA.	37
2. Global Acne Evaluation.....	39
VI. Les complications de l'acné	41
1. Complications locales.....	41
2. Complications systémique.....	44
VII. Les diagnostics différentiels.....	45
1. Une rosacée	45
2. Pyoderma faciale.....	45
3. Dermatite péri-orale	45
4. Folliculite à germe à gram négative	46
5. Folliculite nécrosante lymphocytaire	46
6. Autres.....	46
VIII. Traitement	47
1. Moyens thérapeutiques locaux	47
a. Les rétinoïdes topiques.....	47
b. le peroxyde de benzoyle.....	48
c. Les antibiotiques locaux	48
d. L'acide azélaïque.....	48
2. Moyens thérapeutiques systémiques	49
a. Les antibiotiques	49
b. L'isotrétinoïne	50
c. Le gluconate de zinc	52
d. L'hormonothérapie	52
3. Les traitements physiques.....	53
4. Le traitement d'entretien.....	54
5. Stratégie thérapeutique	54

6. Echecs	57
2ème chapitre: Antibacillaires	58
I. Tuberculose Au Maroc.....	58
II. Les antibacillaires.....	58
1. Rappel pharmacologique des antituberculeux.....	59
2. Les effets secondaires des antibacillaires.....	59
3ème chapitre: Acné aux antibacillaires	61
DEUXIEME PARTIE: ETUDE PRATIQUE	62
I. Objectifs	63
II. Matériels et méthodes.....	63
1. Type, durée et lieu d'étude	63
2. Sélections des patients	63
3. Méthode de recueil des données	64
4. Saisie et analyse des données	64
III. Résultats	65
1. Description de la population étudiée:.....	65
a. Prévalence de l'acné	65
b. Répartition selon l'âge	65
c. Répartition selon le sexe	66
d. Atteinte tuberculeuse	67
e. Antécédents d'acné	68
f. La durée d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux	69
2. Description clinique.....	70
a. Localisation des lésions	70
b. Type de lésions cutanées.....	74
c. Evaluation de la sévérité de l'acné en fonction de l'échelle GEA	75
d. Les formes cliniques.....	76
3. Données thérapeutiques et évolutives	77
IV. DISCUSSION	79
A. Epidémiologie	80
a. Fréquence	80
b. Age.....	81
c. Sexe.....	82

d. Antécédents d'acné	82
e. La durée d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux	83
f. L'atteinte tuberculeuse.....	84
B. Description clinique	84
a. Localisation des lésions	84
b. Type de lésions cutanées	84
c. Les formes cliniques	85
d. Evaluation de la sévérité de l'acné en fonction de l'échelle GEA	85
C. Données thérapeutiques	86
V. LIMITES ET PERSPECTIVES	86
VI. CONCLUSION.....	87
RESUME	89
ANNEXES	95
BIBLIOGRAPHIE	101

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, mais curable, toujours endémique dans notre pays due au *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. Son traitement repose sur la combinaison de plusieurs molécules pendant une durée d'au moins 6 mois. La stratégie thérapeutique est bien standardisée ; elle fait appel à quatre antituberculeux majeurs : l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB).

Ces antituberculeux ne sont pas dénués d'effets secondaires, notamment cutanés, responsables dans certains cas d'une mauvaise observance thérapeutique avec risque d'émergence de souches résistantes.

Plusieurs études se sont intéressées à ces effets secondaires mais rares sont celles qui ont traité l'atteinte cutanée et encore moins l'acné aux antituberculeux.

Enfin, le flou nosologique qui enveloppe cet effet secondaire reste débattu : s'agit-il d'une véritable acné, induite par les antituberculeux ou d'une éruption acnéiforme.

Dans ce contexte, notre travail a pour objectif de réaliser une étude prospective sur une longue durée afin de décrire les particularités de l'acné aux antituberculeux et d'étudier le profil épidémiologique et évolutif des patients ainsi que leur prise en charge.

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE

1^{ER} CHAPITRE : ACNE

I- Rappels histo-physiologique.

1- La peau.

La peau (figure.1) est l'enveloppe du corps ; elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme [1].

La structure de la peau est complexe. Elle se subdivise en 3 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur, l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

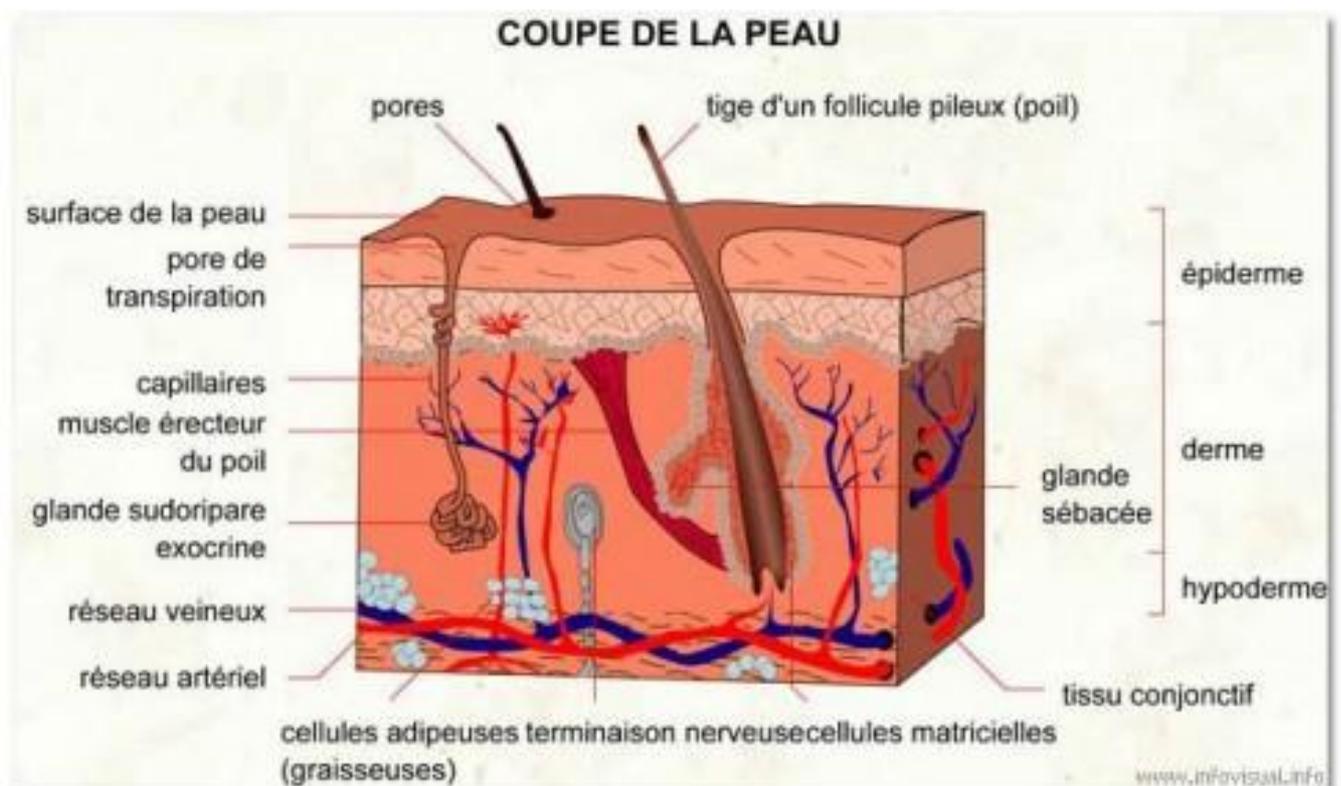


Figure 1. Vue tridimensionnelle schématique d'une coupe de la peau [1].

a- L'épiderme.

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires, dont 80 % représentent par les kératinocytes. Ces cellules en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques par une stratification en plusieurs couches de cellules superficielles pavimenteuses et anucléées. Ces cellules principales de l'épiderme assurent trois grandes fonctions ; la cohésion de l'épiderme en rapport avec le cytosquelette, sorte de barrière entre les milieux intérieurs et extérieurs et la protection contre les radiations lumineuses. Les kératinocytes se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie, une couche basale, une couche spinieuse, une couche granuleuse et une couche cornée (compacte, puis desquamante). Les 20 % des cellules restantes de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Ce sont les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes) et les cellules de Merkel.

b- Le derme.

Le derme est un tissu conjonctif, qui soutient l'épiderme, protège le réseau vasculaire et les fibres nerveuses. Le derme se divise en deux couches :

- *Le derme papillaire* (derme superficiel), couche intermédiaire riche en terminaisons nerveuses et en symbiose permanente avec l'épiderme, dont il est séparé par la jonction dermo-épidermique.

- *Le derme réticulaire* (derme profond et moyen), un tissu conjonctif dense composé d'un réseau de fibres élastiques. Il est constitué, des *fibroblastes* (cellules qui synthétisent le collagène, protéine indispensable à l'élasticité des tissus) et

des *histiocytes* et *mastocytes*, qui jouent un rôle important dans les réactions immunitaires de la peau.

c-L'hypoderme.

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules gras séparés par des septums inter-lobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme

2- Follicule pilo-sébacé [1].

Les follicules pilo-sébacés (figure.2) comportent, le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée. Par définition :

- l'isthme d'un follicule pileux est la zone où s'abouchent la ou les glandes sébacées,
- le "buldge", renflement situé juste sous l'insertion du muscle arrecteur, est une zone particulièrement importante où sont situées les cellules souches du poil,
- la région sus-isthmique comprend la tige pileuse telle qu'elle émerge à la surface de la peau et l'infundibulum, cavité en communication avec la surface de la peau, bordé par un épithélium en continuité avec l'épiderme de surface,
- la région sous-isthmique comprend la racine du poil entourée de ses gaines : la gaine épithéliale externe et la gaine épithéliale interne.

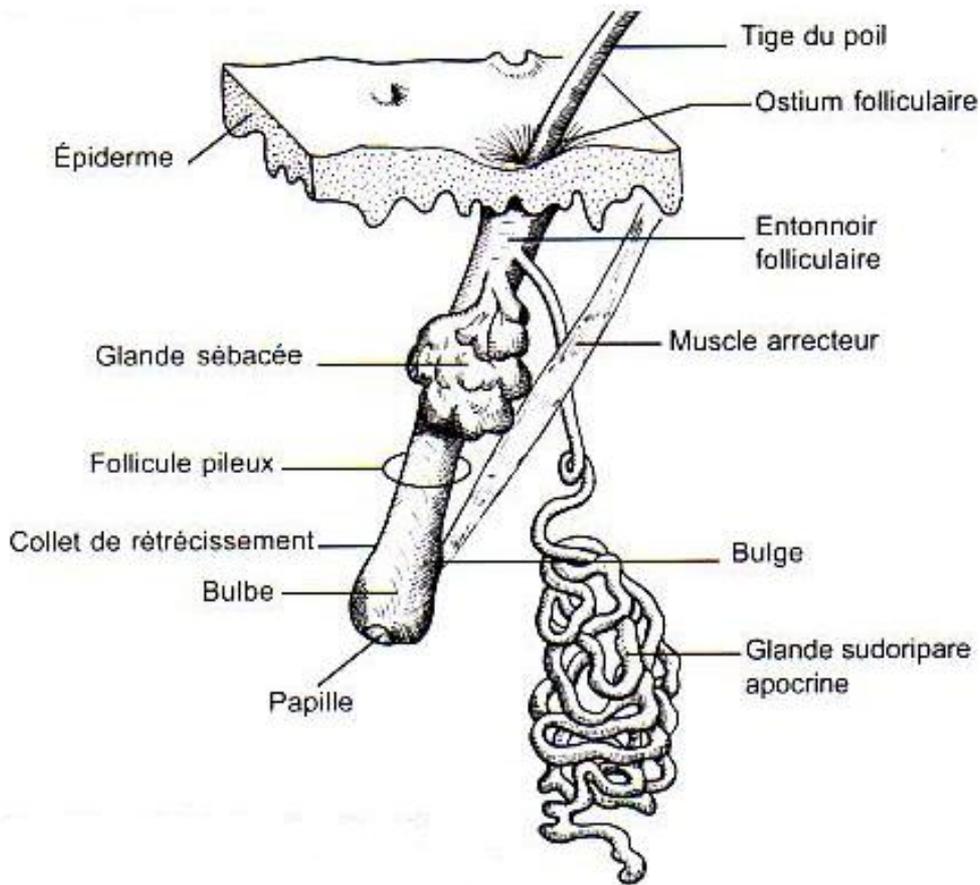


Figure 2. Schéma d'un follicule pilo-sébacé possédant une glande sudoripare apocrine.

Les glandes sébacées sont en général associées aux poils, mais il existe des régions où elles ne le sont pas, comme les lèvres, le gland, la face interne du prépuce, les petites lèvres, l'aréole des mamelons et les paupières. Leur taille est inversement proportionnelle à celle du poil. Il s'agit de glandes exocrines tubulo-alvéolaires dont la portion sécrétrice est située dans le derme. Leur produit de sécrétion, le sébum, est lipidique. Il est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé.

II- Epidémiologie et facteurs favorisant l'acné.

1-Donnés épidémiologiques [2].

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui survient le plus souvent à l'adolescence. L'âge de début de l'acné est légèrement plus précoce ; il est de 11 ans chez la jeune fille et 12 ans chez le garçon [2].

En Belgique et au Chine, le taux de prévalence de l'acné chez l'adolescent serait élevé, de l'ordre de 90 % alors qu'il est de 50% en Angleterre et au Pérou. Mais, dans la grande majorité des pays, ce taux se situe globalement entre 70 et 80 % [3].

En Tunisie, les données d'une étude réalisée chez 236 filles et 142 garçons montrent que le taux de prévalence de l'acné est de l'ordre de 79.62 % [4].

Au Maroc, d'après une étude transversale réalisée sur 2594 patients en 2012 au service de dermatologie au centre hospitalier-universitaire Hassan II-Fès, le taux de prévalence de l'acné est de l'ordre de 7,7 % de l'ensemble des patients vus en consultation. La prévalence Chez le sexe féminin est de 6,4% contre 1,3% chez le sexe masculin [5].

L'acné modérée à sévère varie suivant les pays, il est de l'ordre de 14 % en Iran et 48 % à Singapour. Globalement, compte tenu des données de la littérature, on peut considérer que l'acné modérée à sévère représente 20 % des acnés [3].

En ce qui concerne la fréquence suivant l'âge, le pic se situe aux alentours de 15-16 ans chez le garçon comme chez la fille.

2. Facteurs favorisants

a- L'hérédité.

Une étude récente a confirmé l'importance de l'hérédité comme facteur favorisant de l'acné. En effet, des antécédents familiaux sont associés à l'apparition précoce de l'acné [6].

b- Stress.

Le stress émotionnel et psychologique exerce également une influence. Chez des collégiens, l'acné était nettement aggravée en période d'examens, avec une latence moyenne de 2 jours [7].

c-Alimentation.

Il existe une corrélation entre les habitudes alimentaires des patients et la sévérité de l'acné. Le chocolat est particulièrement incriminé. A ce jour aucune étude n'a démontré qu'un aliment (en particulier le chocolat ou d'autres aliments gras) pourra déclencher ou aggraver une acné [7].

d-Tabagisme.

Sur la base des enquêtes épidémiologiques, il semble exister une corrélation entre la consommation de cigarette et la prévalence de l'acné, ainsi qu'entre le nombre quotidien de cigarettes fumées et la sévérité de l'acné. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est pas encore bien élucidé [8].

e-Menstruations.

Environ la moitié des patientes pubères montrent une aggravation régulière de l'acné dans la seconde moitié du cycle. La physiopathologie de cette exacerbation prémenstruelle n'est pas claire, mais serait en relation avec la phase progestative physiologique [7].

III- Physiopathologie de l'acné.

L'acné se développe à partir du follicule pilo-sébacé. Deux parties anatomiques interviennent plus particulièrement dans la formation de la lésion d'acné, la glande sébacée et l'épithélium du canal infundibulaire (figure.3) [8].

1- La glande sébacée.

a- Les récepteurs stimulateurs de la production de sébum.

- Les récepteurs aux androgènes : L'acné est toujours associée à une augmentation de production de sébum par la glande sébacée. Celle-ci est essentiellement induite par les androgènes. Chez l'homme, l'androgène majeur est la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig du testicule et pour une faible partie par la glande surrénale. Chez la femme, les androgènes proviennent des ovaires et de la glande surrénale et sont synthétisées à partir de précurseurs de la testostérone, à savoir, la delta-4 androstènedione (ovaire+++ , surrénales+), la déhydroépiandrostérone et son sulfat (SDHA) d'origine essentiellement surrénalienne. La testostérone circule dans le secteur plasmatique liée à une protéine porteuse (TeBG) et seule sa fraction libre qui ne représente que 1% peut atteindre les cellules cibles de la peau dont la glande sébacée.

La glande sébacée possède les systèmes enzymatiques (3 β hydroxystéroïdes-déshydrogénase, 17 β hydroxystéroïdes-déshydrogénase et 5 α réductase) lui permettant de transformer les précurseurs de la testostérone et la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) qui est le stimulus électif de la synthèse du sébum. La DHT se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée qui active les gènes intervenant dans la production du sébum. Dans l'acné, il existe une augmentation de la quantité et de l'activité des enzymes de la glande sébacée

intervenant dans le métabolisme de la testostérone et notamment de la 5-alpha-réductase de type I aboutissant à une surproduction de DHT. De plus, le nombre des récepteurs ainsi que leur sensibilité à la DHT augmente chez le sujet acnéique à peau lésée et normale. L'acné est considérée comme « une maladie hormonale périphérique » (figure 4). Les hormones androgéniques circulantes peuvent être parfois augmentées mais cela est loin d'être la règle habituelle dans l'acné.

- Les récepteurs aux neuromédiateurs : Des récepteurs aux neuromédiateurs ont été identifiés sur la glande sébacée. Ces récepteurs sont activés par la substance P, l'alpha MSH libérées par les fibres nerveuses périphériques sous l'effet notamment du stress. Ces fibres nerveuses sont plus nombreuses autour des glandes sébacées en peau acnéique. Les cellules sébacées possèdent les systèmes enzymatiques nécessaires à leur métabolisme.

- Les récepteurs PPAR (Peroxisomal proliferator activator receptors) : Ces récepteurs présents sur la glande sébacée sont activés par les acides gras libres et les androgènes. Leur activation induit notamment une modification de la différenciation sébacée et de la production sébacée.

b- Le sébum.

Le sébum est un mélange de squalènes, de triglycérides et de cires. Les triglycérides hydrolysés dans le canal pilo-sébacé par les enzymes produites par *Propionibacterium acnes* sont transformés en acides gras libres qui ont une activité pro-inflammatoire. Le sébum des sujets acnéiques a une concentration élevée en squalènes et en cire, substances connues pour être comédogènes et irritantes.

2- Le canal infundibulaire.

Au début de la formation du micro-comédon, lésion initiale de l'acné, se produit une obstruction de l'orifice du canal infundibulaire [8]. Cette obstruction est due à une prolifération excessive des kératinocytes et à une augmentation de l'adhésion des cornéocytes entre eux au niveau de l'infra-infundibulum. Les mécanismes initiateurs de ces troubles de la prolifération et de l'adhésion des kératinocytes font intervenir plusieurs facteurs :

- l'expression des intégrines kératinocytaires, molécules qui assurent la cohésion entre les kératinocytes et modulent la prolifération et la différenciation de ces derniers, est modifiée au niveau du canal infundibulaire.
- l'augmentation du rapport squalène, cires par rapport à l'acide linoléique dans le canal infundibulaire favoriserait l'apparition de ces troubles de la différenciation kératinocytaire.
- l'interleukine produite par les kératinocytes et *Propionibacterium acnes* lors de la réaction inflammatoire, a un effet comédogène démontré in vitro.

3- L'agent bactérien.

a- La microflore cutanée de l'acnéique [8].

Au sein des bactéries aérobies, Gram positif, *Staphylococcus epidermidis* est le plus souvent cité. Il est localisé dans l'ostium folliculaire. C'est un saprophyte de la flore cutanée normale. Son rôle exact dans l'acné n'est pas établi. Par contre, *Propionibacterium acnes*, bactérie à Gram positif anaérobie reste le principal agent intervenant dans l'acné parmi les bactéries anaérobies.

b- Mécanismes d'action de *Propionibacterium acnes*.

Ce germe par différents mécanismes, joue un rôle essentiel dans le développement des lésions inflammatoires de l'acné (figure.5).

- Il produit des lipases hydrolysant les triglycérides du sébum et aboutissant à la formation d'acides gras libres à activité pro-inflammatoire et chimiotactique pour les polynucléaires.
- Il libère des facteurs chimiotactiques de poids moléculaire faible (< 2 000 d) leur permettant de diffuser à travers la paroi du follicule pilo-sébacé et d'attirer les polynucléaires.
- Il produit une substance "interleukine-1 like" favorisant à la fois la réaction inflammatoire locale et la formation du comédon.
- Il active la voie classique du complément par l'intermédiaire d'anticorps et la voie alterne. Cette activation du complément augmente la production de facteurs chimiotactiques.
- Il produit des protéines de choc thermique. La production de ces protéines sous l'effet d'un stimulus, qui pourrait être l'hypoxie locale induite par le comédon favorise le développement de la réaction inflammatoire locale.
- Il a été montré que les kératinocytes exprimaient des récepteurs de l'immunité immédiate appelés récepteurs toll2 et 4. L'activation par des protéines de *Propionibacterium acnes* induit une production immédiate et intense par la cellule de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF alpha, IL-6, etc.).

4-Le terrain génétique.

Des études génétiques [8] ont montré que le récepteur intracytoplasmique des androgènes de la glande sébacée, sur lequel se fixe la dihydrotestostérone, comportait plusieurs sites fonctionnels. Le gène de ce récepteur intracytoplasmique est porté par le chromosome X en position q1-q12. L'expression de ce gène serait variable selon le développement et l'âge du sujet et pourrait intervenir dans la transmission génétique de l'acné. D'autres auteurs ont mis en évidence une prédominance d'un allèle du gène du cytochrome P 450 chez des patients acnéiques. Cette mutation serait responsable d'une dégradation accélérée des rétinoïdes naturels qui pourrait conduire à des troubles de la différenciation kératinocytaire et à une hyperkératinisation du canal pilo-sébacé responsable de son obstruction.

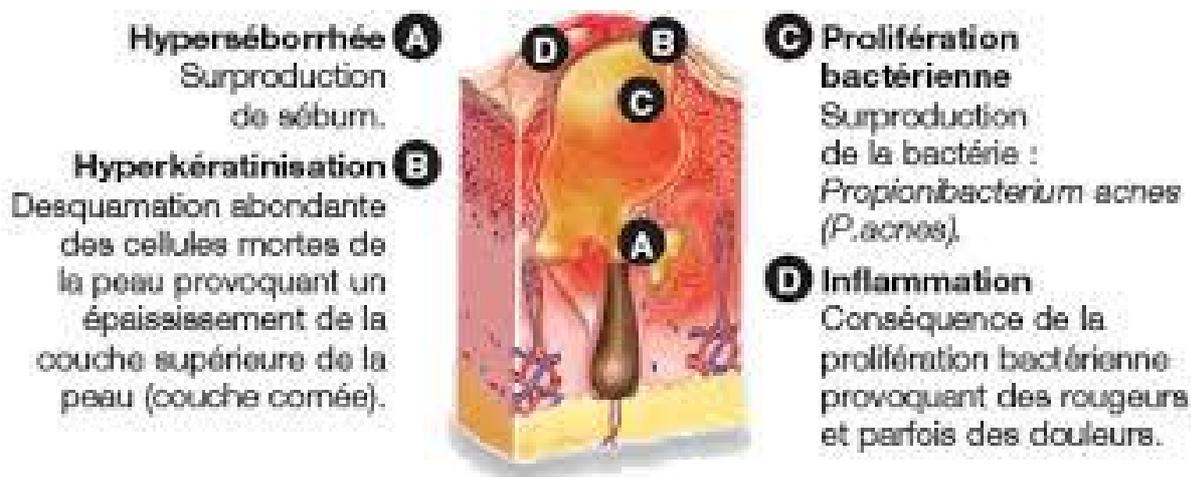


Figure 3. Les principales cibles de l'acné.

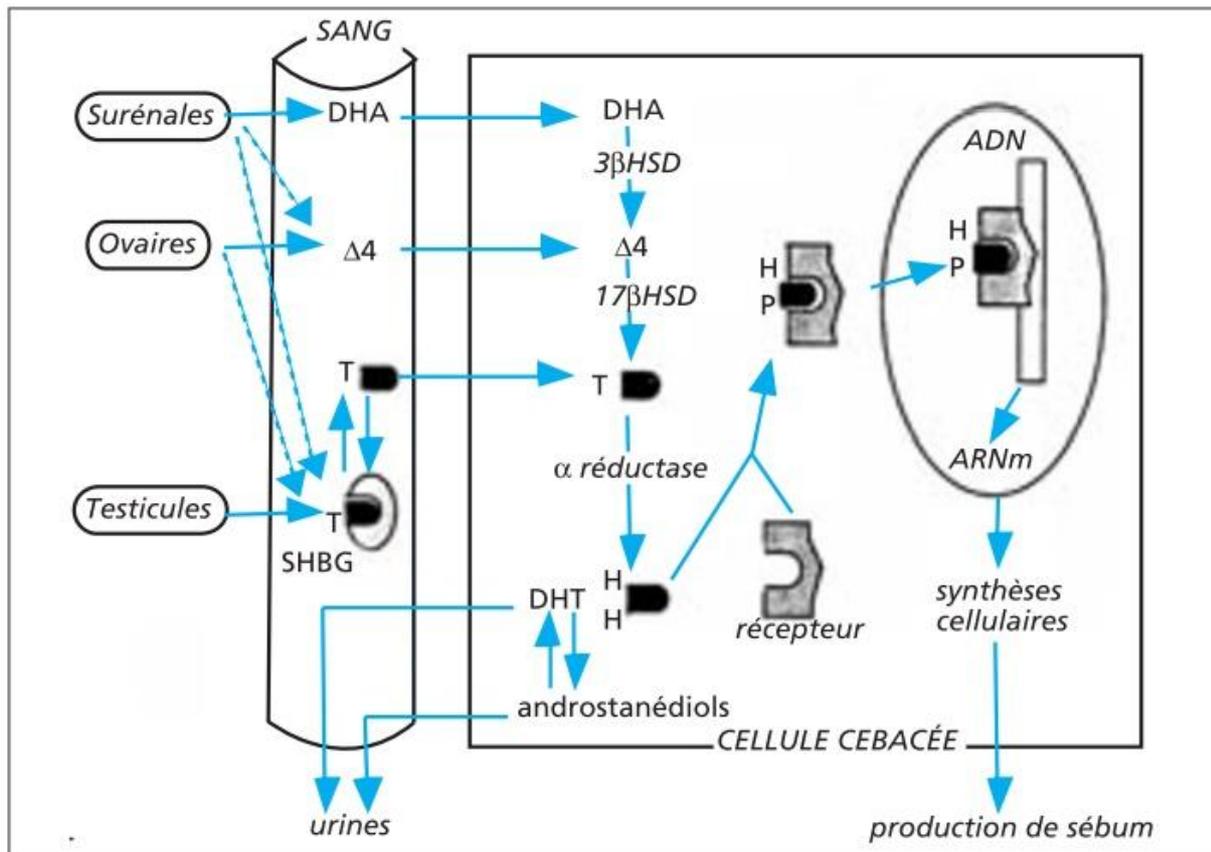


Figure 4. Régulation hormonale du sébum.

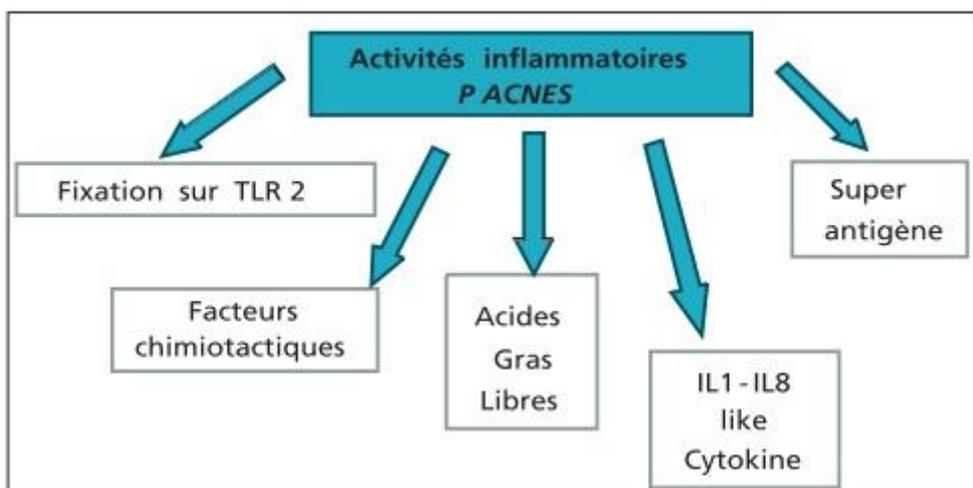


Figure 5. Les différents mécanismes de l'activité inflammatoire de Propionibacterium acnes.

IV-Diagnostic clinique.

L'acné est par définition une affection polymorphe dans laquelle on retrouve différentes lésions élémentaires qui peuvent coexister ou succéder les unes aux autres lors des poussées.

1- Lésions élémentaires.

a-Séborrhée.

La séborrhée est la condition préalable au développement de lésions acnéiques [9]. Elle se manifeste en particulier lors de la puberté donnant un aspect brillant à la peau avec des pores cutanés dilatés. Il y a deux types de lésions: les lésions rétentionnelles, avant l'installation de l'inflammation et les lésions inflammatoires après son installation.

b-Lésions rétentionnelles.

Forme commune d'acné, l'acné rétentionnelle se caractérise par la présence de lésions rétentionnelles résultant de l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé. Deux types de lésions rétentionnelles existent : comédons et microkystes (comédons ouverts et fermés) (figure.6) [10].

- Comédon ouvert (ou point noir): il correspond à un bouchon de sébum et de kératine obstruant l'orifice infundibulaire. Son extrémité externe est colorée en raison de l'oxydation des graisses et des dépôts de mélanine.

- Comédon fermé (ou microkyste): C'est une petite élevation blanchâtre de 2 à 3mm correspondant à l'accumulation, dans l'entonnoir du follicule pilosébacé, de kératine et de sébum mélangés à des colonies bactériennes (en particulier *Propionibacterium acnes*) et recouvert d'un épiderme. Il représente le stade précurseur du processus inflammatoire car la paroi peut se rompre, aboutissant à la constitution de papule ou pustule. Il est donc décrit comme la « bombe à retardement de l'acné ».



Figure 6. Acné rétentionnelle avec des comédons fermés et ouverts du front.

c-Lésions inflammatoires [10].

Les lésions inflammatoires autrement dit, de boutons sont de plusieurs types (figure.7 et 8) :

- Papules. Ce sont des lésions inflammatoires, d'un diamètre inférieur à 5mm pouvant apparaître de novo ou être la conséquence de l'inflammation d'une lésion rétentionnelle. généralement issues d'un microkyste, se présentant comme des élevures rouges, fermes, quelquefois douloureuses, pouvant évoluer vers la résorption ou la formation de pustules.
- Pustules. Ce sont habituellement des papules au sommet desquelles apparaît un contenu purulent jaune. Elles sont souvent d'origine infectieuse, comme par exemple les pustules folliculaires, qui correspondent à une infection du follicule pilo-sébacé.
- Nodules: Ce sont des lésions inflammatoires qui se manifestent par une tuméfaction inflammatoire, profonde, douloureuse à la palpation et fluctuante dont le diamètre est supérieur à 5mm. Il est caractéristique des acnés sévères.
- Poches, sinus, fistules : Ce sont des lésions secondaires au ramollissement des nodules. Elles sont inflammatoires, douloureuses, extrêmement affichantes et ne s'observent que dans les acnés sévères.



Figure 7. Acné inflammatoire avec des papules et pustules.



Figure 8. Acné nodulaire sévère avec formation de poches.

2- Les formes cliniques.

A. En fonction de l'âge.

a-Acné juvénile.

Les premières lésions surviennent en général vers 12-13 ans chez la jeune fille, et souvent plus tardivement chez le garçon [10]. Elles se manifestent par l'hyperséborrhée à laquelle s'associent ensuite des lésions rétentionnelles; celles-ci deviennent progressivement papulo-pustuleuses. Le visage est en général atteint en priorité mais les lésions peuvent s'étendre au niveau du dos, des épaules et du décolleté. L'évolution, même en l'absence de traitement, est spontanément favorable et l'acné guérit dans 90 % des cas vers 18-20 ans.

b-L'acné néonatale.

Elle est le plus souvent une acné transitoire [12]. Elle apparaît dès la naissance et régresse spontanément vers un à trois mois. Elle survient chez près d'un nourrisson sur cinq avec une prédominance masculine (70 à 80 %) et se présente sous forme de comédons et papules sur les joues et sur le front (figure.9). Elle est liée au sevrage des hormones maternelles déclenchant une stimulation hypophysaire du nouveau-né et une sécrétion excessive d'androgènes surrénaliens et gonadiques.



Figure 9. Acné néonatale.

c-Acné infantile.

Classiquement, les acnés de l'enfant sont classées en fonction de l'âge auquel elles surviennent [13]. Il existe peu d'études sur l'acné de l'enfant. Les résultats montrent plusieurs caractéristiques, une prédominance d'enfants de sexe masculin (80 %), un âge moyen d'apparition entre 6 et 13 ans, une localisation prédominante au niveau des joues (figure.10), le caractère polymorphe des lésions, une résolution des symptômes vers 3 ans avec des cas exceptionnels d'acné persistante jusqu'à la puberté.



Figure 10. Acné infantile.

d-L'acné excoriée de la jeune fille.

Elle survient chez des jeunes filles qui souffrent fréquemment d'une dysmorphophobie [12]. Ne supportant pas leurs lésions d'acné, elles les manipulent, ce qui aboutisse à un auto-entretien de l'acné et à des excoriations sources de cicatrices. L'utilisation abondante de cosmétiques pour camoufler les lésions entretient encore cette acné.

e-Acné de la femme adulte.

L'aspect clinique des acnés de la femme adulte est différent de celui de l'adolescente [14]. Elle survient sur une peau moins séborrhéique, atteint plus volontiers le bas du visage, la région mandibulaire, sous maxillaire et le menton (figure.11). Il s'agit de lésions principalement inflammatoires avec parfois des nodules du menton; les microkystes sont néanmoins fréquents. L'atteinte du torse n'est pas rare. Les séquelles pigmentaires et atrophiques sont courantes. Des études réalisées en France [15] montrent, que 97 % des femmes du groupe « acné clinique » et 94 % du groupe « acné physiologique » reconnaissent manipuler et excorier leurs lésions. Dans cette étude, la poussée inflammatoire prémenstruelle est signalée pour 78 % des femmes acnéiques.

Dans une autre étude réalisée en 2001, la poussée inflammatoire prémenstruelle se manifeste chez 44 % des 400 femmes âgées de 12 à 52 ans étudiées [16]. Pour les femmes de plus de 35 ans, ces poussées prémenstruelles étaient observées dans 53 % des cas [16].



Figure 11. Acné du bas du visage chez une femme adulte.

B. En fonction de sévérité.**a-Acné conglobata.**

C'est une forme sévère d'acné caractérisée par la survenue de lésions nodulaires multiples (figure.12) . Certains de ces nodules vont devenir coalescent, communiquant entre eux par des fistules qui passent sous des ponts épidermiques formés par le processus de cicatrisation de précédents nodules.

b-Acné fulminante.

Forme très rare d'acné très inflammatoire profuse à évolution nécrotique touchant le plus fréquemment les adolescents mâles. Dans l'acné fulminante, des nodules et des abcès se développent rapidement chez un patient souffrant antérieurement d'une acné commune (figure.13). Le tableau clinique se complète d'une hyperthermie et d'arthralgies [11].



Figure 12. Acné conglobata.



Figure 13. Acné fulminante

C. Acné secondaire.

a-Acné des cosmétiques.

Liée aux cosmétiques, aux pommades, aux détergents, « l'acne cosmetica » réalise une acné comédonienne du visage. Chez l'enfant, il peut s'agir de l'utilisation d'agents topiques gras et occlusifs, comme l'huile de paraffine [17].

b-Acné d'origine exogène.

L'acné d'origine exogène est rare [9]. Les dérivés chlorés, les huiles industrielles, les goudrons, les radiations ionisantes peuvent entraîner des acnés, parfois extrêmement sévères. Certaines acnés sont liées à des frottements ou à des manipulations, ce sont les acnés mécaniques.

c-Acné médicamenteuse.

Plusieurs classes de médicaments peuvent provoquer des éruptions paroxystiques acnéiformes [17]. Ces éruptions présentent certains caractères cliniques propres à l'acné commune, mais elles s'en distinguent néanmoins par d'autres aspects. Il n'est pas rare que des lésions s'étendent en dehors des zones habituellement touchées. Ces lésions peuvent apparaître à tout âge. Elles sont monomorphes dans leur aspect clinique, car elles sont caractérisées par la présence de papulo-pustules sans comédons. Les médicaments qui peuvent provoquer ces affections sont nombreux (tableau 1)

Tableau 1 : La liste des médicaments susceptibles d'induire l'acné.

Famille pharmacologique	Médicaments
hormones	Corticoïdes, ACTH, progestatifs, androgènes et stéroïdes anabolisants.
halogènes	iode, brome, fluor, chlore
anticonvulsivants	Phénobarbital
antituberculeux	isoniazide, rifampicine
Immunosuppresseurs	ciclosporine, azathioprine
psychotropes	antidépresseurs tricycliques, diazépam, phénothiazine, sels de lithium
divers	tétracyclines, isotrétinoïne, sels d'or, vitamines B12

V-Evaluation des lésions.

La sévérité de l'acné peut être appréciée par des échelles d'évaluation qui permettent le suivi clinique et thérapeutique des patients.

1-Le score ECLA [18].

L'échelle de cotation des lésions d'acné (ECLA), est destinée à la pratique quotidienne des dermatologues de ville. Il permet de déterminer le type, la sévérité et l'extension de l'acné lors d'une première consultation, et permet aussi d'apprécier l'efficacité du traitement prescrit lors des consultations de suivi. Le score ECLA est compris entre 0 et 36 (Tableau 2).

Tableau II : Présentation de la grille ECLA.

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
Comédons ouverts et fermés (microkystes)	Aucun	< 5	5 à 9	10 à 19	20 à 40	> 40
Papules et pustules	Aucun	< 5	5 à 9	10 à 19	20 à 40	> 40
Nodules et kystes inflammatoires	Aucun	1	2	3	4	≠ 5

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

0 = Absent

1 = Faible

2 = Moyen

3 = Important

Cou	Zone cervicale haute				
	Zone cervicale basse				
Poitrine					
Dos	Sus pointe omoplate				
	Sous pointe omoplate				
Bras					

Facteur 3 (F3) : les cicatrices.

cicatrices absentes = 0

présentes = 1

Inflammatoires		
Non inflammatoires		
Excoriations		

2-Global Acne Evaluation (GEA):

En 2011, une équipe française a construit et validé une nouvelle échelle d'évaluation global de la sévérité (Global Acne Evaluation (GEA)) pour l'atteinte du visage [19]. Les critères cliniques pris en compte sont, le type de lésions élémentaires primitives, leur quantité, les sites atteints et l'étendue de l'atteinte. Cinq stades ont été définis par cette équipe pour l'échelle de l'évaluation globale de l'acné (GEA) (Figure 18).

- Stade GEA1 : Très légère: Pratiquement pas de lésions, rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules.
- Stade GEA 2 : Légère: Facilement identifiable, moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules.
- Stade GEA 3 : Moyenne: Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent.
- Stade GEA 4 : Sévère : Tout le visage est atteint, couvert de nombreux papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.
- Stade GEA 5 : Très sévère : Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.



Figure 18 : Les différents stades de l'échelle de l'évaluation globale de l'acné (GEA)

VI- Les complications de l'acné.

1-Complications locales.

En guérissant, les lésions d'acné laissent des marques plus ou moins profondes et durables [20]. Certaines disparaissent complètement, d'autres laissent des cicatrices indélébiles. Elles sont extrêmement polymorphes. Mais quelle que soit leur intensité, elles représentent la première crainte des patients acnéiques. Il existe trois types de cicatrices :

- les cicatrices atrophiques, par perte de substance, sont les plus fréquentes (figure.14),
- les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes (figure. 15),
- les macules érythémateuses et pigmentées qui ne sont pas à proprement parler des cicatrices car elles ne sont pas définitives (figures.16 et 17).



Figure 14. Les cicatrices atrophiques.



Figure 15. Les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.



Figure 16. Taches érythémateuses.



Figure 17. Taches pigmentées.

2-Complications systémiques.

La complication systémique la plus fréquente est le rhumatisme acnéique. Il débute par l'inflammation des points d'insertion épiphysaires des tendons, puis secondairement se développe une calcification des ligaments et des capsules, aboutissant à une ankylose. Ce rhumatisme acnéique entre dans le cadre du syndrome SAPHO (synovite acné pustuleuse hyperostéose ostéite). Les articulations les plus fréquemment touchées sont celle de la colonne vertébrale, les articulations sacro-iliaques, les articulations sterno-costo-claviculaires. Le mécanisme de ce rhumatisme acnéique demeure inconnu. L'origine infectieuse, bien que *Propionibacterium acnes* ait été parfois identifié dans le liquide synovial, demeure peu probable ; un mécanisme auto immunitaire réactionnel à des antigènes de *Propionibacterium acnes* est aussi évoqué [21]. Le Pamidronate IV est l'un des options thérapeutiques [22]. Dans les acnes graves d'évolution prolongée, des cas d'amylose systémique ont été décrits, mais l'utilisation des antibiotiques et de l'isotrétinoïne les a fait presque disparaître [21].

VII-Les diagnostics différentiels.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le diagnostic d'acné est le plus souvent posé sans aucune difficulté. Toutefois quelques tableaux cliniques peut se présenter à première vue de façon très similaire [23,24].

1-Une rosacée.

Une dermatose inflammatoire du visage centro-faciale, apparaissant la plupart du temps au cours de la 3e ou 4e décennie. Evolution en stades avec érythème, télangiectasies, papules et pustules. Absence de comédon. Les régions péri-orale et péri-orbitaire ne sont pas touchées. En règle générale, la guérison peut avoir lieu sans cicatrice.

2-Pyoderma faciale.

Il touche essentiellement les femmes après 20 ans. Il se manifeste par l'apparition brutale de lésions inflammatoires associant pustules, nodules et kystes, et pouvant évoluer vers la fistulisation. Elles siègent essentiellement sur le nez et les joues, mai des localisations au dos ont été signalées. Elles peuvent survenir chez une jeune femme présentant une acné banale ou n'ayant jamais présenté d'acné préalablement.

3-Dermatite periorale.

Les lésions uniquement inflammatoires sont localisées autour de la bouche. Elles se voient surtout chez la femme et sont le plus souvent liées à un abus de cosmétiques ou à l'utilisation répétée de corticoïdes locaux.

4-Folliculite à germe à gram négatif.

Il s'agit d'une complication de l'antibiothérapie au long cours. Les frottis bactériologiques révèlent la présence de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus* ou *Pseudomonas*.

5-Folliculite nécrosante lymphocytaire ou acné nécrotique.

Elle est caractérisée par des lésions folliculaires inflammatoires, crouteuses, dont le centre se déprime pour évoluer vers une cicatrice varioliforme. Les lésions sont localisées au pourtour de cuir chevelu (front, nuque, région temporale). Les lésions inflammatoires sont douloureuses et souvent prurigineuses.

6-Autres.

Les autres diagnostics différentiels sont la syphilis secondaire, la sarcoïdose micronodulaire, un lupus miliaire de la face, les angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Chez le sujet noir, le diagnostic peut se poser avec les pseudo-folliculites de la barbe et la dermatite péri-orale granulomateuse.

VIII-Traitement.

Le traitement de l'acné [39] repose sur les données de l'examen sémiologique et l'identification des facteurs pronostiques induisant un risque plus élevé d'échec thérapeutique. Ces facteurs sont représentés par un terrain familial, une séborrhée intense, l'extension des lésions au tronc, une acné d'évolution ancienne avec souvent de multiples traitements.

1-Moyens thérapeutiques locaux.

Quatre types de traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association.

a- Les rétinoïdes topiques.

Trois types de molécules sont disponibles sur le marché; l'acide rétinoïque (tout-trans trétinoïne (ATTR) disponible en gel et en crème à 0,025 et 0,5 %, l'acide 13 cis-rétinoïque ou isotrétinoïne en gel à 0,05 % qui n'a pas l'effet sébo-suppresseur de la forme orale et l'adapalène disponible en gel ou crème à 0,1 %. Les rétinoïdes ont une activité kératolytique prédominante aboutissant à la fonte et à l'expulsion du bouchon corné. Ils agissent sur les comédons et les microkystes et sont utilisés dans les acnés rétentionnelles. Les rétinoïdes topiques de nouvelle génération (adapalène) ont une activité anti-inflammatoire [27], justifiant de leur intérêt non seulement dans l'acné rétentionnelle mais aussi dans l'acné mixte inflammatoire et rétentionnelle. L'effet secondaire le plus fréquent est une irritation. L'été, il existe une sensibilité particulière au soleil liée à la diminution de la couche cornée. Même s'il n'existe pas de preuve du risque tératogène des rétinoïdes locaux, leur prescription doit être évitée chez la femme enceinte.

b- Le peroxyde de benzoyle.

Il existe en gel et en crème à 2,5, 5 et 10 %. Il a surtout une activité antibactérienne sur *Propionibacterium acnes*, mais également une légère activité comédolytique. Il n'induit pas de résistance à l'égard de *Propionibacterium acnes*. Il convient aux acnés inflammatoires ou mixtes à prédominance inflammatoire. Une phototoxicité peut apparaître au soleil. Cette molécule a l'inconvénient de décolorer les vêtements. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte.

c- Les antibiotiques locaux.

En France deux antibiotiques sont disponibles, l'érythromycine en gel à 4 % et en solution à 2 et 4 % et la clindamycine en solution à 4 %. Leur mode d'action est antibactérien et anti-inflammatoire. Ils sont donc réservés aux acnés inflammatoires superficielles (papules - pustules). Ils n'ont pas d'activité sur les lésions rétentionnelles (microkystes, comédons). Ils sont bien tolérés, induisant parfois une légère irritation liée à l'excipient alcoolique. Ils peuvent induire des souches résistantes de *Propionibacterium acnes* par une utilisation trop prolongée (Supérieure à 2 mois) avec risque de perte de l'efficacité thérapeutique [25]. Il est recommandé d'utiliser les antibiotiques locaux en association avec un peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde local, ce dernier ayant l'avantage d'élargir le spectre d'activité de l'antibiotique local vers les lésions rétentionnelles. L'association antibiotique local et systémique est contre-indiquée [26].

d- L'acide azélaïque.

Connu pour son activité dépigmentant, il est à la fois kératolytique et anti-inflammatoire avec une activité faible à modérée. Il est disponible sous forme de crème à 20 %.

2-Moyens thérapeutiques systémiques.

a- Les antibiotiques.

Les antibiotiques systémiques utilisés dans l'acné [28] sont:

- les cyclines de première génération à savoir les tétracyclines (500 mg à 1 g par jour);
- les cyclines de deuxième génération avec la lymécycline (300 mg/j), la doxycycline (200 mg/j) et la minocycline (100 mg/j).

Les études comparatives entre cyclines de première et deuxième génération ont montré un gain de ces dernières sur la rapidité de la réponse thérapeutique, sans différence significative sur l'efficacité à 3 mois. En cas d'échec ou de contre-indication des cyclines, l'érythromycine (0,5 à 1 g par jour) peut être utilisée. Les cyclines agissent sur les lésions d'acné à la fois par une action anti-infectieuse en diminuant le nombre de colonies de *Propionibacterium acnes* et par une action anti-inflammatoire (inhibition du chimiotactisme des polynucléaires, activité anti-lipasique et inhibition du granulome inflammatoire).

Les effets secondaires les plus fréquents des cyclines sont les troubles digestifs, les candidoses vaginales et la photosensibilité à type de phototoxicité. Celle-ci existe surtout avec les cyclines de première génération et la doxycycline. D'autres effets secondaires sont plus spécifiques de la minocycline [29], comme des pigmentations cutanées et muqueuses, des troubles vestibulaires, une hypertension intracrânienne bénigne. De plus, depuis 1970, des manifestations systémiques ont été rapportées (lupus induit, hépatite auto-immune, réactions d'hypersensibilité). Seul le syndrome lupique apparaît lié à la dose cumulative. Ces effets secondaires rares mais sévères justifient de proposer la minocycline en 2e intention dans l'acné [30]. Les cyclines posent, comme les antibiotiques topiques, le problème de la survenue de résistance

bactérienne à *Propionibacterium acnes* avec un taux estimé à environ 30 % avec les cyclines de première génération, 20 % avec la doxycycline et seulement 8 % avec la minocycline. Pour éviter le développement de ces résistances, il convient de privilégier les traitements de durée limitée (3 à 4 mois), d'obtenir une bonne observance du patient, d'éviter la multiplication de cures avec différents antibiotiques et l'utilisation concomitante d'une antibiothérapie locale. L'utilisation conjointe de peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde local serait bénéfique pour limiter l'apparition des souches résistantes.

b-L'isotrétinoïne.

C'est le seul traitement réellement curatif dans l'acné, tous les autres étant suspensifs[31]. Il induit une atrophie de la glande sébacée. En raison de ses effets secondaires nombreux et potentiellement graves, sa prescription est bien codifiée. Ses indications sont les acnés graves (nodulaire ou conglobata) et les acnés ayant résisté à un traitement bien conduit de 3 mois associant un antibiotique oral et un traitement local. La dose initiale est en général de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/j. Le traitement est poursuivi jusqu'à une dose cumulative totale de 120 à 150 mg/kg; il dure en moyenne 6 à 8 mois. Les récurrences sont plus fréquentes avec des doses quotidiennes faibles ou si la dose cumulée optimale n'a pas été atteinte. Les effets secondaires de l'isotrétinoïne sont dose-dépendants. Le plus grave est la tératogénèse[32]. Le médicament ne doit donc pas être prescrit chez la femme enceinte ou allaitante. Des consignes précises d'utilisation doivent être respectées chez la femme en âge de procréer. Les effets secondaires cutanéomuqueux sont les plus fréquents. La chéilite est constante, ainsi que la sécheresse et l'irritation cutanée. On peut également observer une sécheresse conjonctivale (attention aux lentilles), nasale ou vaginale. D'autres effets secondaires sont observés plus rarement, comme

des douleurs musculaires et articulaires, ou bien encore un syndrome d'hypertension intracrânienne (contre-indication d'association avec les cyclines). Le rôle inducteur de l'isotrétinoïne dans l'apparition d'un syndrome dépressif reste discuté [33]; il convient cependant d'être très prudent en cas d'antécédent psychiatrique ou de syndrome dépressif récent; un avis spécialisé est alors nécessaire. En début de traitement peut survenir une poussée inflammatoire qui est plus fréquente lorsque les lésions rétentionnelles sont abondantes. Elle nécessite une modulation du traitement et doit toujours faire craindre une évolution vers l'acné fulminans qui est rare. Des élévations du cholestérol, des triglycérides ou des transaminases ont été observées. Un bilan biologique comprenant le dosage du cholestérol, des triglycérides et des transaminases (SGOT, SGPT) doit être réalisé avant l'initiation du traitement, puis contrôlé après 1 mois de traitement à dose maximale.

Avant la prescription d'isotrétinoïne

- Il convient d'informer tous les patients du risque tératogène.
- Pour toutes les femmes en âge de procréer, il est impératif de mettre en place ou de poursuivre un moyen efficace de contraception, de prescrire un test de grossesse sérique qualitatif (β HCG) et de remettre le document concernant l'accord de soin et de contraception.

La prescription d'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire qu'après:

- 1 mois de contraception efficace et bien suivie;
- contrôle de la négativité du test sanguin qualitatif de grossesse datant de moins de 3 jours;
- vérification de la bonne compréhension par la patiente des risques du traitement;

- recueil de son accord de soin et de contraception signé et mention sur l'ordonnance de la vérification de tous ces éléments.

Tous les mois, la poursuite de la contraception sera vérifiée, un test sanguin qualitatif de grossesse sera pratiqué, ce dernier devant dater de 3 jours maximum lors du renouvellement de l'ordonnance et mentionné sur l'ordonnance.

Lors de l'arrêt du traitement, la contraception sera poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement, compte tenu de l'élimination lente du médicament et un test de grossesse effectué 5 semaines après l'arrêt du traitement.

c-Le gluconate de zinc.

Il a une activité anti-inflammatoire montrée in vitro notamment en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires et l'activité de la 5 α réductase de type I. Il agit sur les lésions inflammatoires superficielles de l'acné. Il est prescrit à la dose de 30 mg de zinc élément par jour, pris à jeun, avant le repas pour éviter une diminution de son absorption par le bol alimentaire. Les effets secondaires se limitent à des gastralgies. Ce traitement peut en particulier être utilisé sans risque lors d'une grossesse et il n'induit pas de photosensibilisation [34].

d-L'hormonothérapie.

Certaines associations estroprogestatives (pilule) peuvent entraîner la survenue d'une acné du fait de l'activité androgénique de certains progestatifs. Les anti-androgènes représentent une alternative thérapeutique chez la jeune femme ayant une acné faible à modérée et n'ayant pas de signes de virilisme laissant suspecter une cause endocrinienne dont l'acné ne serait qu'un symptôme [35]. Ils agissent par blocage des récepteurs périphériques de la dihydrotestostérone de la glande sébacée

(acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyl-œstradiol 35 µ g). Dans certains cas, on peut compléter l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyl-estradiol

35µg avec 25 à 50 mg de cyprotérone pendant les 10 premiers jours du cycle. L'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinyl-estradiol 35 µ g n'a pas l'indication de contraception et ne doit donc pas être associée avec l'isotrétinoïne. Les pilules les plus récentes contiennent des progestatifs peu androgéniques (norgestimate, drospirénone) et ont une activité sur l'acné minime à modérée mentionnée dans leur autorisation de mise sur le marché.

3 - Les traitements physiques.

Ils comprennent avant tout, la microchirurgie de l'acné avec l'extraction des comédons et l'incision des microkystes puis le badigeonnage par l'acide trichloracétique.

Le laser, la photothérapie dynamique, peuvent représenter une alternative thérapeutique, mais ne doivent être envisagés qu'après un échec des traitements classiques topiques et systémiques. Leur efficacité se base sur des études cliniques en grande majorité sur un petit nombre de patients ; elle a été montrée essentiellement sur des lésions de type inflammatoire. Les études les plus nombreuses ont été réalisées avec la photothérapie dynamique. Parmi les lasers, les IPL (intense pulsed light) pourraient être une bonne approche thérapeutique.

Concernant les cicatrices atrophiques, différents traitements chirurgicaux peuvent être proposés. Parmi ces techniques, l'excision chirurgicale simple, la technique du punch ainsi que les techniques de relissage, comme la dermabrasion, le laser-abrasion, le peeling à l'acide trichloracétique, le resurfacing électrochirurgical, la photothermolyse fractionnée (laser Fraxel), mais aussi les techniques de

combler. Sans oublier l'intérêt à combiner ces différentes techniques avec les techniques de maquillage et en particulier les correcteurs riches en pigment, pour avoir les meilleurs résultats.

4 -Le traitement d'entretien [36].

Il repose sur les rétinoïdes locaux. Seule l'adapalène à 0,1 % a démontré son efficacité, toutefois récemment les associations thérapeutiques tel que l'Epидuo ont montré leur intérêt dans le traitement d'entretien [37].

5 - Stratégie thérapeutique [38].

Les traitements combinés permettent aujourd'hui, soit d'augmenter l'observance en diminuant le nombre de produits topiques utilisés, soit de renforcer l'efficacité d'un produit topique. Dans les acnés résistantes aux traitements topiques ou étendues au-delà du visage, un traitement par voie générale est indiqué. De première intention, il s'agira d'un traitement par cycline type doxycycline ou lymécycline qui sera associé à un traitement topique par le peroxyde de benzoyle ou le rétinoïde topique ou un traitement combiné associant les deux.

La minocycline doit être réservée aux échecs des traitements par doxycycline ou lymécycline, mais elle représente, dans certains cas, une bonne alternative thérapeutique, notamment lorsqu'il existe une hyperséborrhée sévère.

Dans les formes où la composante inflammatoire est majeure, ou en cas de grossesse ou de périodes estivales ou dans les acnés minimales du jeune adolescent, le gluconate de zinc est une bonne alternative aux cyclines. Il est associé à un traitement local, constitué essentiellement de peroxyde de benzoyle ou de rétinoïde

ou d'un traitement combiné. Un traitement par antibiotiques topiques peut être aussi associé au zinc.

Dans les acnés sévères résistantes à un traitement par cycline associée à un traitement topique, l'isotrétinoïne orale est indiquée.

Les autres alternatives thérapeutiques en cas d'échec ou de contre-indication de l'isotrétinoïne sont représentées par le spironolactone (entre 75 et 250 mg) et la disulone. Dans les formes sévères, quelques cas isolés de traitement par anti-TNF ont été rapportés.

Le niveau de preuve de leur efficacité thérapeutique demeure cependant faible. Le nicotinamide a une action essentiellement sur les lésions inflammatoires. Le contrôle des soins de cosmétiques est essentiel. Il convient de vérifier que le patient utilise un gel nettoyant dont le pH respecte celui de la peau, sachant qu'une augmentation du pH est associée à une irritation et donc à un risque de lésions rétentionnelles via la production d'interleukine. Il convient également de contrôler les crèmes hydratantes associées aux traitements médicamenteux topiques utilisés le plus souvent le soir. Ces crèmes hydratantes doivent être non comédogènes et avec un minimum de risques d'allergies (parfum). Il est utile de sensibiliser les patients aux effets délétères des masques, des laits non rincés, aux risques d'un maquillage trop important et notamment l'utilisation des poudres solaires. On doit rappeler que l'exposition solaire, en épaississant l'épiderme, aggrave l'acné. Egalement, dans la prise en charge thérapeutique, il convient de ne pas oublier d'apprécier évidemment le retentissement psychique de l'acné, ses répercussions en termes de qualité de vie car elles peuvent modifier la prise en charge thérapeutique. Il n'y a pas toujours, loin s'en faut, une corrélation entre le retentissement psychologique de l'acné et l'intensité de l'acné.

Sévérité de l'acné	Légère → Moyenne → Sévère				
	Acné comédionienne	Acné papulo-pustuleuse	Acné papulo-pustuleuse	Acné nodulaire ²	Acné Nodulaire/Conglobate
1 ^{er} choix	Rétinoïde topique	Rétinoïde topique + antibactérien topique	Antibiotique oral + rétinolde topique ± BPO	Antibiotique oral + rétinolde topique ± BPO	Isotrétinoïne orale ³
Alternatives ¹	Autre rétinolde topique ou acide acétique ou acide salicylique	Autre rétinolde topique agent antibactérien + autre rétinolde topique ou acide azélaïque	Autre antibiotique oral + autre rétinolde topique ± BPO	Isotrétinoïne orale ou autre antibiotique oral + autre rétinolde topique ± BPO/acide azélaïque	Antibiotique à haute dose + rétinolde topique + BPO
Alternatives pour les femmes ^{1,4}	Voir 1 ^{er} choix	Voir 1 ^{er} choix	Anti-androgène oral ⁵ + rétinolde topique ± BPO/acide azélaïque ± antibactérien topique	Anti-androgène oral ⁵ + rétinolde topique + antibiotique oral ± autre antibactérien	Anti-androgène oral à haute dose ⁵ + rétinolde topique ± autre antibactérien topique
Traitement de maintenance	Rétinoïde topique → Rétinoïdes topiques ± BPO				

1. Possibilité d'enlever les comédons manuellement. 2. Avec quelques lésions nodulaires (< 0,5 cm). 3. Deuxième possibilité de traitement en cas de récurrence. 4. En cas de grossesse, les choix sont limités. 5. Pour une discussion complète, voir [6].

Figure 19. Grille d'évaluation globale de l'acné proposée par le Global Alliance (groupe de dermatologues internationaux impliqués dans le domaine de l'acné).

6. Échecs.

Malgré des traitements bien conduits, certaines acnés rechutent indéfiniment.

Les causes de ces échecs sont diverses :

- une séborrhée persistante, souvent familiale ;
- une hyperandrogénie chez la femme ;
- une accumulation « d'erreurs » de la part du patient : abus de cosmétiques, d'expositions aux UV, irritation mécanique, stress, mauvaise hygiène de vie (tabac, alcoolisme), mais la plus importante est la mauvaise observance qui peut être due aux :
 - L'impact psychologique et l'altération de la qualité de vie.
 - Jeune âge.
 - Sexe masculin.
 - Le coût des médicaments.
 - La complexité de l'ordonnance.
 - Les difficultés réelles ou ressenties d'utilisation des traitements.

2EME CHAPITRE : LES ANTIBACILLAIRES.

I. La tuberculose au Maroc [40].

La tuberculose demeure un problème de santé publique non négligeable au Maroc, dont les déterminants sont essentiellement représentés par les conditions socio-économiques défavorables. En 2017, un total de 30.897 cas de tuberculose, toutes formes confondues, a été notifié et mis sous traitement au niveau des structures du ministère de la Santé.

Rappelons que l'incidence de la tuberculose atteint 91/100.000 habitants au Maroc, avec 36.000 nouveaux cas chaque année, dont 31.000 accèdent au traitement.

II. Les antibacillaires [41].

La tuberculose est une maladie infectieuse devenue à l'heure actuelle, totalement curable grâce à une stratégie thérapeutique standardisée et moyennant une bonne observance. Cinq médicaments à activité antimycobactérienne sont aujourd'hui utilisés : l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et un aminoside (amikacine ou streptomycine). Ces médicaments peuvent être responsables des effets indésirables assez fréquents et potentiellement graves nécessitant la prise de certaines précautions avant la prescription et une surveillance rigoureuse au cours du traitement.

1. Rappel pharmacologique des antituberculeux [43].

Le traitement standard de la tuberculose-maladie repose sur l'administration conjointe, pendant deux mois, de quatre antibiotiques majeurs : la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide. Le but de cette quadrithérapie est d'avoir une action complémentaire sur les différentes populations de bacilles de façon à éviter la sélection de mutants résistants. Cette phase initiale est suivie de quatre mois de traitement faisant appel uniquement à l'association rifampicine-isoniazide (tableau 3).

Tableau3. La pharmacologie des antituberculeux.

Médicaments	Dose	1/2 Vie plasmatique	Métabolisme	Élimination
Isoniazide	5 - 10 mg/kg	75 - 170 h	Foie Acétyltransférase	Urinaire +++ Salive + Selles +
Rifampicine	10 mg/kg	3 - 6 h	Foie Enzymes desacétylase.	Selles ++ Urinaire +
Streptomycine	15 - 20 mg/kg	2 h	Foie	Rénale +++ Bile +
Pyrazinamide	30 - 50 mg/kg	4 - 10 h	Foie (désaminase)	Rénale +++
Ethambutol	25 mg/kg	6 - 8 h	Peu métabolisé Foie	Rénale +++ Selles

2. Les effets secondaires des antibacillaires [42].

Le traitement de la tuberculose (TB) est administré pendant six à neuf mois avec une combinaison de quatre antituberculeux majeurs (l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol) connus pour leurs effets indésirables (EI) plus ou moins graves (3). La combinaison de ces antituberculeux est associée à une forte probabilité de survenue des effets indésirables pouvant avoir différents degrés de gravité. (Tableau 4)

Tableau 4. Les effets indésirables des antibacillaires [41].

Les antibacillaires	Les effets indésirables
ISONIAZIDE	<ul style="list-style-type: none"> -Neuropsychiques: *Neuropathie périphérique <li style="padding-left: 20px;">*Convulsion <li style="padding-left: 20px;">*Excitation, insomnie, euphorie <li style="padding-left: 20px;">*psychose réversible -Hépatiques: *Augmentation modérée des taux des transaminases <li style="padding-left: 20px;">*Hépatite cytolytique <li style="padding-left: 20px;">*Hépatite mixte -Cutanés: *Acné <li style="padding-left: 20px;">*Rash érythémateux <li style="padding-left: 20px;">*Photosensibilisation <li style="padding-left: 20px;">*Pellagre -Autres: *Fièvre <li style="padding-left: 20px;">*Lupus <li style="padding-left: 20px;">*Algoneurodystrophie
PYRAZINAMIDE	<ul style="list-style-type: none"> -Hépatiques: *Hépatite cytolytique <li style="padding-left: 20px;">*Hépatite granulomateuse (rare) -Cutanés: *rash maculo-papuleux <li style="padding-left: 20px;">*érythème polymorphe <li style="padding-left: 20px;">*photosensibilisation -Articulaires: *Arthralgies <li style="padding-left: 20px;">*Crise de goutte -Gastro-intestinaux: *Nausées <li style="padding-left: 20px;">*Vomissements <li style="padding-left: 20px;">*Diarrhée <li style="padding-left: 20px;">*Anorexie
ETHAMBUTOL	<ul style="list-style-type: none"> -Oculaires: *Névrite optique rétrobulbaire <li style="padding-left: 20px;">*Baisse de la vision en périphérie -Autres: *Réaction cutanées allergiques <li style="padding-left: 20px;">*Choc anaphylactique <li style="padding-left: 20px;">*Hyperuricémie
RIFAMPICINE	<ul style="list-style-type: none"> -Hépatiques: *Cholestase hépatique <li style="padding-left: 20px;">*Augmentation des taux sériques des transaminases -Gastro-intestinaux: *Nausées <li style="padding-left: 20px;">*Douleurs abdominales -Immuno-allergiques: *Réactions d'hypersensibilité immédiate (urticair, œdème, choc anaphylactique...) <li style="padding-left: 20px;">*Phénomène d'Arthus (rhinite allergique, dyspnée) <li style="padding-left: 20px;">*Réaction à complexes immuns circulants (syndrome pseudo grippal, arthralgie) <li style="padding-left: 20px;">*Insuffisance rénale aigue
STREPTOMYCINE	<ul style="list-style-type: none"> *Baisse de l'acuité auditive *Insuffisance rénale aigue *Action curarisante

3EME CHAPITRE: ACNE AUX ANTIBACILLAIRES:

Selon la littérature, la prévalence d'acné induite aux antituberculeux variable. Elle est de l'ordre de 1.42% dans une étude réalisée en 1995 [44], et de 2% dans une étude de 2014 [45].

Des prévalences d'acné induite à l'isoniazide seul, ont été aussi citées dans la littérature. Elles sont de l'ordre de 1% [46], de 16% [47], de 38.6% [48] et de 71.42% [49].

Parallèlement, une prévalence d'acné induite à la rifampicine de l'ordre de 33.33% a été aussi décrite par Aquinas et al [50].

L'âge moyen de survenue de l'acné induite aux antituberculeux est variable, mais semble toucher surtout le sujet jeune. Ainsi, il varie entre 40ans et 70ans selon l'étude réalisée par Cohen et al (1974) [49], et entre 18 ans-55ans selon lobo (1992) [48]. En moyen, des âges moyens de 32,3ans et 49,5 ans ont été signalés respectivement par Sharma (1995) [44], et Zemed (2014) [45].

Selon le sexe ratio, une prédominance masculine a été observée par plusieurs auteurs [44, 45, 46, 48 et 50]. La seule étude qui montre une prédominance féminine est rapportée par Sharma et al [44]. Selon ces auteurs, une légère prédominance féminine a été remarquée (H/F=5/6).

Les types de lésions cutanées rencontrées, sont de type rétentionnelles et inflammatoires superficielles avec une prévalence de 1,5% des patients sous antituberculeux selon l'étude réalisée par Eugene et Bereston [47], Par contre, les lésions rencontrées par Raksha et Marfatia [46] et Aquinas et al [50] sont des éruptions acnéiformes maculo-papuleuses.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PRATIQUE

I. OBJECTIFS.

Les objectifs principaux de cette étude sont de connaître la prévalence des Acné aux antituberculeux dans le service de dermatologie à l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès et d'analyser son profil épidémio-clinique et évolutif des patients. L'objectif secondaire est de déterminer si c'est une véritable acné induite aux antituberculeux ou s'agit il d'une éruption acnéiforme.

II. MATERIEL ET METHODES.

1. Type, durée et lieu d'étude.

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée sur une période de 3 ans (1^{er} janvier 2014 jusqu'au 31 décembre 2016) au sein du service de dermatologie et de pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Militaire Molay Ismail de Meknès.

2. Sélections des patients.

Les patients étudiés présentaient tous une tuberculose confirmée, microbiologiquement et/ou histologiquement. Ils ont reçu des antituberculeux selon le protocole RHZE(Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide, Ethambutol) pendant les 2 premiers mois du traitement, relayés par rifampicine/isoniazide pendant au moins 4 mois. Ces patients sont examinés avant le début du traitement antituberculeux puis mensuellement jusqu'à 3 mois après arrêt du traitement.

Pour les patients ayant présenté une acné au cours de leur traitement antituberculeux ; des informations complémentaire ont été recueillis concernant cet effet secondaire et son évolution.

3. Méthode de recueil des données.

Les données épidémio-cliniques et évolutives ont été recueillies à travers une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1). Les patients ont été interrogés durant leur passage en hôpital de jour (HDJ).

4. Saisie et analyse des données.

Les informations recueillies ont été codées, saisies, puis validées pour être analysées statistiquement à l'aide d'un logiciel EXCEL.

III. RESULTATS.

1. Description de la population étudiée .

a) Prévalence de l'acné.

Sur 224 patients tuberculeux recensés durant une période de 03 ans, 51 ont développés une acné, soit 22,7%.

b) Répartition selon l'âge de consultation.

L'âge moyen de la population étudiée était de 28 ans, avec des extrêmes allant de 15 à 56 ans. Nos données montrent que la plupart de nos patients étaient de jeunes adultes. Ils appartenaient à un âge de 15 à 25 ans, et représentent une proportion de 54,90 % des patients étudiés (Diagramme 1).

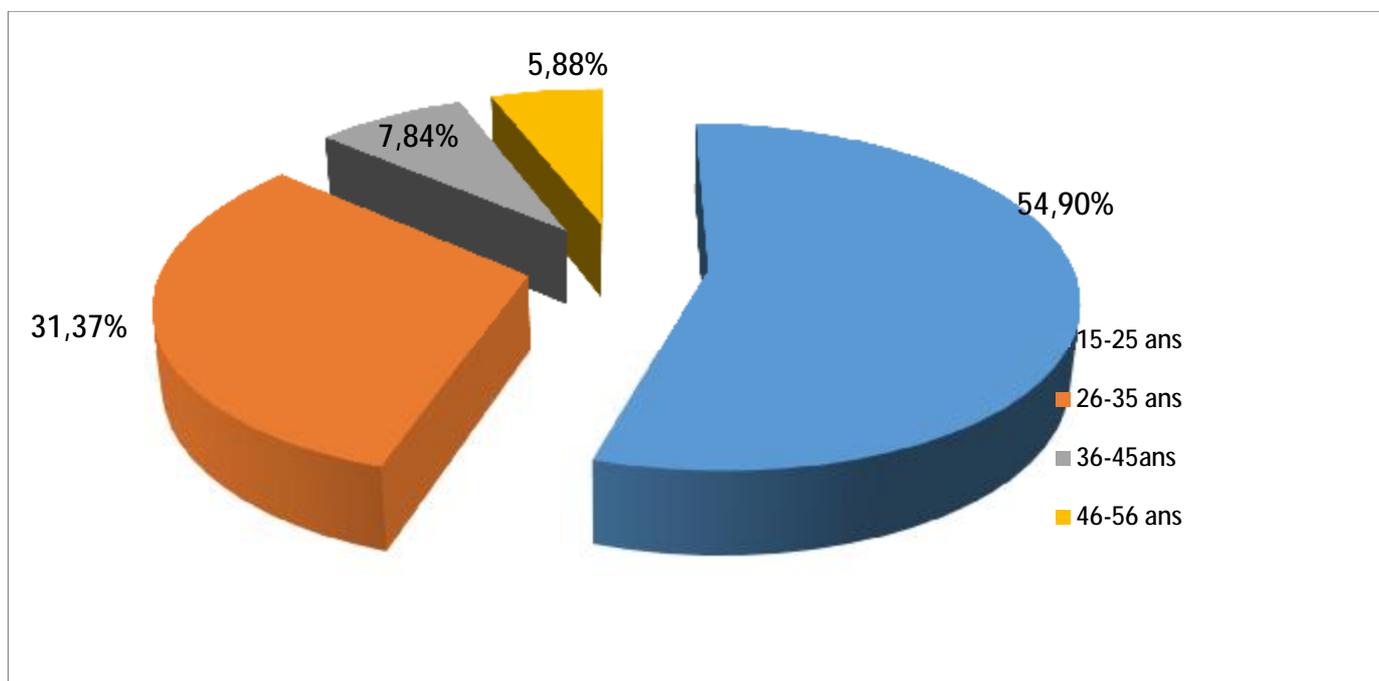


Diagramme 1: Répartition des patients selon l'âge de consultation.

c) Répartition selon le sexe.

La répartition en fonction du sexe de notre série d'étude, montre une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2 (Diagramme 2).

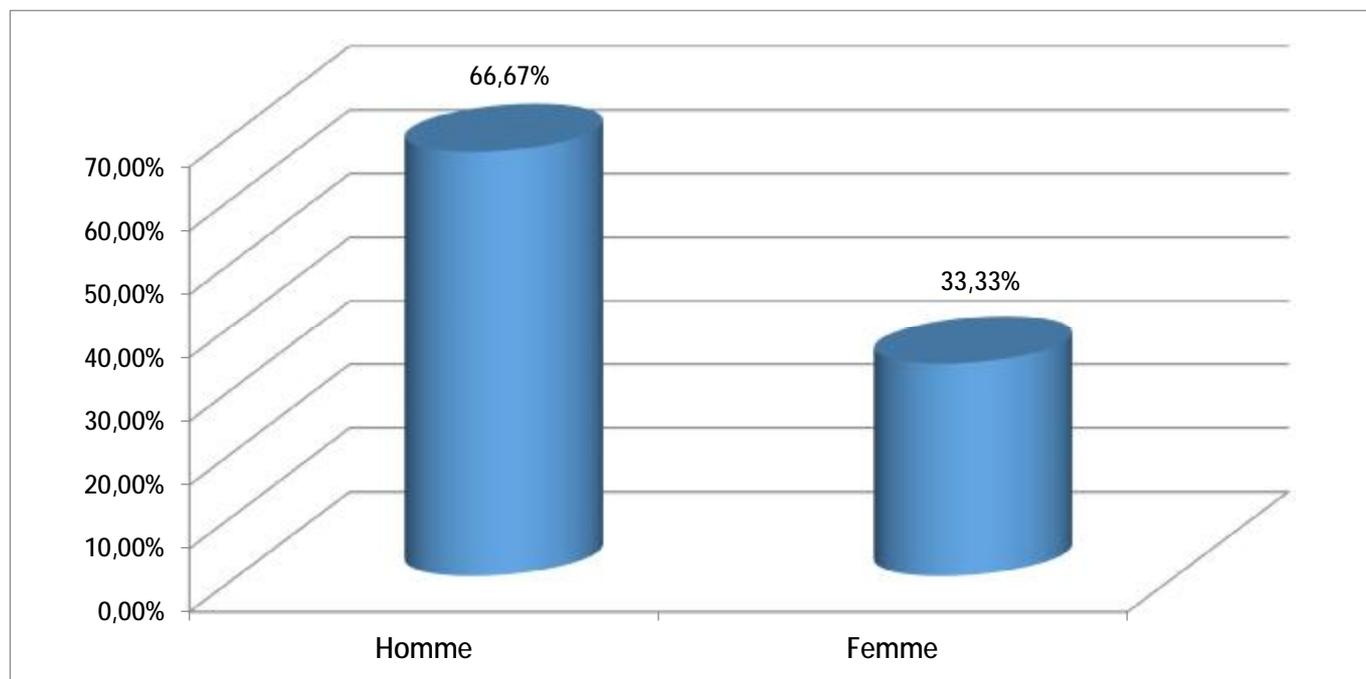


Diagramme 2: Répartition des patients étudiés selon le sexe.

d) Atteinte tuberculeuse.

La répartition des patients en fonction de l'atteinte tuberculeuse (Diagramme 3), montre que la tuberculose pulmonaire est la plus fréquente. Il représente une prévalence de 60,78% des patients qui ont développé une acné, suivis respectivement de la tuberculose ganglionnaire (33,33%), la tuberculose pleurale (5,88%) et la tuberculose pelvienne (1,96%).

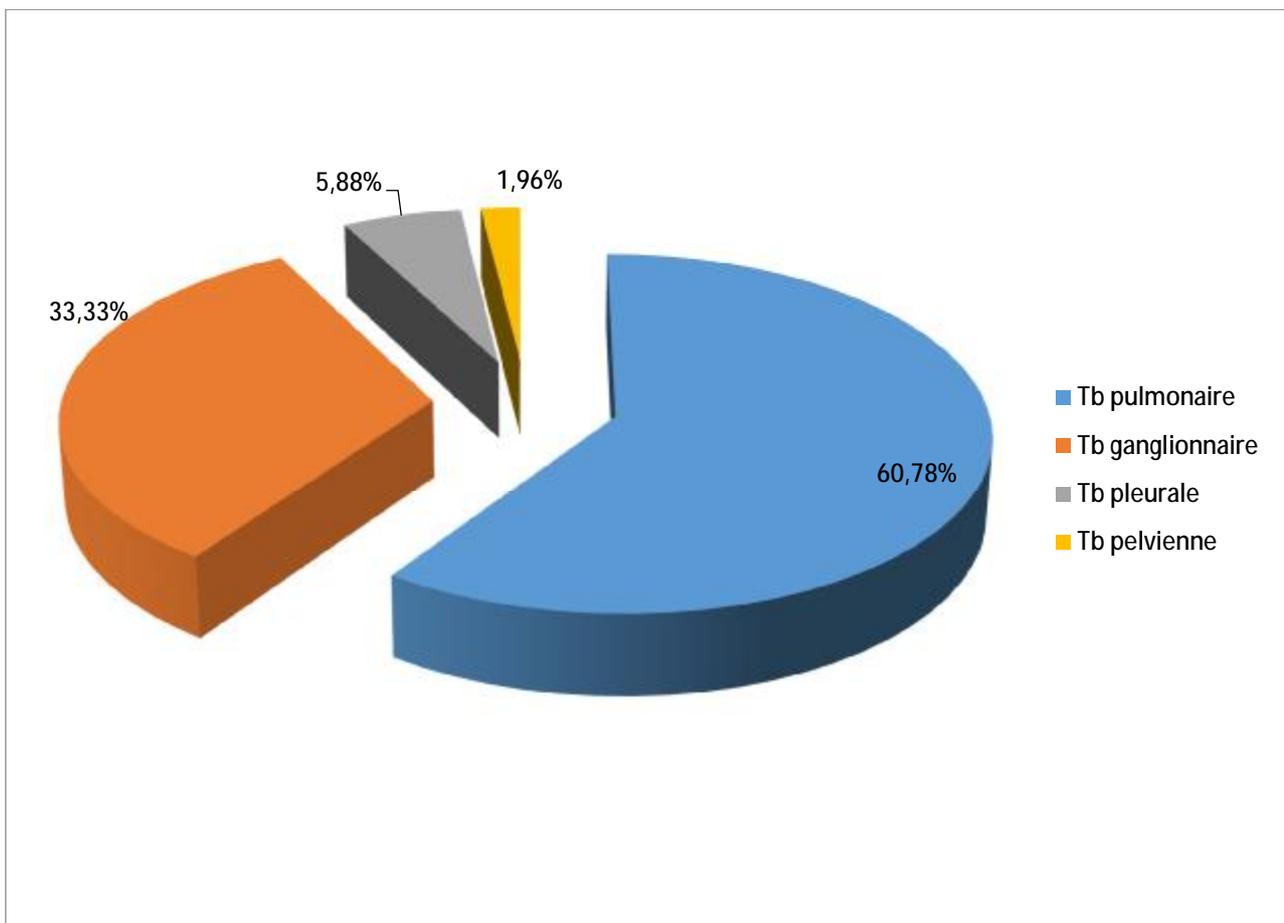


Diagramme 3. Répartition des patients selon l'atteinte tuberculeuse.

e) Antécédents d'acné.

Nos résultats montrent également que presque la moitié des patients (47,06%) avaient des antécédents d'acné (Diagramme 4).

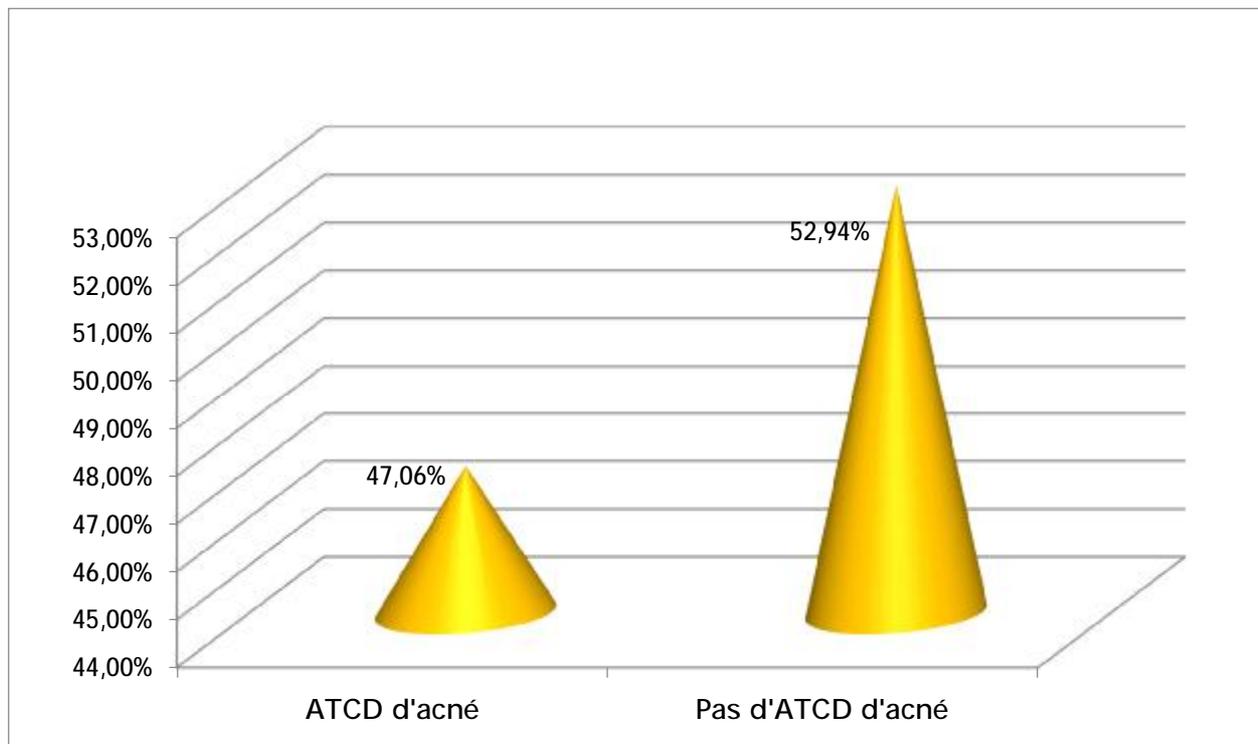


Diagramme 4. Répartition des patients étudiés selon les antécédents d'acné

f) La durée d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux.

La répartition des patients en fonction des durées (en mois) entre l'apparition des lésions cutanées et le début de traitement (Diagramme 5), montre que la durée de 2 mois est la plus fréquente. Il représente une moyenne de 71 jours.

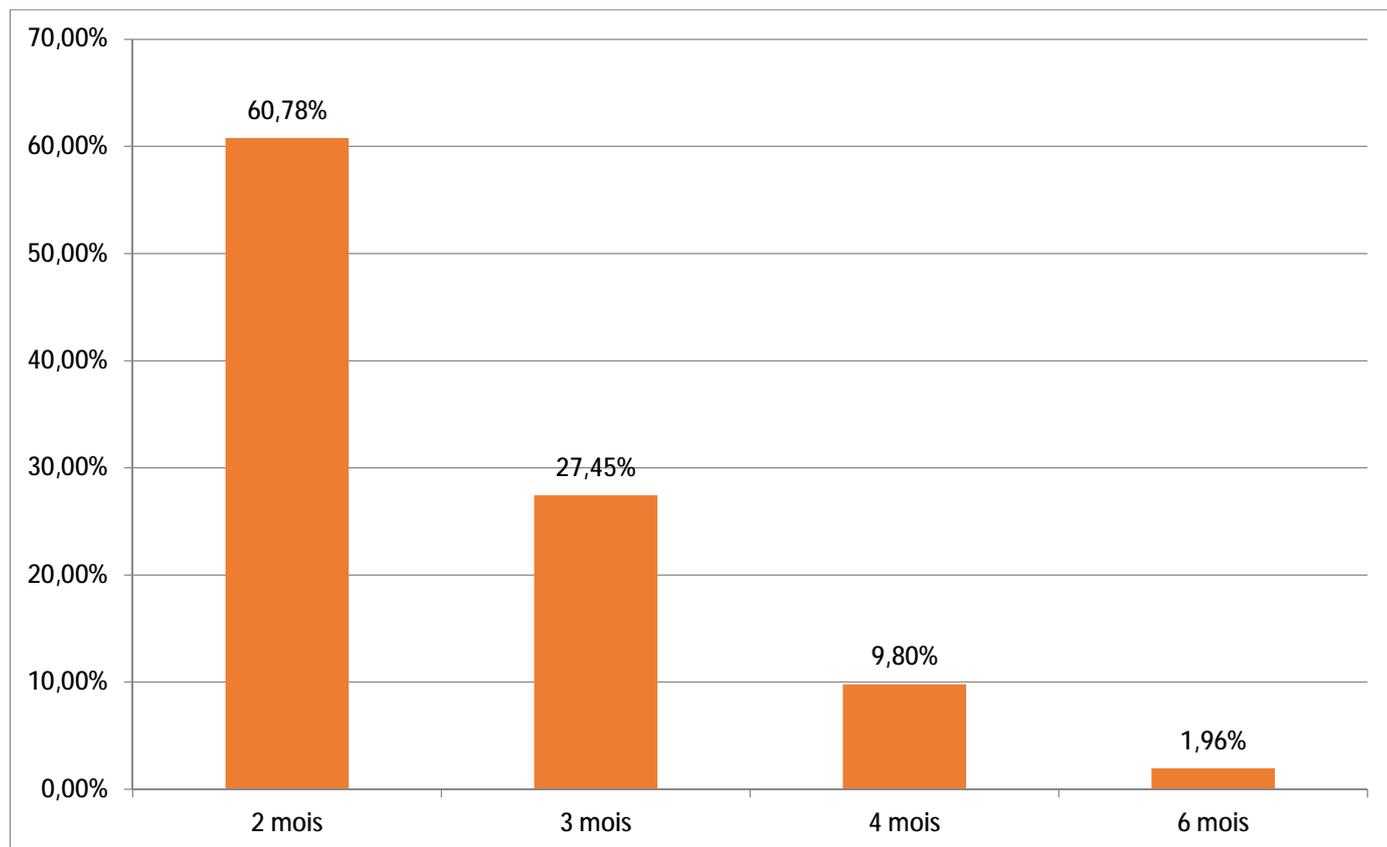


Diagramme 5. La durée d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux

2. Description clinique.

a) Localisation des lésions.

Nos observations cliniques, montrent que la localisation d'acné la plus fréquente est le visage (98,04%), suivis respectivement d'une atteinte du dos (41,18%) puis une atteinte de décolleté (17,65%) (Diagramme 6).

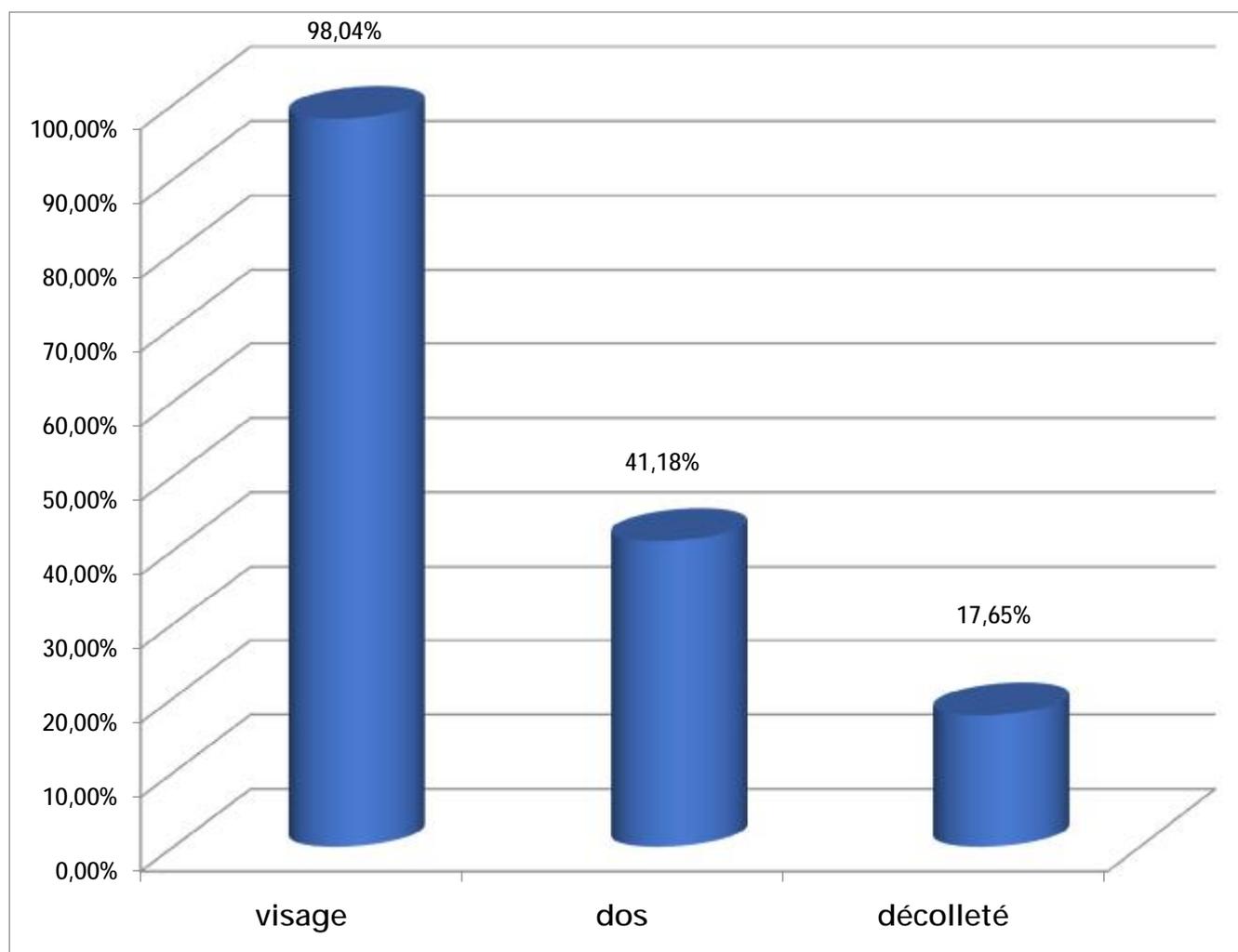


Diagramme 6. Localisation des lésions cutanées.



Figure 20. Acné rétentionnelles avec des comédons fermés et ouverts..



Figure 21. Acné inflammatoire avec des papules et des pustules.

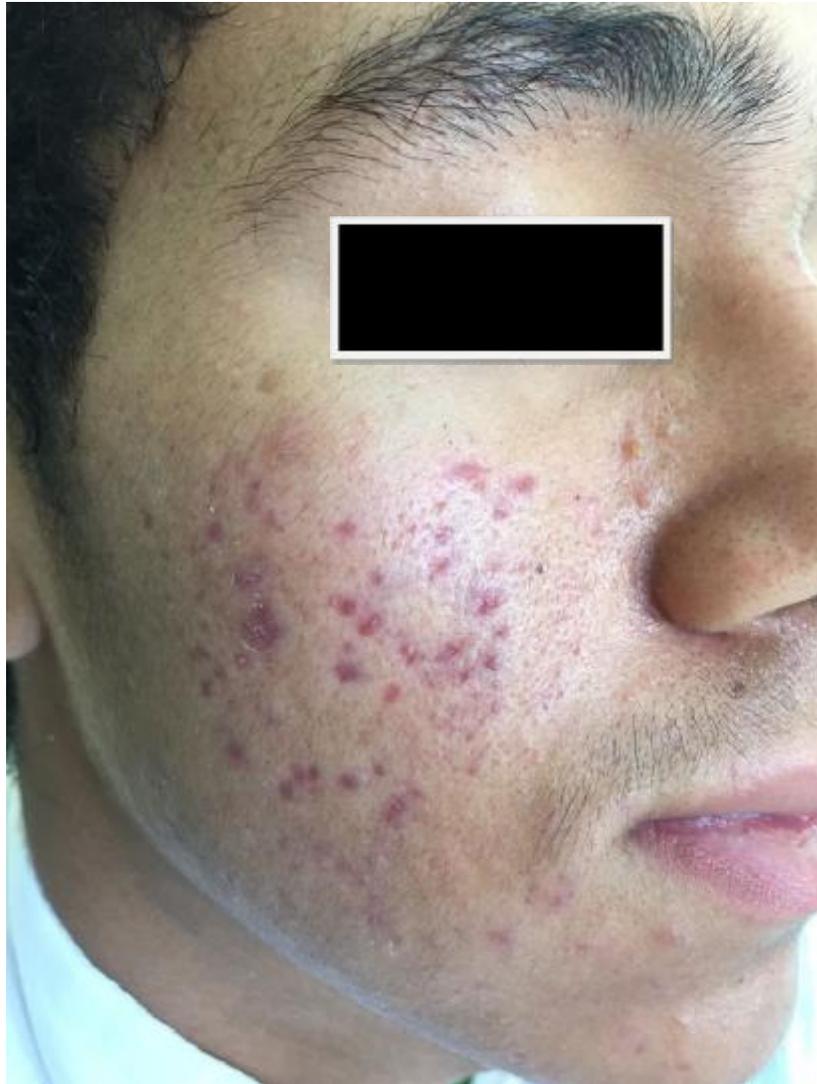


Figure 22. Taches érythémateuses.

b) Type de lésions cutanées.

D'après le diagramme 7, les lésions les plus fréquentes sont, la séborrhée (84,31%) et les lésions rétentionnelles (78,43%), suivis respectivement des lésions inflammatoires superficielles (52,94%), des lésions secondaires (11,76%) et des lésions inflammatoires profondes (3,92%).

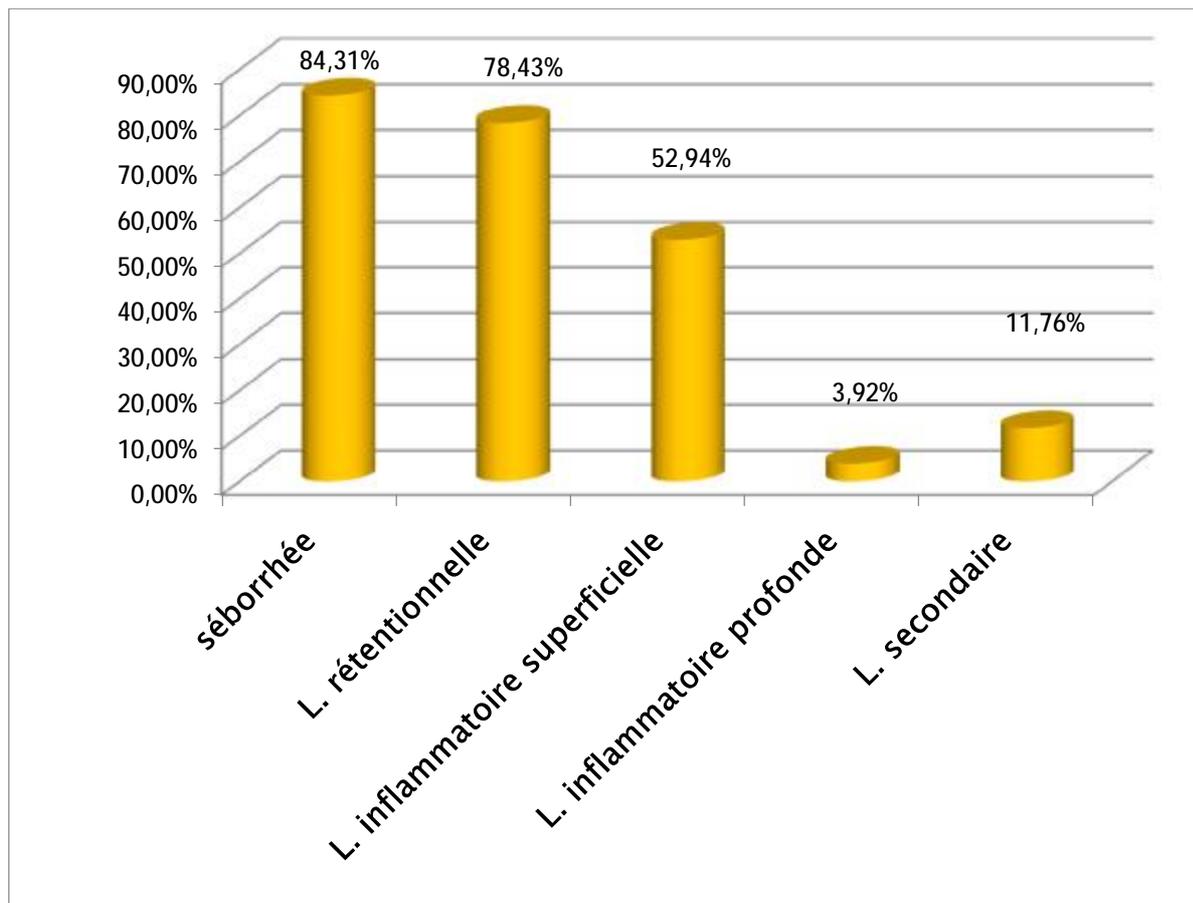


Diagramme 7: Pourcentage des patients en fonction des types de lésions cutanées.

c) Les formes cliniques.

D'après le diagramme 8, La forme clinique la plus retrouvée dans notre population, était une acné inaugurale avec un pourcentage de 54,90%, suivi successivement une poussé d'acné 29,41% et une éruption acnéiforme 15,69% (c'est l'apparition des papules et pustules sans comédons et microkystes).

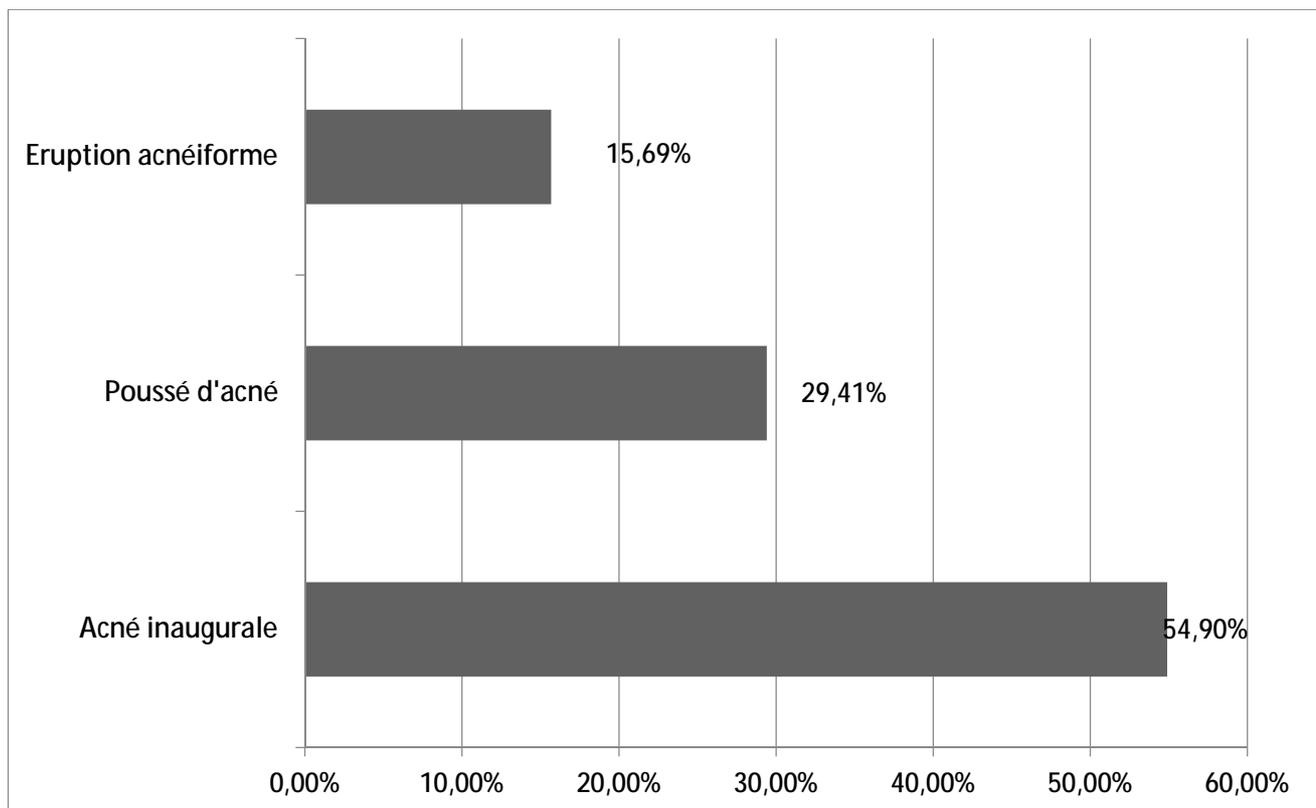


Diagramme 8: Pourcentage des différentes formes cliniques des populations étudiées.

d) Evaluation de la sévérité de l'acné en fonction de l'échelle GEA.

Dans notre population étudiée, environ la moitié des patients présentaient une acné légère avec 46% (stade 2 de GEA) et 34% (stade 1 de GEA) et 16% une acné moyenne (stade 3 de GEA) (Diagramme 9).

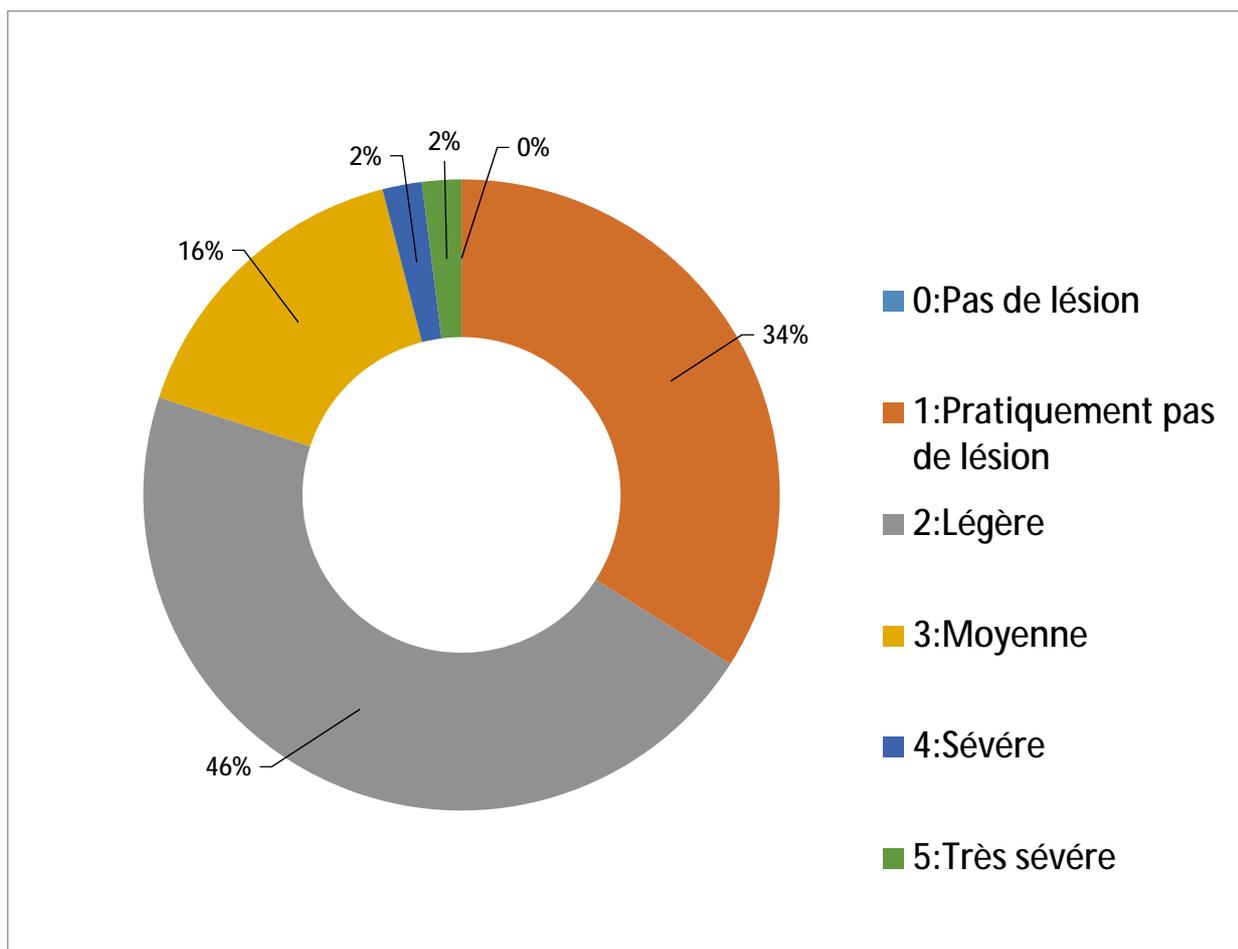


Diagramme 9. Evaluation de la sévérité de l'acné.

3. Données thérapeutiques :

Un traitement local a été prescrit chez 47,06% des patients. Par contre, seuls 19,61% des patients de notre population ont été mis sous traitement local (les rétinoïdes topiques : adapalène) et général (les cyclines : doxycycline 200mg/j). La rémission spontanée a été observée chez 33,33% des patients de notre population étudiée (Diagramme 10).

L'évolution était favorable soit spontanément soit après 3 mois de traitement d'acné. Aucune récurrence n'était constatée après des contrôles au délai de 3 mois après arrêt des antibiotiques (Figure 23).

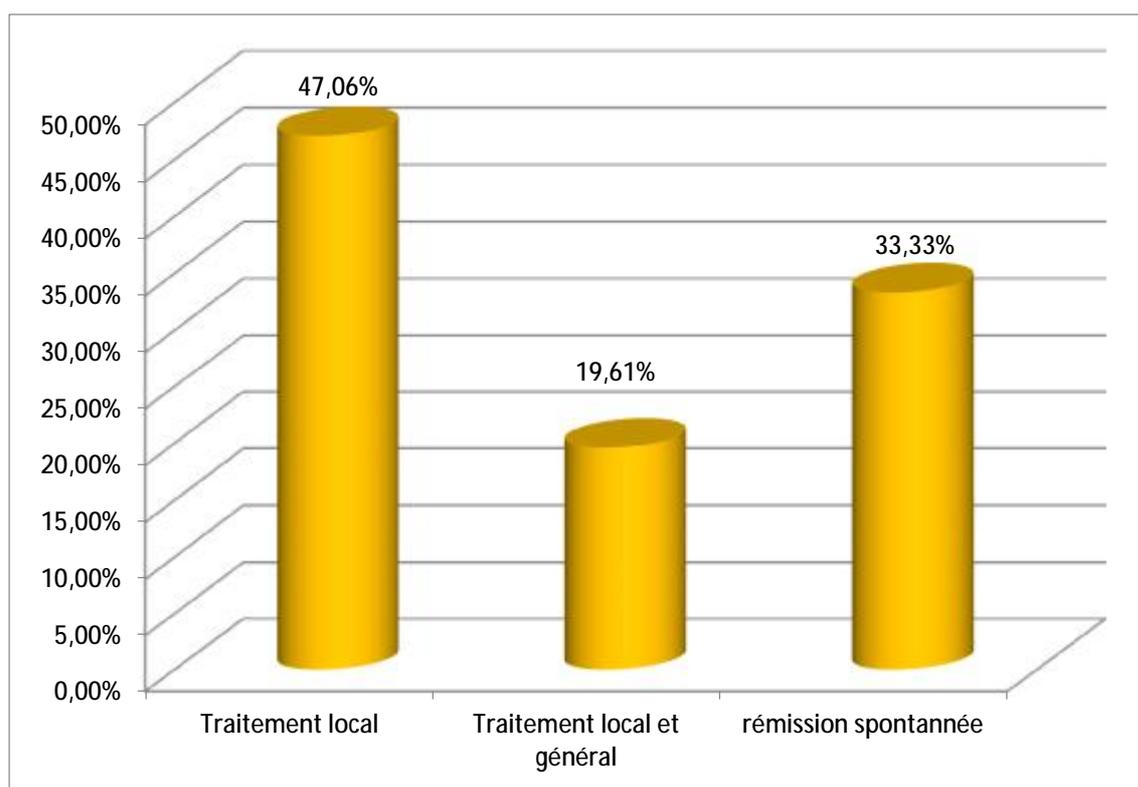


Diagramme 10. Différents types de traitements des populations étudiées.



Figure 23. Bonne évolution d'une acné inflammatoire.

DISCUSSION

A. Epidémiologie.

a. Fréquence.

Très peu d'études, pour ne pas dire aucune, ont analysé l'acné induite aux antituberculeux au Maroc et dans les pays maghrébins. Selon notre enquête réalisée auprès de 224 patients, 22,7% des patients (n=51) ont développés une acné au cours de leur traitement par les antituberculeux.

Ce pourcentage d'acné induite est plus élevé que celui retrouvé dans une étude réalisée en 1995 par Sharma et al [44] (Tableau 5). Selon ces auteurs, une prévalence de 1.42% d'acné induite aux antituberculeux a été mis en évidence chez 774 patients étudiés. Une prévalence du même ordre (2%) a été aussi décrite par Zemed et al dans une étude réalisée en 2014[45] (Tableau 5). Nos résultats montrent aussi des prévalences plus élevées que celles réalisées pour la plupart des études sur l'acné induite à l'isoniazide seul [46,47]. Toutefois, des prévalences plus élevées, ont été décrites dans trois études ; deux sur l'acné induite à l'isoniazide seul et une étude sur d'acné induite à la rifampicine. Les valeurs décrites sont respectivement de 38.6% [48], de 71.42% [49] et de 33.33% [50]. (Tableau5).

Tableau 5. Comparaison entre les prévalences dans les grandes séries

Auteur et année de publication	Pays et la référence bibliographique	Nombre total de cas	La prévalence
EUGENE S.BERESTON 1953	Etat unis-Atlantic city [47]	2600	1,5%
Aquinas M et al 1972	Zambia [50]	24	33,33%
Cohen et al 1974	Etat unies-New orlean [49]	7	71,42%
Lobo A 1992	India [48]	56	38,6%
Sharma RP 1995	India [44]	774	1,42%
Raksha MP 1997	India [46]	200	0,53%
N.Zemed 2014	Maroc-Rabat [45]	100	2%
Notre série	Maroc-Meknès	224	22,7%

b. Age.

L'âge moyen de survenue de l'acné induite aux antituberculeux dans notre étude était de 28 ans, avec des extrêmes allant de 15 à 56 ans. Ces résultats sont comparables aux résultats décrits par la littérature [44, 45, 48 et 49] (Tableau 6).

Tableau 6. Comparaison de moyenne d'âge dans les grandes séries.

Auteur et année de publication	Pays et la référence bibliographique	Nombre total de cas	Moyenne ou l'intervalle d'âge
Cohen et al 1974	Etat unies-New orlean [49]	7	40ans-70ans
Lobo A 1992	India [48]	56	18ans-55ans
Sharma RP 1995	India [44]	774	32,3ans (14ans-68ans)
N.Zemed 2014	Maroc-Rabat [45]	100	49.5ans
Notre série	Maroc-Meknès	51	28 ans (15ans-56ans)

c. Sexe.

Dans notre étude, une nette prédominance masculine (66.67%) a été observée avec une sex-ratio H/F égal à 2. Le caractère militaire de notre établissement hospitalier pourrait expliquer en grande partie cette prédominance masculine, bien que les rangs de notre armée se soient ouverts aux personnels féminins et que cet établissement soit accessible aux familles des militaires (épouses et enfants) mais aussi à des patients civils.

Cette prédominance masculine a été également observée par plusieurs auteurs [44, 45, 46, 48 et 50]. La seule étude qui montre une prédominance féminine est rapportée par Sharma et al [44]. Selon ces auteurs, une légère prédominance féminine a été remarquée (H/F=5/6) (Tableau 7)

Tableau 7. Comparaison entre les sex-ratios des grandes séries

Auteur et année de publication	Pays et la référence bibliographique	Nombre total de cas	Sex-ratio (H/F)
Aquinas M et al 1972	Zambia [50]	24	0,33
Lobo A 1992	India [48]	56	1,75
Sharma RP 1995	India [44]	774	0,83
Raksha MP 1997	India [46]	200	1,27
N.Zemed 2014	Maroc-Rabat [45]	100	1,08
Notre série	Maroc-Meknès	51	2

d. Antécédents d'acné :

Notre étude, montrent que presque la moitié des patients (47,06%) avaient des antécédents d'acné. Cette prévalence reste toutefois plus élevée, que celle de la prévalence observée selon une enquête réalisée par Eugene et Bereston [47]. Ces auteurs trouvaient des antécédents personnels d'acné chez 9% des patients [47].

e. La durée d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux.

La répartition des patients en fonction des durées (en mois) entre l'apparition des lésions cutanées et le début de traitement, montre que la durée de 2 mois (60,78%) est la plus fréquent. les données bibliographiques, montre des données variables allant d'un jour à 90 jours [44, 45, 46, 47, 48, 49 et 50], mais ils restent en moyenne comparable aux résultats de notre étude (Tableau 8.).

Ces résultats ne permettent pas d'engager la responsabilité d'un antibacillaire particulier dans la survenue de l'acné puisque durant cette période de 2 mois il y a une prise de 4 antibacillaires à la fois.

Tableau 8. Comparaison entre Les durées d'apparition des lésions cutanées par rapport au début de traitement antituberculeux :

Auteur et année de publication	Pays et la référence bibliographique	Nombre total de cas	Durées d'apparition des lésions
EUGENE S.BERESTON 1953	Etat unis-Atlantic city [47]	2600	4sem-6sem
Aquinas M et al 1972	Zambia [50]	24	5sem-10sem
Cohen et al 1974	Etat unies-New orlean [49]	7	1sem
Lobo A 1992	India [48]	56	1jr-11mois
Sharma RP 1995	India [44]	774	3jr-90jr
Raksha MP 1997	India [46]	200	1jr-45jr
N.Zemed 2014	Maroc-Rabat [45]	100	1.8 mois
Notre série	Maroc-Meknès	51	2 mois

f. L'atteinte tuberculeuse.

Dans notre étude, la tuberculose pulmonaire était la plus fréquente. Elle représente 60,78% des patients, suivis respectivement d'une atteinte de la tuberculose ganglionnaire (33,33%), la tuberculose pleurale (5,88%) et la tuberculose pelvienne (1,96%). L'absence des données de la littérature, ne nous a pas permis de comparer les atteintes tuberculeuses. Toutefois, cette prédominance de l'atteinte pulmonaire semble beaucoup plus un reflet de l'épidémiologie de la tuberculose dans notre pays et répond ainsi à un biais puisque l'atteinte pulmonaire reste de loin la forme la plus fréquente dans les localisations tuberculeuses.

B. Description clinique.

a) Localisation des lésions.

Nos observations cliniques, montrent que la localisation d'acné la plus fréquente est le visage (98,04%), suivis respectivement d'une atteinte du dos (41,18%) puis une atteinte de décolleté (17,65%). L'absence des données bibliographiques nous ne a pas permis de comparer nos données sur les localisations des lésions.

Pour les 51 patients que nous avons examinés, notre étude ne montre aucune corrélation entre l'âge et la localisation des lésions.

b) Type de lésions cutanées.

Dans notre étude, les lésions les plus fréquentes sont, la séborrhée (84,31%) et les lésions rétentionnelles (78,43%), suivis respectivement des lésions inflammatoires superficielles (52,94%), des lésions secondaires (11,76%) et des lésions inflammatoires profondes (3,92%). Selon une étude réalisée par Eugene et Bereston [47], les lésions rétentionnelles et inflammatoires superficielles se présentent chez 1,5% des patients

sous antituberculeux. Selon Raksha et Marfatia [46] et Aquinas et al [50] les lésions rencontrées sont des éruptions acnéiformes maculo-papuleuses.

c) Les formes cliniques.

La forme clinique la plus retrouvée dans notre population, était une acné inaugurale avec un pourcentage de 54,90%, suivi par une poussé d'acné 29,41% puis par une éruption acnéiforme 15,69%. Ces résultats sont complètement différentes des données de l'étude d'Eugene et Bereston [47]. Ces auteurs ont rapportés des prévalences de 1,5% d'acné inaugurale et 9% de poussé d'acné .

Notre étude, ne montre aucune corrélation entre les formes cliniques et l'âge puisque tous les âges développent les trois formes cliniques.

d) Evaluation de la sévérité de l'acné en fonction de l'échelle GEA.

Dans notre population étudiée, environ la moitié des patients présentaient une acné légère avec 46% (stade 2 de GEA) et 34% (stade 1 de GEA) et 16% une acné moyenne (stade 3 de GEA). Dans la littérature, il y'a peu d'études qui ont classé l'acné selon leur stade. L'étude d'Aquinas et al [50] montre que l'acné de stade 4 de GEA était la plus fréquente (4 cas) suivies d'acné de stade 3 de GEA (3 cas) alors que seulement 1 cas d'acné étaient de stade 2 de GEA.

Nos résultats sont comparables à une étude épidémiologique, qui a été menée au CHU de Fès en 2017. Cette étude, montre qu'environ la plupart des patients présentaient une acné modérée voir une acné légère. En général au Maroc, l'acné légère et modéré sont les plus fréquentes.

C. Données thérapeutiques.

Dans notre étude, un traitement local était prescrit chez 47,06% des patients, 19,61% des patients de notre population ont été mis sous traitement local et général, et 33,33% des patients ont eu une rémission spontanée. Aucune étude n'a mentionné la prise en charge d'acné induite aux antituberculeux, sauf la notion de disparition spontanée après 4 à 12 semaines en moyenne de l'arrêt de traitement antibacillaire [44, 47, 50].

L'évolution dans notre série était favorable soit spontanément soit sous 3 mois de traitement d'acné. Aucune récurrence n'était constatée après contrôle au délai de 3 mois après arrêt des antibacillaires.

Cette évolution suggère que l'acné développée sous antibacillaires serait une acné induite par cette classe thérapeutique et ne constitue pas une maladie acnéique authentique laquelle serait déclenchée par les antituberculeux et évoluerait indépendamment de ces derniers et persisterait même après l'arrêt du médicament déclenchant.

VI. Limites et perspective :

En perspectives, les implications pratiques de nos résultats doivent toutefois être nuancées par le faible effectif de notre échantillon qui ne nous a pas permis d'effectuer une analyse multivariée. Nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés par de larges études à venir. Ceci pourrait se faire avec un échantillon plus important.

VII. CONCLUSION :

La mise au point sur l'acné aux antituberculeux et l'étude du profil épidémioclinique et évolutif des patients ainsi que leur prise en charge au sein du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, à travers cette étude prospective de 224 cas colligés sur une période de 3 ans, de janvier 2014 à décembre 2016, nous a permis de conclure que :

- La prévalence est de 22.7%.
- La plupart de nos patients étaient des jeunes adultes; dont 54,90 % sont âgés de 15 à 25 ans. Avec une nette prédominance masculine représentée par 66.67% des cas.
- La moitié des patients (47,06%) avaient des antécédents d'acné.
- La répartition des patients en fonction des durées (en mois) entre l'apparition des lésions cutanées et le début de traitement, montre que la durée de 2 mois est la plus fréquente.
- la localisation d'acné la plus fréquente est le visage (98,04%).
- La forme clinique la plus retrouvée dans notre population, était une acné inaugurale avec un pourcentage de 54,90%.
- La moitié des patients présentaient une acné légère avec 46% (stade 2 de GEA).
- Un traitement local était prescrit chez 47,06% des patients, 19,61% des patients de notre population ont été mis sous traitement local et général, et 33,33% des patients ont une rémission spontanée.
- L'évolution était favorable soit spontanément soit sous traitement. Aucune récurrence n'était constatée après contrôle à 3 mois.

Les effets secondaires cutanés des antituberculeux sont fréquents, d'où l'intérêt d'un accompagnement du patient durant le suivi par son médecin traitant et par le dermatologue afin d'aider la PEC.

Nos résultats nous permettent de suggérer que :

- l'acné aux antituberculeux n'est pas si rare mais elle passerait inaperçue vu sa forme légère et son évolution bénigne spontanément favorable.
- la population jeune et masculine est la plus exposée d'autant plus si elle présente des antécédents d'acné d'où l'intérêt de la surveiller de près surtout les 3 premiers mois.
- la survenue précoce de l'acné durant les 3 premiers mois ; période de prise d'une quadrithérapie ; ne permet pas d'incriminer telle classe des antituberculeux ou telle.
- la forme clinique, la localisation, la sévérité et l'évolution permettent de conclure que l'acné aux antituberculeux serait une acné induite et non une éruption acnéiforme.

RESUMES

RESUME

Titre : Acné aux antituberculeux : à propos de 51 cas.

Mots clés : Tuberculose- antibacillaire- acné

Auteur : MOUHSINE LHAYANI FATIMA EZZAHRAE

Introduction : La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, mais curable, toujours endémique dans notre pays. Son traitement repose sur la combinaison de plusieurs molécules pendant au moins 6 mois. Ces antituberculeux ne sont pas dénués d'effets secondaires, notamment cutanés, responsables dans certains cas d'une mauvaise observance thérapeutique avec risque d'émergence de souches résistantes.

L'objectif : Réaliser une étude prospective sur une longue durée afin de décrire les particularités de l'acné aux antituberculeux et d'étudier le profil épidémiologique et évolutif des patients ainsi que leur prise en charge.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée sur une période de 3 ans (1^{er} janvier 2014 jusqu'au 31 décembre 2016) au sein du service de dermatologie et de pneumo-phthisiologie de l'Hôpital Militaire Molay Ismail de Meknès.

Résultats : 224 patients tuberculeux sont colligés. 51 patients, soit 22,7% des cas, ont développé des lésions acnéiformes après traitement antituberculeux. Leur moyenne d'âge était de 28 ans, le sexe ratio H/F était de 2. La durée moyenne d'apparition des lésions par rapport au début du traitement était de 71 jours. La forme clinique principale était une acné inaugurale (54,90%) plutôt qu'une poussée acné (29,41) ou une éruption acnéiforme (15,69%). L'évolution était favorable soit

spontanément soit sous traitement. Aucune récurrence n'était constatée après contrôle à 3 mois.

Conclusion : Notre étude suggère qu'il s'agirait d'une véritable acné induite aux antituberculeux, présentant certaines particularités par rapport à une acné classique, d'évolution bénigne avec rémission après arrêt du traitement. Cependant, vu le jeune âge de nos patients et le faible échantillonnage de notre série, ces résultats devraient être confirmés par de larges études ultérieures.

SUMMARY

Title: Acne against TB: About 51 cases.

Key words: Antibacillary-tuberculosis-acne

Author: MOUHSINE LHAYANI FATIMA EZZAHRAE

Introduction: Tuberculosis is an infectious disease, contagious, but curable, always endemic in our country. Its treatment is based on the combination of several molecules for at least 6 months. These antituberculous drugs are not cleared of side effects, especially cutaneous, responsible in some cases of poor therapeutic compliance with the risk of emergence of resistant strains.

The objective: To carry out a long-term prospective study to describe the peculiarities of acne to antituberculous drugs and to study the epidemiological-clinical and evolutionary profile of patients as well as their management.

Materials and methods: This is a prospective study that took place over a period of 3 years (January 1, 2014 to December 31, 2016) in the Department of Dermatology and Pneumo-Phtisiology of the Hospital Military Molay Ismail of Meknes.

Results: 224 tuberculosis patients are collected. 51 patients, or 22.7% of the cases, developed acneiform lesions after anti-tuberculosis treatment. The mean age was 28 years, the sex ratio m / f was 2. The average duration of onset of lesions compared to the start of treatment was 71 days. The main clinical form was an inaugural acne (54.90%) rather than an acne breakout (29.41) or an acneiform eruption (15.69%). The evolution was favorable either spontaneously or under treatment. No recurrence was found after control at 3 months.

CONCLUSION: Our study suggests that it is a true anti-tuberculosis induced acne, presenting some peculiarities compared to a classic acne, of benign evolution with remission after stop of the treatment. However, given the young age of our patients and the low sampling of our series, these results should be confirmed by large subsequent studies.

مطى

الغوان: عر لاجع لضادك السلسل: حول 51 الة

الكملل الة: سل- ضاد سل- عد

الكاتبه: فظمقز هراء محسلن لدياني

مقدمة: اللى هنن خجي, معدلك نهبروءو لا يزل متوطننا في بلادنا. يستند علاجه على الجمع بين جز يئمتعدد لمدة لاتي عن 6 أشهر. لاتخلو ضادك اللى نه من أثارها ندية وم نهها لجلدية, تكون مسؤولة في ضو لخال عن سوء الامتثال لعلاج مع خطر صدور لسلا لاله مقاومة.

الهدف: لجر اءدر لسقستبا قلية فترة طويلة من للى وصف خصائص لعدلر لاجع لضادك اللى ودر للة ولجاهة وبا ئية لسر يرويك ذ ال لظورية للمرضى بالاضافة لى تدبير علاج هم.

المو لى الطرق: هي در لسقستبا قلية لجر بة على مدى 3 سنو ك (فاتح ناير 2011 لى 31 ج نبر 2016) في مصلحة لمرضل الجلد و لمرضل لرة وطب اللى بالمستشفى لعدكري مو لاي لسمل لى بمكنل.

النتائج: تم جمع 224 حملا لللى. 51 مر يضا - ما ئىكى 22.7% من لخال لاتأظ هرو ال آفك عدية ائىكى بعلل علاج الضاد لللى. كان متوسط لعمر 28 سنة, ومؤشر الجنس ذكر ائى 2. كان متوسط مد ظهور ال آفك قار ئة مع الة علاج 71 يوما. العنر لسر يرلر ئيسى كان عد بل ئيا (54.90%) لا من الة لعدية (29.41) أو اظ فح عي ائىكى (15.69%). و قد كان لظور مستحدا: تالمقا ئيا أوتت العلاج لم تسلى أى حالة نكل بعلل فص في أشهرل ثالث.

خاتمة: شديور ستنال لى نه كان فعلاعدا لجمنا عن ضادك اللى, مم ثلا ضو لاختلاف قار ئة مع لعدا لنطى, ذو ظور حم يدمعدا بعلل نتهاء من علاج. رغم ذ انظر الصغر سن مرضاونا لعدية القليلة لسدننا, يئأكبه اذ لذننا لى بدر لسكو لساعلم يد ان لادقا.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

CAS N°: N° dossier: La date de consultation: / /

IDENTITEE:

Nom: Prénom: Age: sexe: M F

Profession :

ATCD :

Personnel : -Notion de prise médicamenteuse : NON OUI (.....)

-ATCD d'acné : NON OUI (.....)

Local : NON OUI (.....)

La date de début de TRT : / /

-Application du produit : NON OUI (cosmétique : NON OUI (.....)

Naturel : NON OUI (.....)

-Tuberculose : **Type :>T pulmonaire >T ganglionnaire

> T uro-génitale >T ostéo-articulaire >T cutanée

>Méningite tuberculose > Autres :

**Date de début : / /

**Traitement :

**Evolution : Favorable Défavorable

**Déclarée guéri : NON OUI (la date : / /)

-Tares : *HTA : *DIABETE : *ID :

Familiaux :-Acné : NON OUI (L'Age :....., TRT : NON OUI)

Local : NON OUI (TYPE :.....)

Général : NON OUI (TYPE :.....)

-Tuberculose : NON OUI la date de début : / / ,TRT :.....)

HISTOIRE DE LA MALADIE :

**Début d'acné par rapport à la prise de traitement antituberculeux :

>Date de prise antituberculeuse : / /

>Date d'apparition d'acné : / /

**Evolution : Brutale Progressive Intermittente

EXAMEN DERMATOLOGIQUE :

**Séborrhée :-Aspect luisant et gras : NON OUI

-Dilatation des pores cutanée(Nez) : NON OUI

-localisation : visage dos décolleté

**Lésions rétentionnelles :

-Comédon fermé/microkyste/points blanc : NON OUI

-Comédon ouvert/points noir : NON OUI

-Localisation : visage dos décolleté

****Lésions inflammatoires superficielles :**

-Papules : NON OUI

-Pustules : NON OUI

-Localisation : visage dos décolleté

****Lésions inflammatoires profondes :**

-Nodules : NON OUI

-Poches, sinus, fistules : NON OUI

-Localisation : visage dos décolleté

****Lésions secondaires :**

-Cicatrices pigmentées (macules) : NON OUI

*Localisation : visage dos décolleté

-Cicatrices atrophiques : NON OUI

*Localisation : visage dos décolleté

-Cicatrices hypertrophiques : NON OUI

*Localisation : visage dos décolleté

Echelle GEA :

- *0 : pas de lésion : une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présent.
- *1 : pratiquement pas de lésion : rares comédons ouverts ou fermés disperses et rares papules.
- *2 : légère : facilement identifiable ; moins de la moitié de visage est atteinte, quelque comédons ouverts ou fermés, et quelque papulo-pustules.
- *3 : moyenne : plus de la moitié de la surface du visage est atteinte ; nombreuses papulo-pustules ; nombreux comédons ouverts ou fermés.
- *4 : sévère : tout le visage est atteinte, couvert de nombreuses papulo-pustules ; comédons ouverts ou fermés et rares nodules.
- *5 : très sévère : acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.

CONCLUSION :

- Acné inaugurale :
- Eruption acnéiforme :
- Poussé d'acné connue :

CONDUITE A TENIR :

**Date de début de TRT d'acné : / /

**Traitement : -Local : NON OUI TYPE :.....

-Général : NON OUI TYPE :.....

**La durée de traitement :.....

**Evolution : favorable défavorable

La surveillance :

**1^{er} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**2^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**3^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**4^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**5^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**6^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**7^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**8^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

**9^{ème} mois : échelle GEA : 0 1 2 3 4 5

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Crickx, Béatrice. "Comprendre la peau." *Ann Dermatol Venereol* 132 (2005): 8S3
- [2] B. Dréno . Recent data on epidemiology of acne . *Annales de dermatologie* (2010) 137, supplément 2, S49-S51 .
- [3] Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009;129:2136-41.
- [4] W. Abdelmaksoud et al. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'acné en milieu scolaire. *Medicine du maghreb*, n° 124, Mars (2005), pages 53-55.
- [5] Mernissi, F., Krich, S., Meziane, M., Elfakir, S., Bouzidi, H., Amraoui, & Nejari, C. Retentissement de l'acné sur la qualité de vie (échantillon d'une population marocaine). In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 140, p. S15) (2013, April).
- [6] Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. (2006);212(2):145-9.
- [7] Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der *Paediatrica* Vol. 13, No. 4, 2002, S. 7-13 erschienen.
- [8] B. Dréno *Presse Med* 2005; 34: 537-9 © 2005, Masson, Paris
- [9] Ballanger-Desolneux F., B. Dreno. Acné. *EMC, Pédiatrie*, 4- 114-A-10, (2010).
- [10] F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno. Acné. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. *EMC* (2011) 24, 28—38.
- [11] Traupe H, von Muhlendahl KE, Bramswig J, Happle R.— Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. *Arch Dermatol*, 1988, 124, 44-417.

- [12] B. Dreno Service de dermato-oncologie, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France.
- [13] Ballanger-Desolneux F., B. Dreno. Acné. EMC, Pédiatrie, 4- 114-A-10,(2010).
- [14] White G. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification and subtypes of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1998;39 (2Pt3):S34-S37.
- [15] Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of [5] acne in female adults: results of a survey conducted in France. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:541-5.
- [16] Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. J Am Acad Dermatol 2001;45:957-60.
- [17] F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno. Acné. Journal de pédiatrie et de puériculture. EMC (2011) 24, 28—38.
- [18] B. DRENO, M. ALIREZAI, N. AUFFRET, C. BEYLOT, M. CHIVOT, F. DANIEL, M. FAURE, D. LAMBERT, F. POLI, C. MERIAL-KIENY, T. NOCERA. Ann Dermatol Venereol 2007;134:451-5
- [19] Dréno B, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:43-8.
- [20] M. CHIVOT , H. PAWIN , C. BEYLOT , O. CHOSIDOW , B. DRENO , M. FAURE , F. POLI , J. REVUZ (GROUPE EXPERTS ACNÉ) Ann Dermatol Venereol 2006;133:813-24.
- [21] B. Dreno. Acné. Encycl Méd Chir, Dermatologie, 98-820-A-10, (2002) ,11p.

- [22] Tehrani Rustom . SAPHO syndrome treated with Pamidronate. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol. 71, No. 4, July-August, (2005), pp. 273-275.
- [23] F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno. Acné. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. EMC (2011) 24, 28—38.
- [24] B .Dreno. Acné. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-820-A-10, (2002),11p.
- [25] Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-78.
- [26] Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 79-84.
- [27] Wolff JE. Potential anti-inflammatory effects of topical retinoids and retinoid analogues. *Advances in therapy* 2002; 19: 109-18.
- [28] Layton AM. Systemic therapy for acne vulgaris. *Hosp Med* 2004; 65: 80-5.
- [29] Bernier C, Dreno B. La minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 627-37.
- [30] Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé. Traitement de l'acné par voie générale: argumentaire et recommandations. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 224-34.
- [31] Orfanos CE, Zouboulis C. Oral retinoids in the treatment of seborrhea and acne. *Dermatology* 1998; 196: 140-7.
- [32] Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Szafir D, Cissoko H, Boulkroun Y, Goehrs JM. Roaccutane chez la femme en âge de procréer: étude de l'impact du renforcement des recommandations de prescription. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 797-8.
- [33] Ng CH, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 78-84.

- [34] Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C et al. and Private practice dermatologists coordinated by the Acne research and study group (Grea). Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001; 203: 135-40.
- [35] Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 148-52.
- [36] Gollnick H.P., Finlay A.Y., Shear N. Global alliance to improve outcomes in acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 2008 ; 9 (5) : 279-284).
- [37] Poulin et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of randomized controlled trial. *BJD* 2011;164,p1376-1382.
- [38] B. Dréno Clinique Dermatologique, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 01, France. *Annales de dermatologie* (2010) 137, supplément 2, S66-S68.
- [39] B. Dréno *Presse Med* 2005; 34: 540-3 © 2005, Masson, Paris.
- [40] 513 H pour la lutte contre la tuberculose au Maroc
- [41] K. Aouam, A. Chaabane, C. Loussaïef, F. Ben Romdhane, N.-A. Boughattas, M. Chakroun ; *Médecine et maladies infectieuses* 37 (2007) 253 – 261.
- [42] Équipe de recherche de pharmaco-épidémiologie et pharmaco-économie, laboratoire de pharmacologie et toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V, Rabat, Maroc. Service de pneumologie,

- hôpital Moulay Youssef, Rabat, Maroc, M. El hamdouni, S. Ahid, J. Bourkadi, J. Benamor, M. Hassar, Y. Cherrah.
- [43] M. EL FTOUH, S. MOULINE, A. BADSI, M.T. EL FASSY FIIHRY. Médecine du Maghreb 1998 n°67.
- [44] Sharma R P, Kothari A K, Sharma N K. Acneform eruptions and antitubercular drugs. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1995;61:26-7.
- [45] N. Zemed , A. Rhanim , J.E. Bourkadi , K. Marc , M. Soualhi ,R. Zahraoui , J. Benamor .Service de pneumologie, hôpital Moulay Youssef, Rabat, Maroc. 19 e Congrès de pneumologie de langue française — Lille, 30 janvier—1 er février 2015.
- [46] Raksha M P, Marfatia Y S. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74:80.
- [47] EUGENE S. BERESTON, M.D., D.Sc. (Med.).From the Veterans Administration Hospital,Baltimore, Maryland.Presented at the Twentieth Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Inc.,Atlantic City, N. J., June 7, 1959.
- [48]Lobo A, Mathai R, Jacob M. Pathogenesis of drug induced acneform eruptions. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1992;58:159-63.
- [49] Louis Kenneth Cohen, MD; William George, PhD; Robert Smith, PhD, New Orleans Accepted for publication Oct 23, 1973.From the Section of Dermatology, departments of medicine (Dr. Cohen) and pharmacology (Drs. George and Smith), Tulane University School of Medicine, New Orleans.Reprint requests to 3101 37th St, Metairie, LA 70001 (Dr. Cohen).
- [50] Aquinas, M., et al., British Medical Journal, 1972,1, 765. University Teaching Hospital,Lusaka, Zambia. BRITISH MEDICAL JOURNAL 17 AUGUST 1974.