

Facteurs influençant la survenue des cicatrices d'acné :

Profil épidémiologique et clinique

À propos de 120 cas.

Mémoire présenté par :

Docteur Oukarfi Sara

Née le 28 Mai 1989 à Meknès, Maroc.

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE
Option: Dermatologie**

Sous la direction de : Pr Mernissi Fatima Zahra.

Session Juillet 2020

Pr. MERNISSI Fz
Chef de service de Dermatologie
CHU Hassan II Fès
Fax: 05 35 91 42 23

PLAN

Liste des abréviations	5
I. Introduction	7
II. Objectifs de l'étude	9
III. Acné et cicatrices d'acné	10
A. Rappel embryologique, anatomique et physiologique du follicule pilosébacé (FPS)	10
1. Rappel embryologique	10
2. Rappel anatomique	11
3. Physiologie de la glande sébacée	12
2.1. Structure de la glande sébacée.....	12
2.2. Les récepteurs de la glande sébacée	14
2.3. La régulation de la sécrétion de la glande sébacée	15
B. Physiopathologie de l'acné et cicatrices d'acné	18
1. Physiopathologie de l'acné	18
1.1. Hyper séborrhée	18
1.2. Hyper kératinisation	18
1.3. Colonisation bactérienne C.acnes	19
1.4. Inflammation	20
2. Physiologie des cicatrices d'acné	22
3. Physiopathologie des cicatrices d'acné	29
3.1. Rôle des facteurs externes	29
3.2. Rôle de l'inflammation d'acné	30
3.3. Les types de cicatrices d'acné	31
4. Classification clinique	39
5. Classifications et scores :.....	47
IV. Matériels et méthodes	53
A. Type de l'étude	53
B. Durée de l'étude	53
C. Lieu de l'étude	53

D. Population étudiée	53
E. Critères d'inclusion	53
F. Critères d'exclusion	53
G. Les facteurs recherchés	54
H. Recueil des données	56
V. Résultats	57
A. Étude descriptive	57
1. Caractéristiques épidémiologiques des patients	57
1-1. Le nombre	57
1-2. L'âge	57
1-3. Le sexe	57
1-4. Répartition selon les variables sociales	58
1-5. Antécédents familiaux des cicatrices d'acné	60
1-6. Âge de début des cicatrices d'acné.....	61
1-7. Histoire d'acné des patients	62
1-8. Habitudes des patients	63
a. Tabagisme	63
b. L'application de traitement traditionnel	64
c. Utilisation de cosmétiques	65
d. L'utilisation de la photo protection chimique	66
2. Caractéristiques cliniques	67
2-1. Phototype	67
2-2. Type de cicatrices d'acné	67
2-3. Localisation des lésions	68
2-4. Évaluation de la sévérité des cicatrice d'acné.....	69
2-5. La sévérité de l'acné	70
B. Étude analytique	71
VI. DISCUSSION	73

VII.Conclusion	82
Résumé	84
ANNEXE.....	88
BIBLIOGRAPHIE	92

Liste des abréviations

FPS	: Follicule pilo-sébacé
C.acnes	: Cutibacterium acnes
DHT	: Dihydrotestostérone
SHBG	: Sex Hormone Binding Globuline
PPAR	: peroxisome proliferator activated receptors
CRH	: corticotropin-releasing hormone
IGF-1	: insuline growth factor 1
Alpha- MSH	: α -melanocyte-stimulating hormone
DHEA	: déhydroépiandrosterone
UVB	: ultraviolets B
UVA	: ultraviolets A
mTOR	: mechanistic target of rapamycin
FOXP1	: Forkhead Box P1
HLA	: Human Leukocyte Antigen
CYP1A1	: cytochrome P-450 1A1
MUC1	: Mucin-1
IL	: interleukine
TLR	: Toll-like récepteur
hBD-2	: β -défensine-2 humaine
TNF- α	: Facteur de necrose tumoral alpha
MMP	: métalloprotéinases matricielles

ROS	: espèces réactives de l'oxygène
PAR	: récepteurs activés par la protéase
CAMP	: facteurs Christie–Atkins Munch–Petersen
EPS	: substance polymère extracellulaire
Th	: T helper
PNN	: Polynucléaire neutrophile.
TGF β	: facteur de croissance bêta
CMH II	: complexe majeur d'histocompatibilité II
NO	: Monoxyde d'azote
MMP	: Métalloprotéinase.
GEA	: score Global Acne Evaluation

I. Introduction :

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilosébacé évoluant par poussées. Elle apparaît souvent à la puberté et peut se prolonger à l'âge adulte. [1]

Trois facteurs jouent un rôle essentiel dans l'apparition de l'acné : l'hyperséborrhée, la kératinisation anormale de l'épithélium folliculaire et la réaction inflammatoire locale liée à la présence d'une bactérie appelé le *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), le tout aboutissant cliniquement à des lésions non inflammatoires (comédons ouverts ou fermés), des lésions inflammatoires (papules, pustules, nodules) et puis divers degrés de cicatrices séquellaires. [2]

Les lésions cutanées d'acné déclenchent une cascade d'événements de cicatrisation par la stimulation du processus inflammatoire infra infundibulaire, la rupture folliculaire et la formation d'abcès périfolliculaire aboutissant à des cicatrices pouvant être atrophiques le plus souvent, hypertrophiques, chéloïdes ou hyper pigmentaires. [3]

Les cicatrices d'acné sont pléomorphes et difficiles à dénombrer, et le consensus concernant la nomenclature et la classification des cicatrices d'acné reste un sujet débattu [4].

Bien que les facteurs influençant la survenue et la gravité des cicatrices d'acné dans la population ne soient pas bien documentés, la littérature disponible estime que les cicatrices d'acné se produisent dans une certaine mesure dans 95% des cas [5].

Les cicatrices post acné peuvent être un vrai challenge thérapeutique pour le praticien, et plus les cicatrices sont affichantes, plus l'impact psychologique est important pour le patient [5].

Afin de limiter la rançon cicatricielle chez nos patients acnéiques, la prévention primaire est primordiale, de ce fait notre but était d'étudier les facteurs influençant la survenue des cicatrices d'acné.

II. Objectifs de l'étude :

- Étayer les données épidémiologiques et physiopathologiques de l'acné et des cicatrices d'acné.
- Étudier les différents types de cicatrices d'acné.
- Identifier les différents facteurs influençant la survenue des cicatrices d'acné.
- Évaluer les corrélations entre les facteurs étudiés et la survenue des cicatrices d'acné.

III. Acné et cicatrices d'acné :

A. Rappel embryologique, anatomique et physiologique du follicule pilosébacé (FPS) :

1. Rappel embryologique :

La glande sébacée est issue de l'ébauche pileaire qui, elle-même est issue de la couche germinative de l'épiderme qui apparait vers la 9ème semaine embryonnaire, trois renflements apparaissent sur la face post de l'ébauche pileaire vers la 12ème semaine.

L'excroissance inférieure (ébauche du bulge) sert d'attache aux muscles arrecteurs, le renflement moyen correspond à l'ébauche sébacée et l'appendice supérieur est à l'origine des glandes apocrines.

L'ébauche sébacée se développe rapidement dans l'angle obtus formé par l'épiderme et le futur follicule pileux. Ainsi la sécrétion sébacée débute entre 13ème et 16ème semaine. [6] (Figure 1)

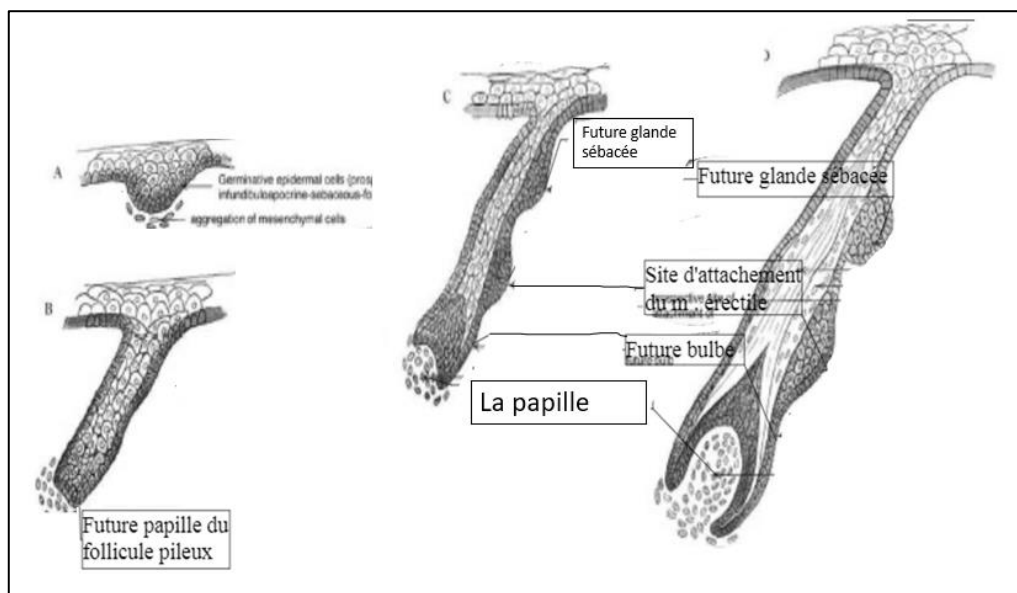


Figure 1 : Développement du follicule pilo-sébacé au cours de la vie embryonnaire

[6]

2. Rappel anatomique : [7]

La peau est l'enveloppe du corps ; elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme.

Parmi les annexes de la peau on distingue les glandes sébacées qui sont en général annexées aux poils constituant ce qu'on appelle : le follicule pilo- sébacé (FPS). Ce dernier est l'acteur principal dans la pathologie de l'acné.

Les FPS comportent : le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée. Par définition : **(figure 2)**

- L'isthme d'un follicule pileux est la zone où s'abouchent la ou les glandes sébacées.
- Le buldge , zone particulièrement importante où sont situées les cellules souches du poil, est un renflement situé juste sous l'insertion du muscle arrecteur.
- La région sus-isthmique comprend la tige pileaire 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.

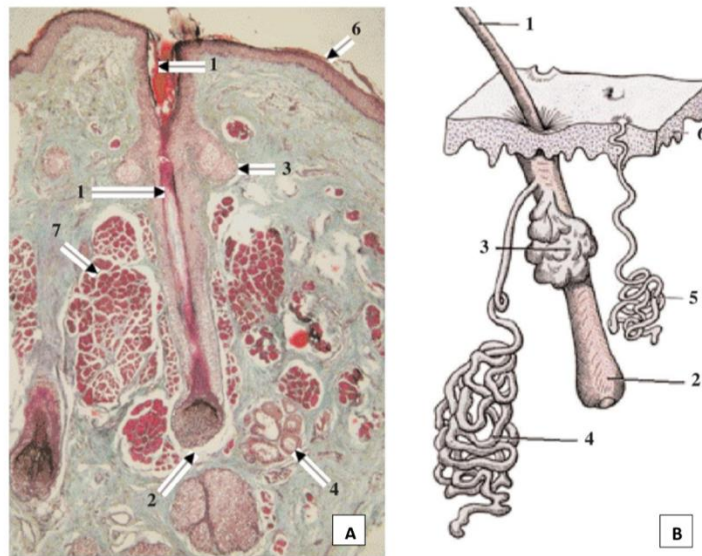


Figure 1. Les annexes épidermiques

A = Follicule pilo-sébacé et glandes apocrines, au niveau d'une paupière

B = Schéma ,1 = tige du poil, 2 = follicule pileux, 3 = glande sébacée, 4 = glandes sudoripares apocrines, 5 = glandes sudoripares eccrines (indépendant du follicule pilo-sébacé), 6 = épiderme, 7 = muscle strié

Figure 2 : structure anatomique du follicule pilo-sébacé [7]

3. Physiologie de la glande sébacée:

2.1. Structure de la glande sébacée

La glande sébacée (figure 3) est en général annexée aux poils, sa 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. Son produit de sécrétion, le sébum, est lipidique. Il est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé. [8]

- La portion sécrétrice : contient des cellules sébacées, dénommées sébocytes, qui subissent une différenciation de la périphérie de la glande vers son centre:
 - Les cellules basales au contact du tissu conjonctif forment, une assise de cellules cubiques,

- Les cellules quittent la couche basale, en se chargeant de graisse, augmentent progressivement de volume, deviennent polyédriques,
 - Le noyau dégénère petit à petit avant de disparaître, finalement, la cellule éclate et son contenu, ainsi que les débris cellulaires, sont rejetés par l'intermédiaire du canal excréteur dans le conduit pilo-sébacé. Il s'agit d'une sécrétion holocrine.
- La portion excrétrice : est bordée par un épithélium malpighien qui se poursuit à sa partie inférieure avec la gaine épithéliale du poil, à sa partie supérieure avec l'épiderme. Les mitoses y sont fréquentes et assurent le renouvellement des cellules glandulaires éliminées.

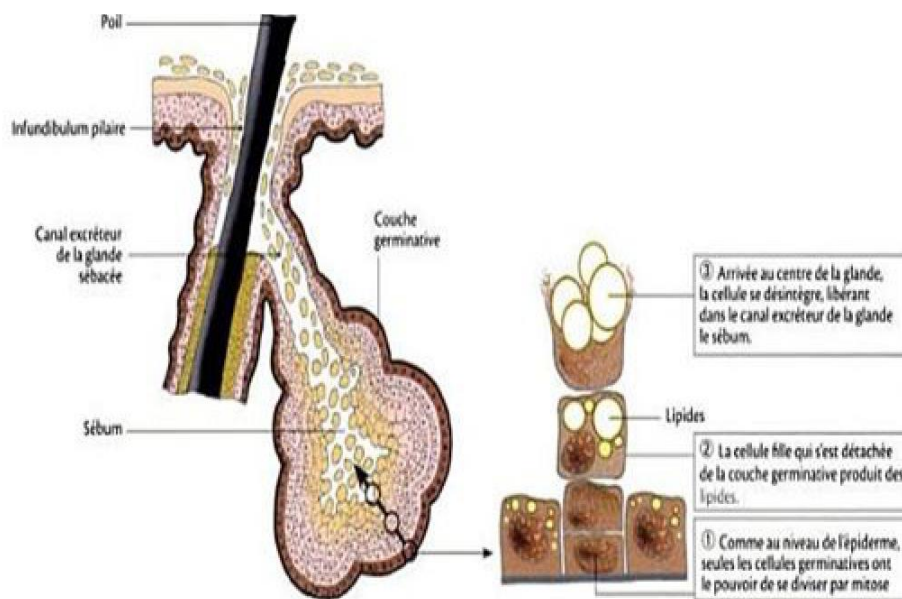


Figure 3 : structure anatomique de la glande sébacée [8]

2.2. Les récepteurs de la glande sébacée :[9]

Elle joue un rôle majeur dans le développement de l'acné du fait de l'hyperséborrhée. Cette hyperséborrhée est induite par la stimulation des récepteurs à la dihydrotestostérone (DHT) mais, depuis quelques années, d'autres récepteurs à la surface de la glande sébacée susceptibles d'induire une hyperséborrhée ont été identifiés. On a notamment identifié des :

- ✓ Récepteurs aux neuromédiateurs (comme la substance P) : libérée sous l'effet du stress Des peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) dont il existe trois sous-types : alpha, bêta et gamma ; le type gamma étant prédominant au niveau des glandes sébacées,
- ✓ Des récepteurs à la corticotropin-releasing hormone (CRH),
- ✓ Des récepteurs à l'insuline growth factor 1 (IGF-1),
- ✓ Des récepteurs à l' α -melanocyte-stimulating hormone (alpha-MSH)
- ✓ Des récepteurs à l'histamine .

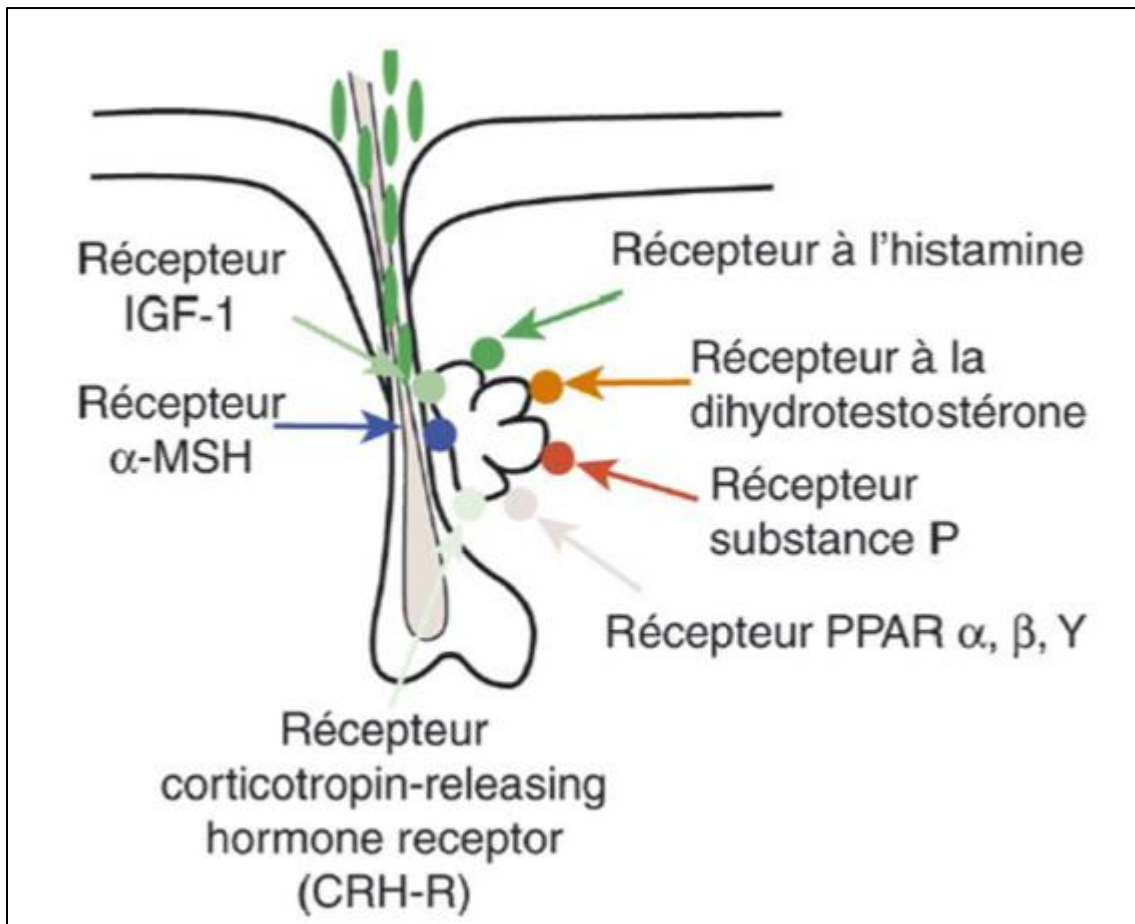


Figure 4 : Les différents récepteurs activant la production de sébum de la glande sébacée. [9]

2.3. La régulation de la sécrétion de la glande sébacée :

L'activité de la GS, et plus globalement des FPS, est sous contrôle des facteurs endogènes (les hormones sexuelles) et exogènes (facteurs environnementaux) (figure 5). [10]

Facteurs hormonaux : Les hormones dominantes sont les androgènes d'origine testiculaire, ovarienne ou surrénalienne : testostérone (T), Delta4 androstènedione ($\Delta 4A$), déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA).

Dans le sang, la T se lie à la Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) et à l'albumine et seule la T dans sa forme libre (≈ 1 p. 100) pénètre dans le sébocyte. Là, une enzyme, la 5 α -réductase, transforme la T libre en sa forme active, la

dihydrotestostérone (DHT). La DHT se lie à un récepteur cytosolique spécifique et le couple DHT-récepteur gagne le noyau cellulaire et active les synthèses enzymatiques et protéiques nécessaires à la production de sébum.

L'hormone active est donc la DHT et plus le taux intracellulaire de DHT sera élevé, plus la production de sébum sera importante au sein des glandes sébacées volumineuses.

Les autres androgènes ($\Delta 4A$, DHEA, SDHEA) sont actifs après transformation enzymatique en T au sein des sébocytes. Ainsi, chez la femme l'hyperséborrhée est due soit à une sécrétion exagérée d'androgène (d'origine ovarienne et/ou surrénalienne), soit à une sécrétion normale d'androgènes mais à une hyperactivité de la 5α - réductase.

Le sébum lui-même est un mélange très complexe de différents lipides : triglycérides (60 p. 100), cires, squalène...

Ce sébum est naturellement colonisé par une bactérie, *Cutibacterium acnes* (C.acnes) , qui sécrète une lipase hydrolysant les triglycérides en cholestérol et acides gras libres.

Les facteurs environnementaux :

Le stress : Les hormones et les neuropeptides libérant de la corticotropine sont présentes dans les glandes sébacées, activant éventuellement des voies affectant les processus immunitaires et inflammatoires conduisant au développement et l'exacerbation de l'acné induite par le stress. [11]

L'exposition aux UV : Les UVB et les UVA provoquent une hyperplasie de la glande sébacée, un épaissement de la couche cornée, une augmentation de la sécrétion de sébum [12]. En ciblant les cellules et les molécules de la peau, les rayons ultraviolets déclenchent la production et libération de peptides antimicrobiens,

active le système immunitaire inné et supprime finalement la réponse immunitaire cellulaire adaptative.

L'alimentation : l'apport par l'alimentation de certains nutriments tels que certains types d'acides gras (cholestérol par exemple) impacterait également la régulation et la qualité du sébum sécrété, et appuyant le lien à un niveau transcriptionnel entre IGF-1, leptine et liponectine et indice glycémique élevé grâce à l'activation des voies mTOR et FOXP1 [13].

Pollution: naturellement présente ou issue de l'activité humaine (ozone, industrie, élevage, cigarette...), elle est impliquée dans les changements au niveau de la composition du sébum et stimulerait également sa sécrétion.

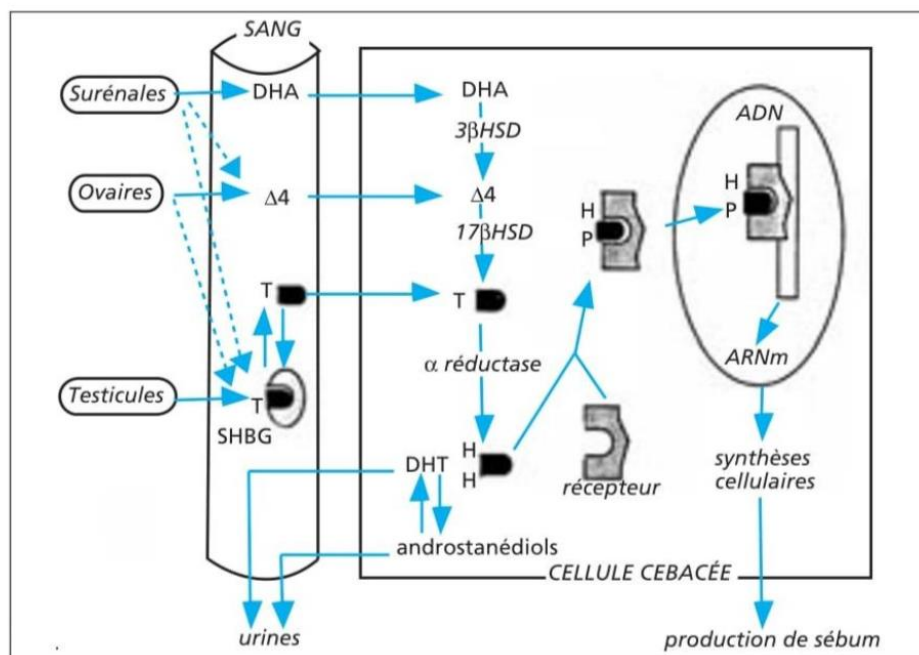


Figure 5 : régulation hormonale de la sécrétion sébacée[10]

B. Physiopathologie de l'acné et cicatrices d'acné :

1. Physiopathologie de l'acné :

L'acné est une dermatose inflammatoire du FPS, chronique très courante qui touche les adolescents et régresse dans la majorité des cas après 25 ans [1,2].

La physiopathologie de l'acné est multifactorielle impliquant une hyper séborrhée, une hyper kératinisation anormale de l'épithélium folliculaire et la prolifération du C. acnes conduisant ainsi à une inflammation du FPS. [2,3]

1.1. Hyper séborrhée :

Elle représente une hypersécrétion de sébum due à une stimulation de certains récepteurs identifiés à la surface de la glande sébacée notamment les récepteurs aux androgènes, neuromédiateurs(substance P), Endorphines, corticotrophin releasing factor(CRH), Alpha melanocyte stimulating hormone(MSH), Récepteurs au PPAR (peroxisome proliferator activated receptors) :3 sous types (α , β , γ), intranucléaires, stimulés par les acides gras et le cholestérol, Récepteurs à l'IGF-1 (insuline growth factor 1) et à l'histamine.

1.2. Hyper kératinisation :

Anomalie de la kératinisation du follicule pilo-sébacé se traduisant par une hyperkératose (augmentation de la prolifération des kératinocytes) et une dyskératose (augmentation de l'adhésion des kératinocytes). Le canal excréteur du follicule pilosébacé se retrouve alors obstrué en raison de ces anomalies de la prolifération, de l'adhésion et de la différenciation des kératinocytes. Ces modifications empêchent l'évacuation normale du sébum, provoquant une rétention et une dilatation au niveau du FPS conduisant à la formation d'un microcomédon puis d'un comédon .

1.3. Colonisation bactérienne C.acnes :

Le Cutibacterium acnes est un bacille Gram positif, anaérobie, pousse en culture lente, formant des biofilms, il est commensale au niveau de la peau et la muqueuse buccale.

Sa première description était faite par Orla-Jensen en 1909, appelé Bacillus puis Corynebacterium. En 1946, Douglas & Hunter ont décrit le Propionibacterium.

Puis durant l'année de 2015–2016, s'est fut la découverte révolutionnaire de 3 sous types du Propionibacterium cutané, qu'on a nommé plus tard le cutibacterium acnes.

Le C. acnes est impliqués dans le mécanisme de l'acné et dans celui de la folliculite décalvante de Quinquaud. [14]

Au cours de l'acné, le C.acnes active la libération de lipases, de métalloprotéinases matricielles, d'hyaluronidases et les facteurs Christie-Atkins Munch-Petersen CAMP. La lipase a un chimiotactisme pour les neutrophiles et peut également hydrolyser les triglycérides dans le sébum pour libérer les acides gras avec un effet pro-inflammatoire et kératose. Les protéases et la hyaluronidase aident potentiellement l'invasion de C. acnes en dégradant un constituant important de la matrice extracellulaire. Lorsque la matrice extracellulaire se décompose, des cellules inflammatoires telles que les cellules dendritiques, les leucocytes, les neutrophiles et les monocytes s'infiltrant dans la paroi folliculaire et l'inflammation se propage progressivement jusque dans le derme. Un autre processus pathologique de C. acnes est la formation de biofilms. Un biofilm est une agrégation complexe de bactéries enfermés dans une substance polymère extracellulaire (EPS) sécrétée par des organismes afin d'adhérer à la surface de la peau. L'EPS est un système qui régule la croissance et le métabolisme des micro-organismes et confère une résistance aux cellules inflammatoires et aux agents antibactériens de l'hôte [15]. (Figure 6)

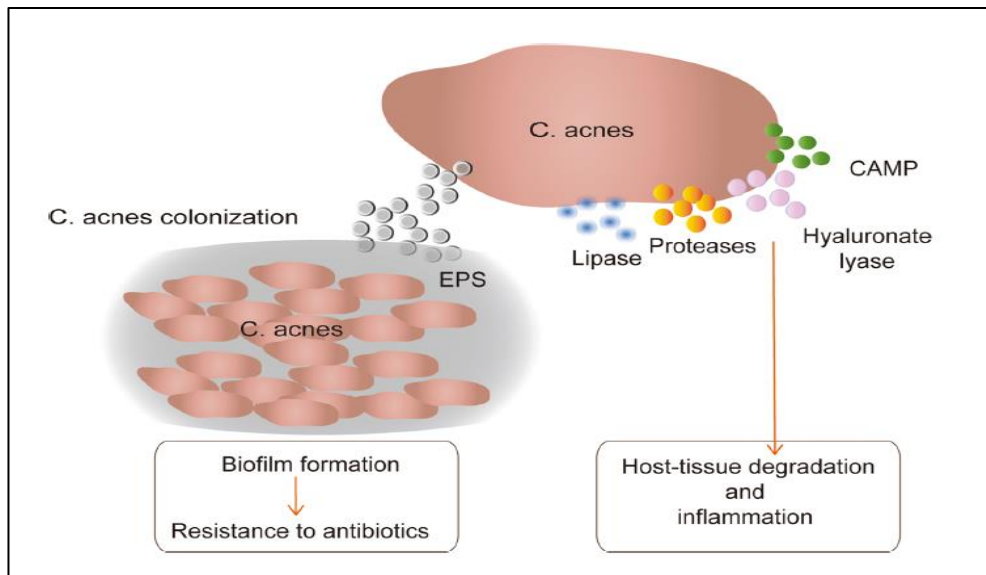


Figure 6 : Les principaux processus pathologiques induits par *C. acnes* dans l'acné vulgaire. [15]

1.4. Inflammation :

Elle joue un rôle important dans l'apparition et le développement de l'acné vulgaire. Les FPS dans les lésions d'acné sont entourés de macrophages exprimant le TLR2 à leur surface. L'activation de TLR2 conduit à un déclenchement du facteur nucléaire de transcription et donc à la production de cytokines / chimiokines, phénomènes observés dans les lésions acnéiques. De plus, *C. acnes* induit la libération d'IL-8 et d'IL-12 à partir des monocytes exprimant le TLR2. Le *C. acnes* régule également l'expression des gènes caspase-1 et NLPR3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) tout en induisant l'activation des monocytes-macrophages en fonction de l'activité phagocytotique, entraînant la production abondante d'IL-1 β .

Le *C. acnes* a également un effet mitotique sur les lymphocytes T. Les lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative induite par *C. acnes* sont les cellules T CD4 +, en particulier les cellules T helper (Th) 1 et Th17.

C. acnes déclenche la sécrétion d'IL-1 β , IL-6 et la transformation du facteur de croissance β (TGF- β) dans les cellules mononuclées du sang périphérique induisant une différenciation naïve des cellules T CD4 + CD45RA T en cellules Th17. Ce processus est potentiellement réalisé d'une manière dépendante du complexe majeur d'histocompatibilité II (MHC II). En plus des médiateurs inflammatoires, les neutrophiles interviennent également dans l'inflammation.

IGF-1 et C. acnes sont aussi des facteurs importants pour induire une réponse inflammatoire dans l'acné. Par ailleurs, les androgènes peuvent avoir des effets similaires, car les androgènes peuvent augmenter le taux d'IGF-1 dans le sang. Après la stimulation de l'IGF-1, les sébocytes libèrent des cytokines et des MMP et recrutent des cellules inflammatoires dans l'unité pilo-sébacée.[15] (Figure 7)

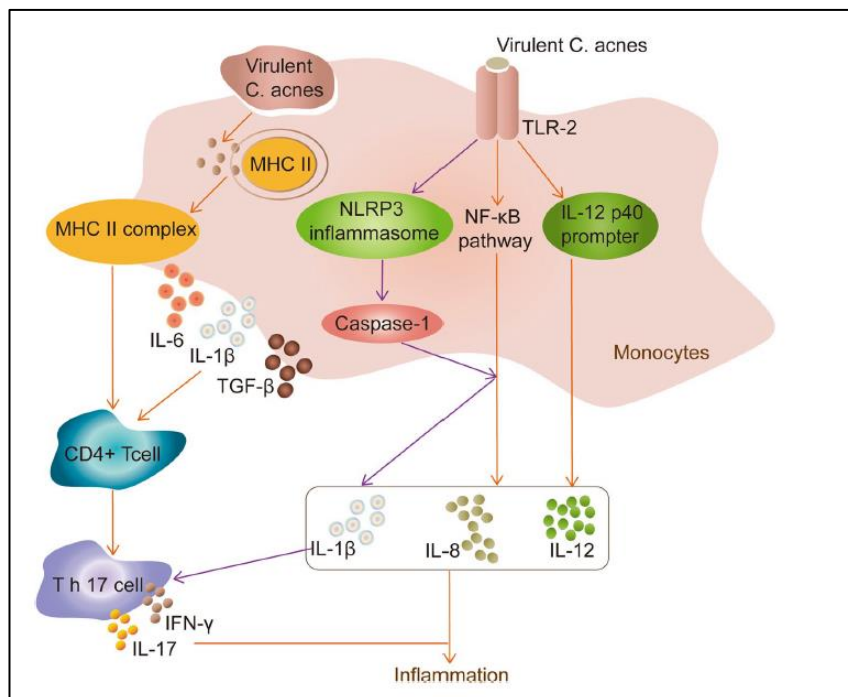


Figure 7: Cascade de phénomènes inflammatoires dans l'acné [15]

2. Physiologie des cicatrices d'acné :

Les cicatrices surviennent tôt dans l'acné et peuvent toucher environ 95% des patients atteints de la maladie. Elles sont liées à la fois à sa gravité et à son délai avant le traitement.

La réaction inflammatoire induite dans la pathogénie de l'acné stimule le processus de cicatrisation, qui représente l'un des processus biologiques les plus complexes et implique des médiateurs chimiques solubles, des composants de la matrice extracellulaire, des cellules résidentes parenchymateuses comme les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules nerveuses et les cellules sanguines infiltrantes comme les lymphocytes, les monocytes et les neutrophiles.

Les cicatrices proviennent du site de la lésion tissulaire et peuvent être des cicatrices pigmentées, atrophiques, hypertrophiques ou chéloïdes.

La cicatrisation physiologique se déroule en quatre phases qui se chevauchent: phase vasculaire, inflammation, prolifération et maturation.

a. Phase vasculaire :

Dans le cas d'une plaie aiguë, le sous-endothélium vasculaire est mis à nu ce qui entraîne une plaie vasculaire et provoque l'activation des mécanismes de la coagulation et l'adhésion plaquettaire. C'est par l'intermédiaire du facteur Willebrand que se fait cette fixation. La thrombine et le collagène extravasculaire contribuent également à l'agrégation et à l'activation des plaquettes incluses dans le caillot. Les plaquettes activées libèrent, à partir des granules, des lysosomes et la thrombospondine, la fibronectine, le platelet factor-4 (PF-4), des protéases, et des métabolites de l'acide arachidonique. L'extravasation sanguine apporte en outre de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur Willebrand aboutissant à la formation du caillot de fibrine.

En plus de l'hémostase qu'il assure, le caillot initial sert de matrice provisoire permettant, grâce à la présence de fibronectine, de thrombine et de thrombospondine la migration des cellules inflammatoires, des cellules dermiques et épidermiques sur le site de la plaie. Les plaquettes et les macrophages à ce stade sont les principales sources de cytokines et de facteurs chimiotactiques [16] (Figure 8).

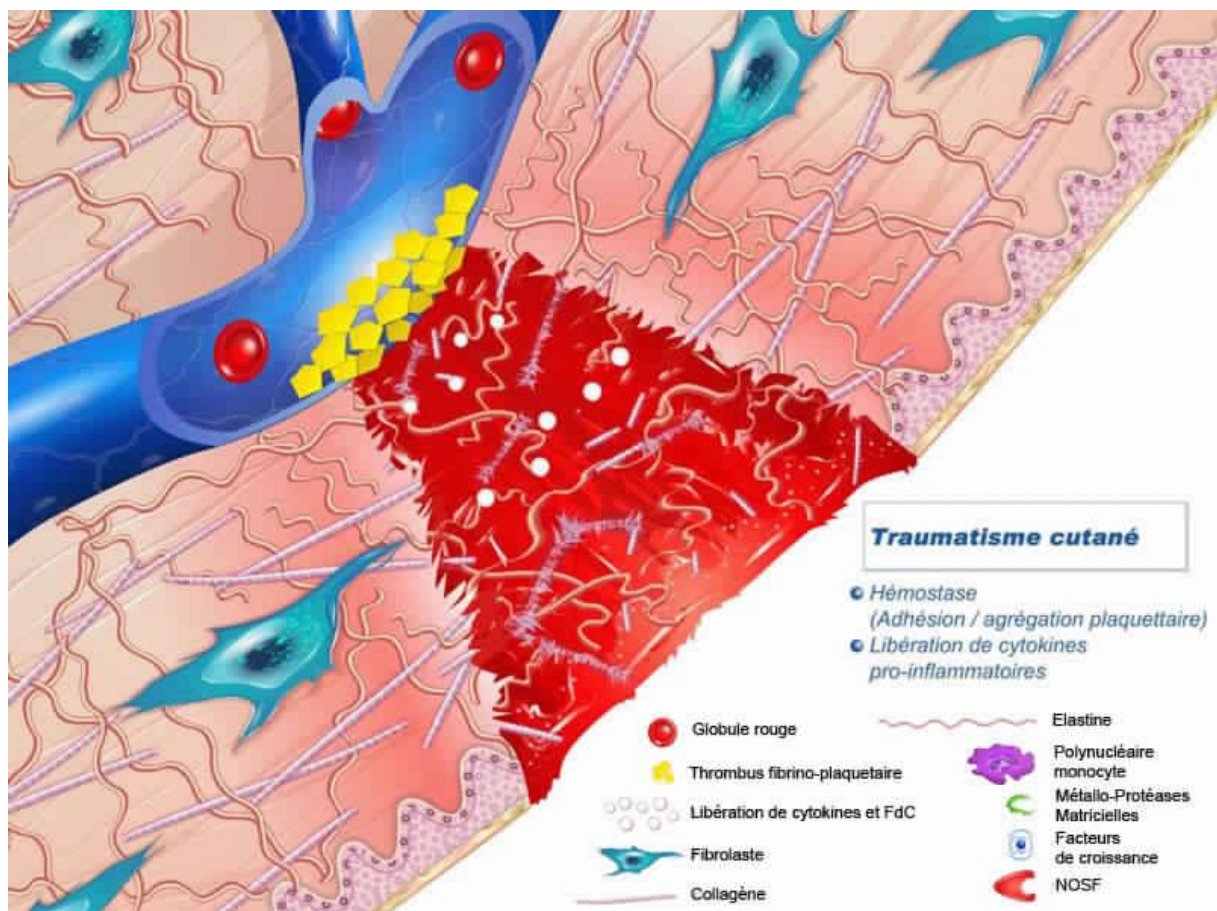


Figure 8 : la phase vasculaire de la cicatrisation physiologique [16]

b. Phase inflammatoire :

Après une vasoconstriction succède la vasodilatation locale, médiée par l'histamine, les fractions de compléments et la prostaglandine, qui permettra un afflux plus important de cellules inflammatoires (PNN++ et monocytes) dans la plaie. L'expression des B2 intégrines par les PNN permet de renforcer l'interaction cellulaire avec les cellules endothéliales et leur diapédèse. **(Figure 9)**

Les PNN sont les premiers leucocytes présents dans la plaie. Libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases, ils favorisent la pénétration des cellules dans la plaie [17]. Ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale, avant d'être phagocytés par les macrophages présents dans la plaie. Ils produisent également des cytokines pro-inflammatoires participant au recrutement et à la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes.

Les macrophages jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose, ils participent également au remodelage matriciel, ils sont une source essentielle de cytokines proinflammatoires IL 1, TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) et de facteurs de croissance dont l'IGF1, le TGF b (Transforming growth factor Beta), et le PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

La production de monoxyde d'azote (NO) participe à l'activité anti-infectieuse dans la plaie, joue un rôle immunomodulateur et stimule la prolifération et la migration des kératinocytes. Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des polynucléaires neutrophiles. Vers le 5e -7e jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant

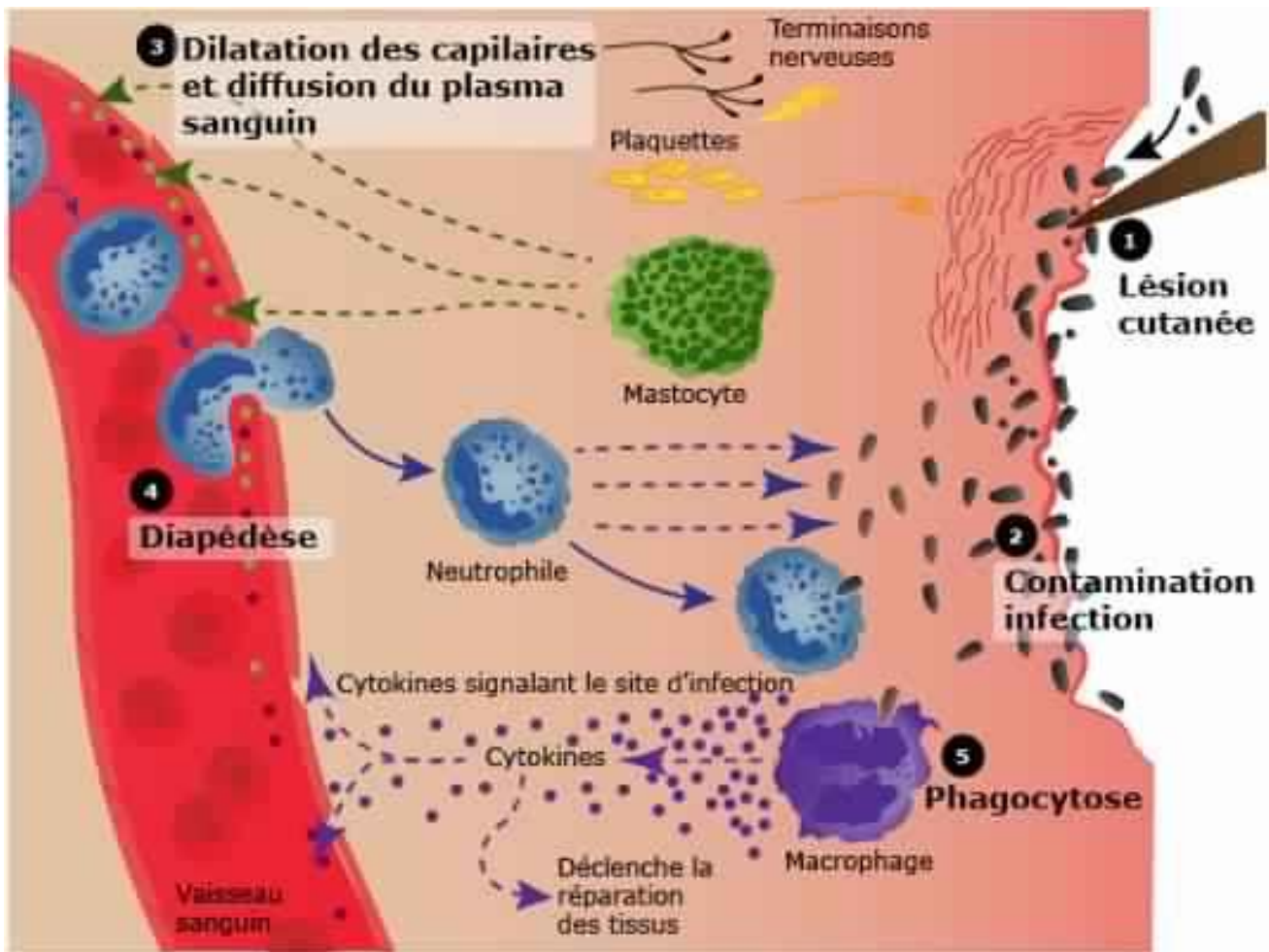


Figure 9 : Phase inflammatoire de la cicatrisation physiologique

c. Phase de prolifération :

Après 48 à 72 heures, le processus de guérison passe de la phase inflammatoire à la phase de prolifération qui dure 3 à 6 semaines. Les fibroblastes sont recrutés dans la plaie afin de synthétiser l'échafaudage du tissu réparateur: la matrice extracellulaire (MEC). Le tissu de granulation est fait de procollagène, d'élastine, de protéoglycanes et d'acide hyaluronique. Les myofibroblastes qui synthétisent les filaments d'actine sont responsables de la contraction des plaies.

d. Phase de maturation :

Une fois la plaie cicatrisée, la cicatrice immature passe dans la phase finale de maturation, qui peut durer quelques mois. La MEC est progressivement dégradé et le collagène de type III immature d'une plaie précoce devient finalement du collagène de type I mature.

L'équilibre de la synthèse et de la dégradation des composants cicatriciels passe à une régulation négative de la cicatrisation, pour permettre à la cicatrice finale d'atteindre une organisation et une force maximale.

Ce processus en plusieurs étapes est régulé par plusieurs molécules, dont le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance des fibroblastes de base (bFGF), le facteur de croissance transformant β (TGF- β), les protéines kinases activées par les mitogènes (MAP) et les métalloprotéinases (MMP).

Les molécules qui relient ces signaux régulateurs et les trois phases de guérison ne sont que partiellement comprises. Dans un tel système compliqué, les vulnérabilités ne sont pas une possibilité éloignée, ce qui explique la facilité relative de développement anormal de cicatrices dans une maladie inflammatoire comme l'acné. [18] (Figure 10–11)

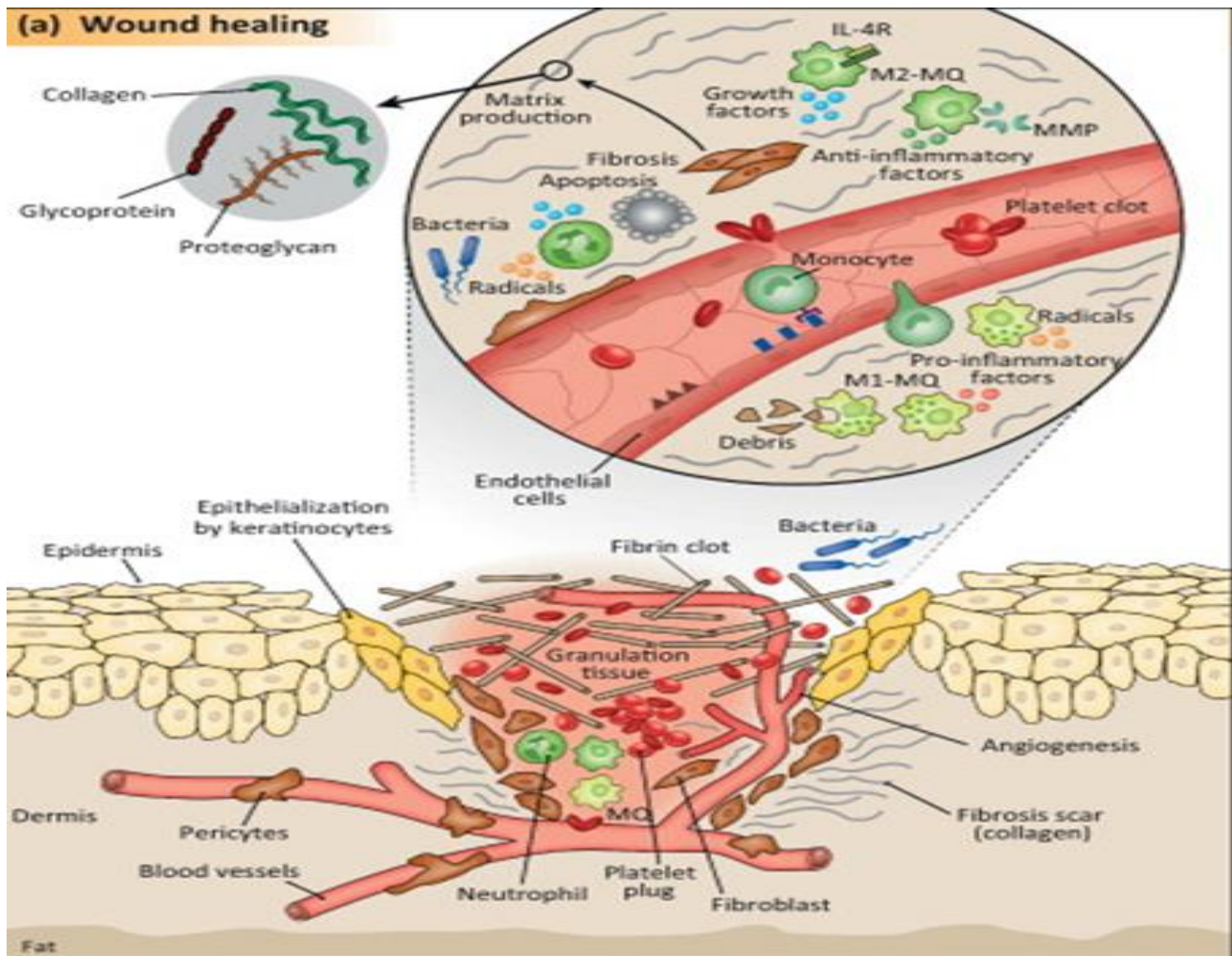


Figure 10 : les phases de prolifération et de maturation de la cicatrisation physiologique [18]

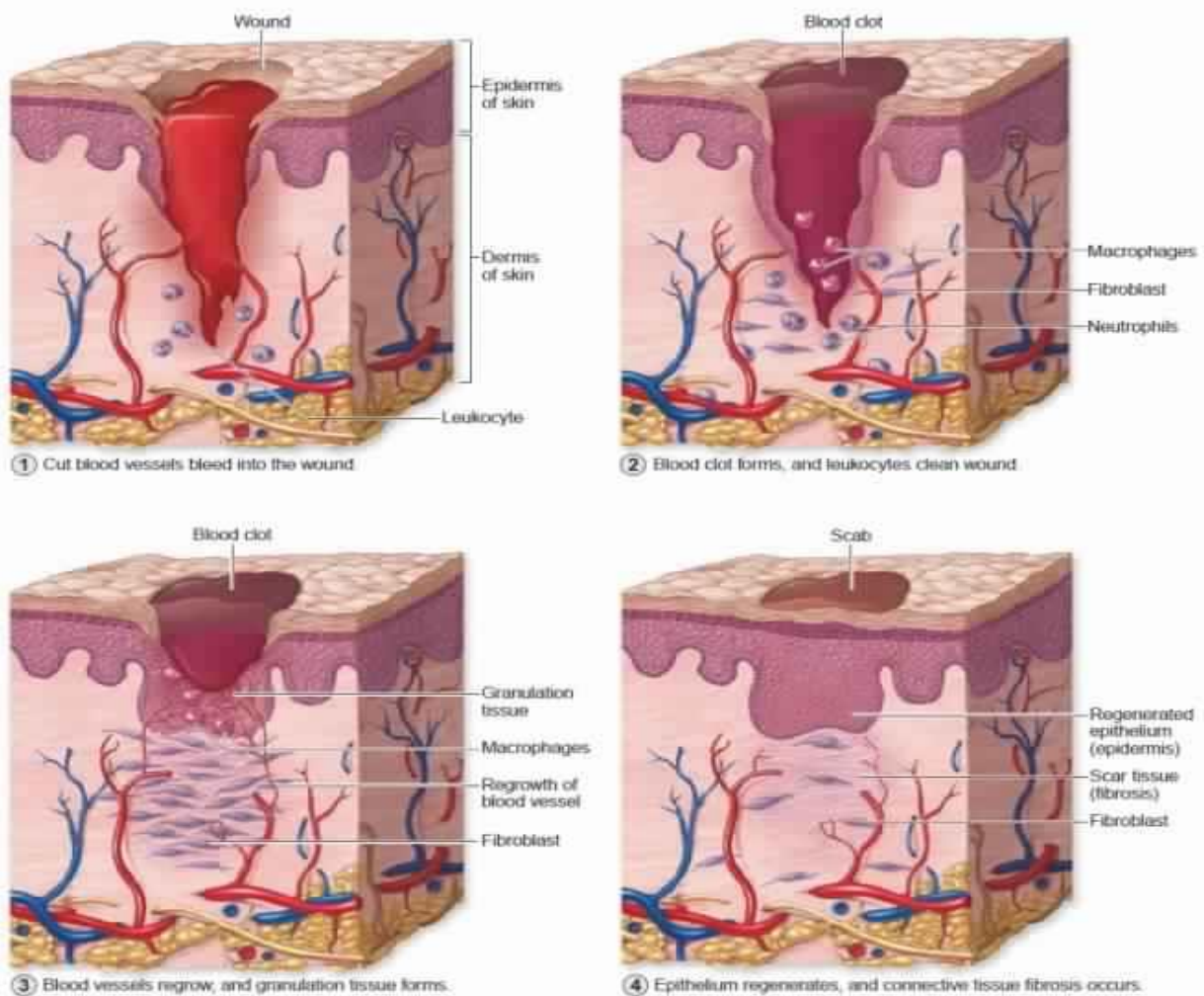


Figure 11 : Les 4 phases physiologiques de cicatrisations [18]

3. Physiopathologie des cicatrices d'acné :

3.1. Rôle des facteurs externes :

a. Phototype :

Depuis quelques années, l'hypothèse d'une prédisposition génétique commence à apparaître avec une atteinte au niveau du système immunitaire mais aussi une association avec certains sous-types particuliers de Human Leucocyte Antigen (HLA). Une composante héréditaire doit maintenant être considérée comme juste chez les phototypes foncés.

Il existe des preuves cliniques que les patients à peau foncée sont 15 fois plus susceptibles que les patients à peau claire de développer des cicatrices (principalement chéloïdes) [10]. De plus, ces cicatrices sont absentes chez les albinos [11]. Les causes génétiques du développement de cicatrices pathologiques peuvent être des polymorphismes mononucléotidiques (SNP).

Une étude d'association a montré que quatre locus SNP dans trois régions chromosomiques s'associent avec le développement des chéloïdes dans la population japonaise. [11]

b. Le sexe :

Les études sont controversées, une implication des hormones est évoquée, spécialement les œstrogènes chez la femme enceinte et les androgènes chez les hommes entraînant une vasodilatation et une inflammation.

c. La génétique :

La majorité des polymorphismes génétiques et des aberrations dans l'expression des gènes associés à l'acné contribuent à la pathogenèse à un certain point de la cascade de signalisation complexe qui entraîne une augmentation de l'activité de l'IGF-1-mTORC1, une augmentation de la signalisation des androgènes et une inflammation. Il en résulte une production excessive de sébum ainsi que des

mécanismes de régulation des gènes favorisant les réponses inflammatoires et une kératinisation infundibulaire désordonnée.

d. Tabac :

Cette hypothèse a été expliquée par Capitanio et al par l'étude des substances chimiques du tabac qui augmentent la perte d'eau trans épidermique, la dégénérescence du tissu conjonctif et la régulation de l'élévation des métalloprotéinases matricielles 1 et 3 qui dégradent le collagène et les fibres élastiques et, enfin, un impact sur la barrière cutanée naturelle [56]. Une sécrétion d'interleukine-1 α exacerbant la comédogénèse et les changements inflammatoires provoquent un stress oxydatif et l'accumulation subséquente de peroxyde lipidique.

3.2. Rôle de l'inflammation d'acné :

Les cicatrices d'acné commencent lorsque le comédon non inflammatoire se transforme en une lésion inflammatoire qui se rompt à travers la partie infra infundibulaire affaiblie du follicule. Un abcès périfolliculaire est le résultat d'une telle rupture. Celui-ci sera réparé sans cicatrice en 7 à 10 jours. Les cellules se développent à partir de l'épiderme et des structures appendiculaires pour circonscrire la réaction inflammatoire. Si cela est complet, la résolution de la lésion se fait sans séquelles. (Figure 10) [19]

Parfois, cependant, l'encapsulation est incomplète et une nouvelle rupture se produit, ce qui engendre la persistance de l'inflammation et de ce fait la sécrétion maintenue de ses précurseurs. Sur le plan physiopathologique, les lymphocytes et les macrophages sécrètent de nombreux cytokines et de facteurs de croissance connus pour moduler le recrutement et la prolifération fibroblastes dermiques,

De ce fait, la présence accrue de macrophages soutient l'activité des cellules T et leur forte présence représente un facteur important dans la cicatrisation pathologique. [20]

A la persistance des lésions inflammatoires d'acné, il existera un déséquilibre étroit entre les cytokines pro- et anti-fibrinogènes et les facteurs de croissance.

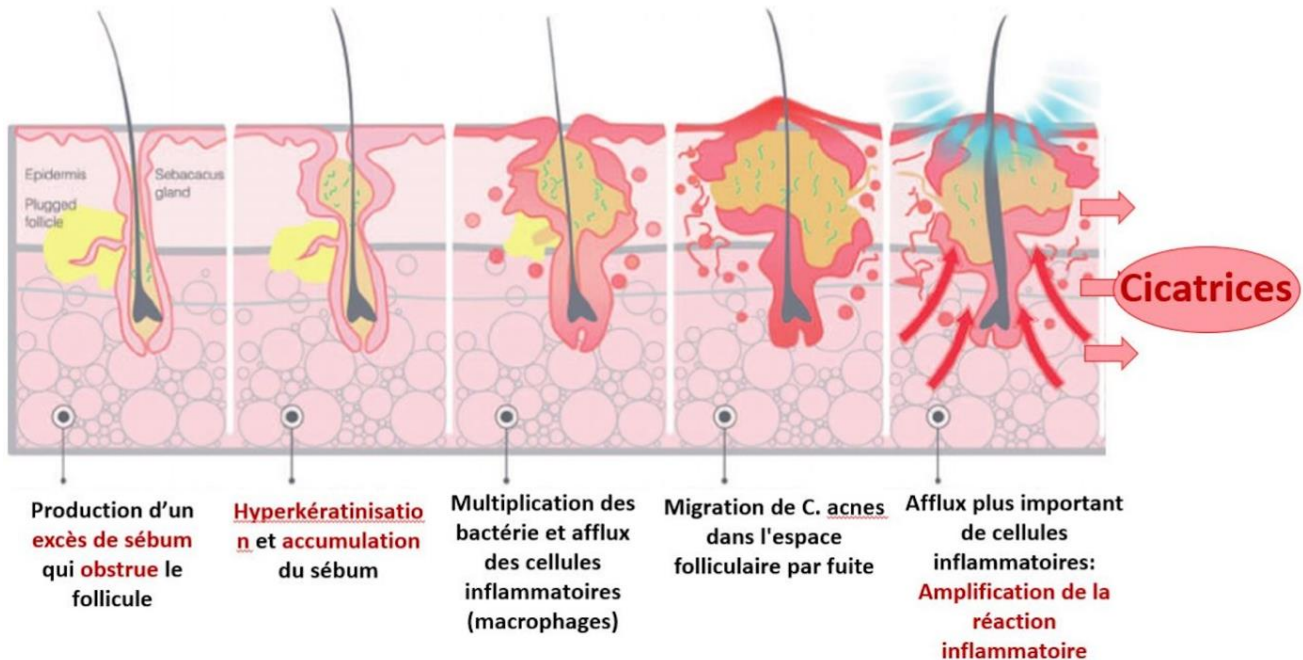


Figure 12 : Déclenchement de l'inflammation lors de la cicatrification des lésions d'acné [20]

3.3. Les types de cicatrices d'acné :

Les différences morphologiques et histologiques des cicatrices d'acné résultent de l'étendue et de la profondeur de l'inflammation par rapport aux structures histologiques tel que le niveau d'atteinte que ça soit de l'épiderme, du derme ou de l'hypoderme.

a. Les cicatrices hyper pigmentées :

Surviennent après la phase inflammatoire durant le phénomène de cicatrification, si seuls l'épiderme et le derme superficiel sont impliqués, les cicatrices peuvent apparaître cliniquement sous forme de macules érythémateuses puis deviennent hyper chromiques. C'est une hyper mélanose acquise post inflammatoire.

La mélanine est produite dans les mélanocytes via la conversion de la tyrosine, conditionnée en mélanosomes et transférée dans les kératinocytes.

L'inflammation cutanée entraîne la génération des prostaglandines E2 et D2, les leucotriènes B4, C4, D4 et E4 et le thromboxane B2.

In vitro, il a été démontré que ces métabolites augmentent la taille des mélanocytes et la prolifération dendritique des mélanocytes. Le leucotriène C4 augmente l'activité des tyrosinases. De ce fait les cytokines et les médiateurs inflammatoires (les interleukines 1a et 6, TNF, endothelin-1, les facteurs de croissance des fibroblastes de base, super oxyde et oxyde nitrique) présents dans la peau acnéique vont stimuler la production de mélanine.

La pigmentation post inflammatoire dans l'acné résulte d'une production excessive de mélanine ou d'une distribution anormale de pigment de mélanine déposé aux kératinocytes voisins. [21] (**Figure 13**)

Il existe par ailleurs une relation entre les degrés d'érythème aggravé par les ultra-violets et de la pigmentation, ceci dit que l'intensité de l'inflammation est corrélée avec le degré de la pigmentation post inflammatoire au cours de l'acné. [22]

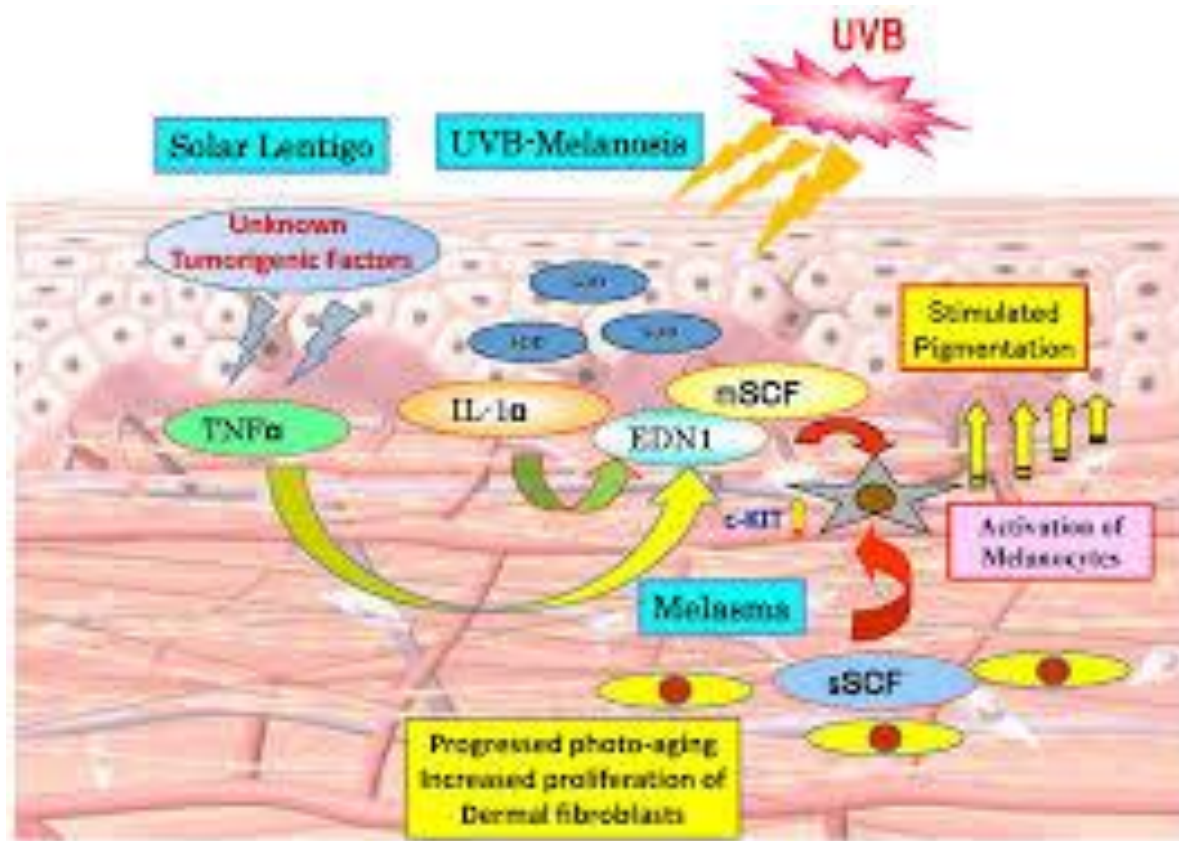


Figure 13 : schéma montrant la physiopathologie de l'hypermélanose post inflammatoire [21]

b. Les cicatrices atrophiques :

Dans l'acné, les cicatrices atrophiques sont beaucoup plus courantes que les cicatrices hypertrophiques. Ils impliquent le plus souvent le derme, mais peuvent également impliquer la graisse sous-jacente. Les phases de cicatrisation comprennent l'inflammation, la formation de tissu de granulation avec fibroplasie et néovascularisation, la contracture de la plaie et le remodelage des tissus. [16]

L'activité enzymatique et les médiateurs inflammatoires détruisent les structures en profondeur.

La profondeur et l'étendue de l'inflammation au niveau du derme voire l'atteinte de l'hypoderme détermineront le degré de l'atrophie clinique (figure 14) :

Lorsque le derme est impliqué, des ruptures récurrentes des follicules s'ensuivent et des fistules peuvent se produire. Si le derme profond est affecté, des cicatrices à parois tranchantes ou en pic à glace sont produites.

Si des lésions cutanées plus importantes se produisent, de larges cicatrices peuvent se développer, comme les cicatrices de roulement ou en wagon.

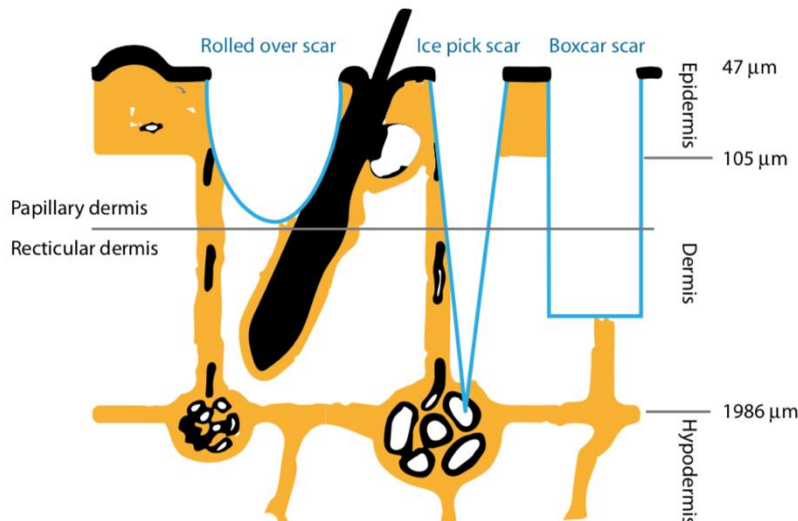


Figure 14 : schéma des types de cicatrices atrophiques selon l'atteinte histologique. [23]

c. Les cicatrices hypertrophiques :

Dans l'acné, le développement de cicatrices hypertrophiques est rare, se produisent surtout chez les patients de sexe masculins qui souffraient de formes sévères d'acné.

Au cours de la phase de prolifération, des îlots de fibres de collagène dermique se constituent avec un développement et activation accrue des fibroblastes au niveau du derme réticulaire, accompagnée d'un système vasculaire développé. Lors de la maturation, le collagène de type III est abondant avec des fibres épaisses et orientées parallèlement à la surface épidermique. (Figure 15)

Le TGF- β joue un rôle important dans la formation de cicatrices hypertrophiques et de nombreuses études ont montré que le TGF- β 1 agit comme un

élément clé dans ce processus en stimulant la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et l'inhibition de la dégradation de la matrice extracellulaire [24].

Au cours de la formation de cicatrice hypertrophique d'acné, une inflammation exagérée peut avoir une influence sur l'augmentation des cytokines pro-fibrotiques comme le PDGF, l'IL-4 avec une réponse amplifiée de la voie du TGF- β 1, ainsi entraînant une production excessive de collagène.

Une élévation du TNF- α , de l'IL-4 et du CD45RO et la réduction de l'IL-10 indiquent que des réponses inflammatoires sont en cours dans les cicatrices hypertrophiques matures, soutenant l'hypothèse existante selon laquelle une réponse inflammatoire prolongée est associée à la formation de cicatrices hypertrophiques [25]. De plus, la métalloprotéinase matricielle associée à la dégradation du collagène est connue pour être diminuée dans les cicatrices hypertrophiques.

En conclusion, dans la cicatrice hypertrophique de l'acné, les facteurs pro-fibrotiques sont amplifiés et produisent un excès de collagène. De plus, une augmentation de l'IGF-1R aux stades précoces de la cicatrice hypertrophique peut indiquer son rôle dans l'inhibition de l'apoptose des fibroblastes. [26]

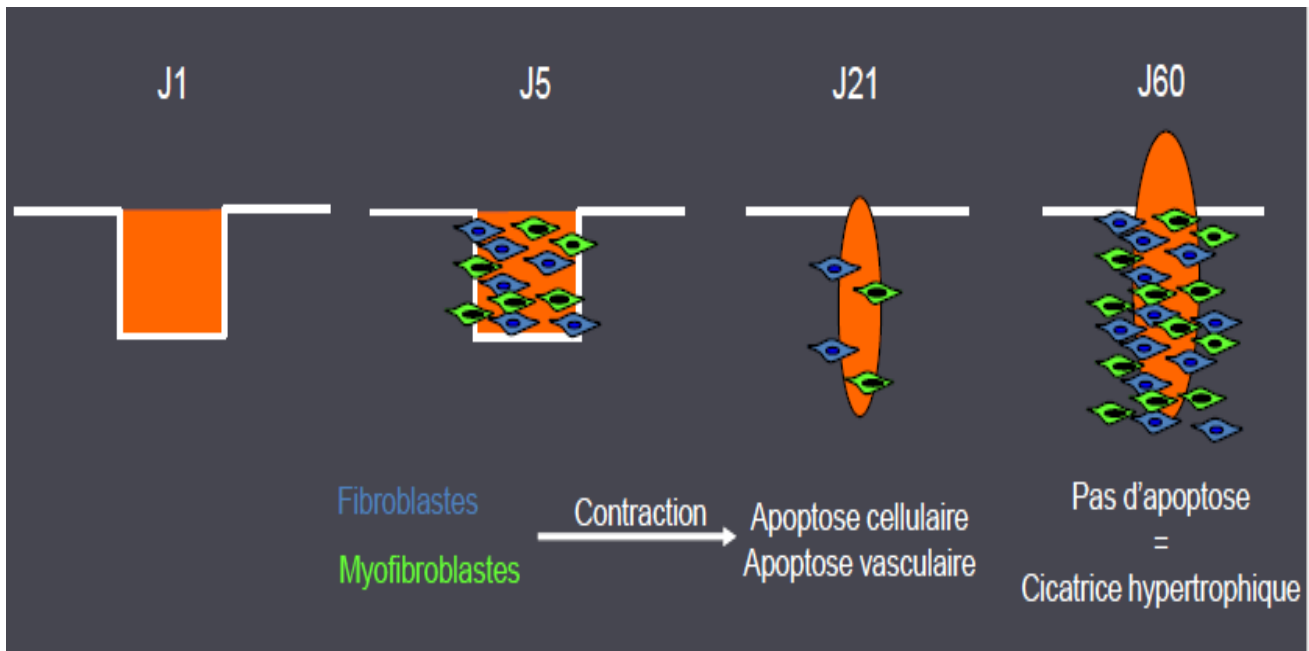


Figure 15 : physiopathologie des cicatrices hypertrophiques [23]

d. Les cicatrices chéloïdes :

Bien qu'il existe des similitudes cliniques entre les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes, il existe de nombreuses différences biochimiques, physiopathologiques et cliniques qui soutiennent le fait que ces entités sont distinctes.

L'idée d'une prédisposition génétique au développement des cicatrices chéloïdes est bien établie actuellement, elle est appuyée par l'existence d'antécédents familiaux de cicatrices chéloïdes chez les patients et par un polymorphismes mononucléotidiques (SNP : single –nucléotide polymorphisme): une étude d'association à l'échelle du génome a montré que quatre loci SNP dans trois régions chromosomiques s'associent de manière significative au développement chéloïde dans la population japonaise .[27] Ce SNP peut contribuer à la prolifération cellulaire aberrante qui caractérise les chéloïdes, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour tester cette notion.

Du point de vue histopathologique, Les chéloïdes sont composés de faisceaux de collagène de type I et III désorganisés, avec un faible nombre de myofibroblastes. Le collagène est anormalement épais, acellulaire et hyalinisé avec des bandes de collagène septales ramifiées irrégulières. [28] **(Figure 16)**

Les fibroblastes chéloïdes présentent un nombre accru de récepteurs des facteurs de croissance et répondent plus rapidement aux facteurs de croissance, comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le TGF- β .

Le TGF- β surproduit et mal régulé par les processus de signalisation normaux implique une perte de contrôle de rétroaction pendant la production de collagène et de la MEC. Une diminution de la synthèse des molécules qui favorisent la dégradation de la matrice et l'organisation du collagène peut également expliquer le manque de régression cicatricielle observée chez les patients ayant des chéloïdes. [28]

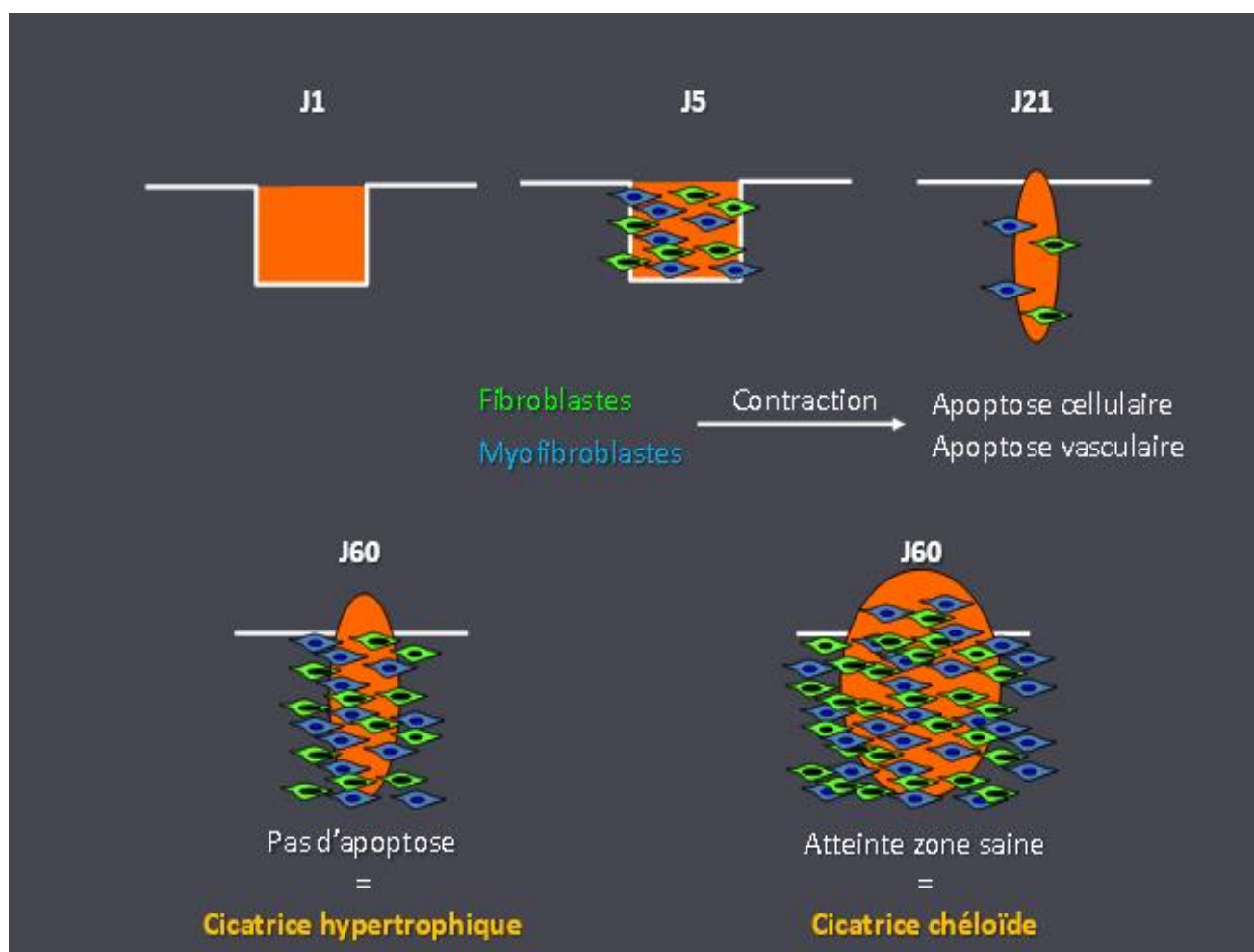


Figure 16 : physiopathologie des cicatrices chéloïdes [23]

4. Classification clinique :

Les cicatrices peuvent survenir à la suite des dommages cutanés au cours de la guérison de l'acné active. Il existe 3 types de cicatrice de base selon qu'il y a une perte nette ou un gain de collagène (cicatrices atrophiques et hypertrophiques) ou une pigmentation post inflammatoire. (Figure 17). [4]

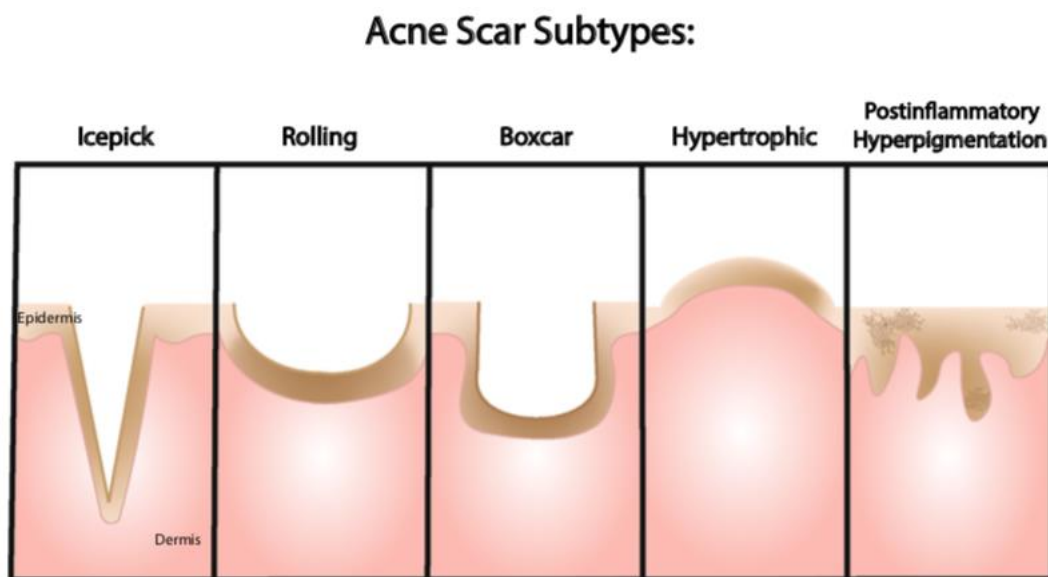


Figure 17: les différents types de cicatrices d'acné [4]

a. Cicatrices hyper pigmentées :

Macules pigmentées, de tailles différentes, à contours irréguliers, de couleur allant du marron clair au marron foncé et ceci selon le phototype du patient. (Figure 18)



Figure 18 : cicatrices pigmentées du dos en regard des anciennes lésions d'acné.

b. Les cicatrices atrophiques :

Apparaissent comme des invaginations de la peau, il existe trois types :

1. Cicatrice en pic à glace : aspect en forme de V, se caractérise par un diamètre étroit à la surface (généralement < 2 mm) et une extension verticale qui atteint une profondeur correspondant au derme profond, l'ouverture est généralement plus large que l'infundibulum plus profond (figure 19).



Figure 19 : cicatrices en wagon. (Flèche verte)



2. Cicatrice en Roulement : aspect en U, se caractérise par une base plus large (4 à 5 mm) que les cicatrices en pic à glace. Un ancrage fibreux anormal du derme conduit à un ombrage superficiel et à une apparence ondulante. (Figure 20)



Figure 20 : cicatrices en roulement ou en U. (Flèche orange)



3. Cicatrice en wagon : dépression à bord verticaux nettement délimités que les cicatrices en U, Elles sont cliniquement plus larges à la surface que les cicatrices en pic à glace.

Elles peuvent être peu profondes (0,1 à 0,5 mm) ou profondes ($\geq 0,5$ mm) et ont le plus souvent un diamètre de 1,5 à 4,0 mm. (Figure 21)



Figure 21: cicatrices en pic à glace. (Flèche rouge)



Parfois, les 3 types de cicatrices atrophiques peuvent être observés chez les mêmes patients et il peut être très difficile de les différencier. (Figure 22)



Figure 22 : cicatrices atrophiques complexes avec des trajets sinueux

- a. Cicatrice hypertrophique: sous forme de papule ou plaque épaisse, érythémateuse, surélevée et ferme, sans extension du site de la lésion et tend à la régression à partir du 6^{ème} mois. (Figure 23)



Figure 23 : cicatrices hypertrophiques du dos

- b. Cicatrices chéloïdes : sous forme de papule ou nodule, avec un aspect pseudo-tumoral, de couleur violet rougeâtre qui prolifèrent au-delà de la plaie d'origine pouvant donner des prolongements donnant l'aspect en pate de crabes. (Figure 24)

Ce sont des cicatrices évoluant comme des cicatrices hypertrophiques évoluant après le 18 ème mois, récidivant après exérèse.



Figure 24 : cicatrice chéloïde de la joue

5. Classifications et scores :

Il y a eu plusieurs tentatives de classification des cicatrices d'acné afin d'uniformiser les évaluations de la gravité et les modalités de traitement [29,30]. Cependant, le consensus concernant la nomenclature et la classification des cicatrices d'acné fait toujours défaut, même parmi les experts de l'acné [31].

En 1987, Ellis et Mitchell ont proposé un système de classification des cicatrices d'acné et ont d'abord utilisé les termes descriptifs pic à glace, cratère, ondulation, tunnel et cicatrices hypertrophiques [32].

Langdon, en 1999, a distingué trois types de cicatrices d'acné : type 1 – cicatrices peu profondes de petit diamètre ; type 2 – cicatrices en pic à glace ; type 3 – cicatrices distensibles [33].

Dernièrement, en 2000, Goodman a proposé que les cicatrices d'acné atrophiques puissent être divisées en cicatrices superficielles maculaires, dermiques plus profondes, périfolliculaires et atrophie des graisses en fonction des caractéristiques physiopathologiques [34].

Selon le système de classement proposé par Jacob et al., Les cicatrices d'acné peuvent être cliniquement classées comme atrophiques ou hypertrophiques [35]. Les cicatrices atrophiques sont sous classées en trois types de base en fonction de la largeur, de la profondeur et de l'architecture tridimensionnelle:

- Cicatrices en pic à glace, cicatrices en wagon et des cicatrices de roulement ou en U.
- Les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdiennes.

Une autre classification proposée par Kadunc et de Almeida en 2003 [29] : Les cicatrices d'acné dans ce système sont classées comme élevées, dystrophiques ou déprimées. Les autres paramètres incluent la forme, la consistance, la couleur et la distensibilité. Ce système de classification peut également servir à évaluer l'efficacité

de diverses options thérapeutiques basées sur les types de cicatrices d'acné [29]. La classification de Kadunc est résumée dans le **tableau 1.1**.

TABLE 1.1

Kadunc and de Almeida's Morphologic Classification of Acne Scars

Scars Types	Clinical Description
1. Elevated	
1a. Hypertrophic	Hypertrophic lesions raised above the skin surface and limited to the original injured area
1b. Keloidal	Usually found in patients with genetic predisposition; their dimensions exceed the initial injured tissue
1c. Papular	Soft elevations, like anetodermas, frequently observed on the trunk and chin area
1d. Bridges	Fibrous strings over healthy skin
2. Dystrophic	Irregular or star-like scar shapes with a white and atrophic floor
3. Depressed	
3a.1. Distensible retractions	Scars attached only by their central area after skin distension
3a.2. Distensible undulations (valleys)	Lesion that does not completely disappear after skin distension
3b.1. Nondistensible superficial	Shallow, dish-like defects
3b.2. Nondistensible medium	Crater-like, with a scar base that is relatively smooth, has normal color and texture, and has a wide diameter
3b.3. Nondistensible deep	Narrow and fibrotic scars, ice pick or pitted scars with sharp shoulders perpendicular to the skin surface that may appear as epithelial invaginations sometimes reaching the subcutaneous layer
3b.4. Tunnels	Two or more ice pick scars connected by epithelialized tracts

Source: Data from Kadunc BV and Trindade de Almeida AD. *Dermatol Surg.* 2003;29:1200–9.

Tableau 1.1 : Classification Kadunc et Almeida des cicatrices d'acné [29]

En 2006, Goodman et Baron ont proposé un système de classement qualitatif qui différencie quatre grades en fonction de la gravité de la cicatrice (tableau 1.2): le grade I correspond à l'atteinte maculaire (y compris les cicatrices érythémateuses, hyper pigmentées ou hypo pigmentées), tandis que les grades II, III et IV correspondent, respectivement, aux lésions atrophiques et hypertrophiques légères, modérées et sévères [34].

Les mêmes auteurs considèrent également la gravité des lésions en fonction de la visibilité à une distance sociale (≥ 50 cm). De plus, comme les patients peuvent présenter divers types de cicatrices d'acné sur de nombreux sites anatomiques, les cicatrices sont en outre subdivisées en quatre degrés de gravité par sites

anatomiques impliqués : la maladie localisée (jusqu'à trois zones impliquées) est classée comme A (focale, une implication d'une unité cosmétique) ou B (discrète, deux à trois unités cosmétiques), tandis que l'implication de plusieurs unités cosmétiques est classée comme maladie généralisée, décrite dans le tableau 1.2. selon Goodman et Baron.

TABLE 1.2

Goodman and Baron's Qualitative Global Scarring Grading System

Grade	Level of Disease	Clinical Features	Examples of Scars
1	Macular	- Erythematous, hyper- or hypopigmented flat marks - Visible to patient or observer irrespective of distance	- Erythematous flat marks - Hyperpigmented flat marks - Hypopigmented flat marks
2	Mild	- Mild atrophy or hypertrophy - May not be obvious at social distances of 50 cm or greater - May be covered adequately by make-up; the normal shadow of shaved beard hair in males, or normal body hair if extrafacial	- Rolling - Small soft papular
3	Moderate	- Moderate atrophy or hypertrophy - Obvious at social distances of 50 cm or greater - Not covered easily by make-up, the normal shadow of shaved beard hair in males, or body hair if extrafacial - Able to be flattened by manual stretching of the skin	- More significant rolling - Shallow boxcar - Mild-to-moderate hypertrophic or papular scars
4	Severe	- Severe atrophic or hypertrophic scarring - Obvious at social distances of 50 cm or greater - Not covered easily by make-up, the normal shadow of shaved beard hair in males, or body hair if extrafacial - Not able to be flattened by manual stretching of the skin	- Punched out atrophic (deep boxcar) - Ice-pick - Bridges and tunnels - Gross atrophy - Dystrophic scars - Significant hypertrophy - Keloid

Source: From Goodman GJ and Baron JA. *Dermatol Surg.* 2006;32:1458–66, with permission.

Tableau 1.2 : Classification des cicatrices d'acné selon Goodman et Baron

Les mêmes auteurs ont également suggéré un système de classement numérique quantitatif basé sur le comptage des lésions (1-10, 11-20, > 20), le type de cicatrice (atrophique, maculaire, wagon, hypertrophique, chéloïde) et la gravité (légère, modérée, sévère). La notation finale dépendait de l'ajout de points attribués à chaque catégorie respective et reflétait la gravité de la maladie, allant d'un minimum de 0 à un maximum de 84. [34] voir **tableau 1.3**.

TABLE 1.3

Goodman and Baron's Quantitative Global Acne Scarring Grading System

Grade/Type	Grade 1 (1–10 lesions)	Grade 2 (11–20 lesions)	Grade 3 (>20 lesions)
<i>A) Milder scarring (1 point each)</i> Macular erythematous or pigmented Mildly atrophic dish-like	1 point	2 points	3 points
<i>B) Moderate scarring (2 points each)</i> Moderately atrophic dish-like Punched out with shallow bases, small scars (<5 mm) Shallow but broad atrophic areas	2 points	4 points	6 points
<i>C) Severe scarring (3 points each)</i> Punched out with deep but normal bases, small scars (<5 mm) Punched out with deep abnormal bases, small scars (<5 mm) Linear or troughed dermal scarring Deep, broad atrophic areas	3 points	6 points	9 points
<i>D) Hyperplastic</i> Papular scars	2 points	4 points	6 points
Keloidal/hypertrophic scars	Area <5 cm ² 6 points	Area 5–20 cm ² 12 points	Area >20 cm ² 18 points

Source: From Goodman GJ and Baron JA. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5:48–52, with permission.

Tableau 1.3 : Classification quantitative des cicatrices d'acné selon Goodman et Baron

Selon l'ECCA (échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné), l'échelle de notation de Dreno et al. en 2007, les aspects morphologiques des lésions définissent le type de cicatrices comme : cicatrices atrophiques (en forme de V, en forme de U et en forme de M), élastolyse superficielle, cicatrices inflammatoires hypertrophiques (<2 ans depuis le début) et chéloïdes (> 2 ans depuis le début). Chaque type de cicatrice est associé à un score quantitatif (0, 1, 2 ou 3 selon le nombre de lésions) multiplié par un facteur de pondération qui varie selon la gravité, l'évolution et l'aspect morphologique. Le score global final est directement corrélé à la gravité clinique et varie de 0 à 540, selon le type et le nombre de cicatrices d'acné [30]. (Tableau 1.4).

Description	Weighting factor (a)	Semi-quantitative score (b)	Grading (a × b)
V-shaped atrophic scars, diameter of less than 2 mm, and punctiform	15	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
U-shaped atrophic scars, diameter of 2–4 mm, with sheer edges	20	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
M-shaped atrophic scars, diameter of more than 4 mm, superficial and with irregular surface	25	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
Superficial elastolysis	30	0 = absent 1 = mild 2 = moderate 3 = intense	/____/
Subgrading 1			/____/
Hypertrophic inflammatory scars, scars of less than 2 years of age	40	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
Keloid scars, hypertrophic scars, of more than 2 years of age	50	0 = no scar 1 = a few scars 2 = limited number of scars 3 = many scars	/____/
Subgrading 2			/____/
Global score (subgradings 1 + 2)			/____/

Tableau 1.4 : Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné [30]

En 2010, un autre score de gravité des cicatrices d'acné (SCAR-S) a été proposé (tableau 1.5). Il était basé sur une échelle à six points : 0 = clair (pas de cicatrices visibles de l'acné) ; 1 = presque clair (cicatrices à peine visibles à 2,5 m de distance) ; 2 = léger (facilement reconnaissable, moins de la moitié de la zone affectée est impliquée) ; 3 = modéré (plus de la moitié de la zone touchée est impliquée) ; 4 = sévère (toute la zone concernée) ; 5 = très sévère (zone entière avec des cicatrices atrophiques ou hypertrophiques proéminentes) [36]. Cette échelle a été appliquée indépendamment au visage, à la poitrine et au dos, et enfin un score de cicatrice composite (SCAR-S global) a été calculé pour chaque patient en additionnant les trois scores de cicatrice régionaux (plage 0–15). [36].

TABLE 1.4

Acne Scar Severity Score (SCAR-S), to be Independently Applied to the Face, Chest, and Back; the Overall Scar Score is the Sum of Scores from Each of these Three Sites

Category	Score	Description
Clear	0	No visible scars from acne
Almost clear	1	Hardly visible scars from 2.5 m away
Mild	2	Easily recognizable; less than half the affected area (e.g., face, back, or chest) is involved
Moderate	3	More than half the affected area (e.g., face, back, or chest) is involved
Severe	4	Entire area is involved
Very severe	5	Entire area with prominent atrophic or hypertrophic scars

Source: From Tan JK et al. *J Cutan Med Surg*. 2010;14:156–60, with permission.

Tableau 1.4 : Score de sévérité des cicatrices SCAR–S

Une étude récente évaluant la classification des cicatrices d'acné atrophiques par forme, taille et localisation qui visait à établir la fiabilité des évaluations par différents dermatologues, a montré que les évaluations basées sur la forme des cicatrices d'acné sont subjectives et ne donnent pas facilement un accord fort [37]. Pour cette raison, les auteurs ont suggéré un nouveau système de classification plus simple des cicatrices d'acné atrophiques basé uniquement sur leur taille : <2, 2–4 et > 4 mm, affectant les choix diagnostiques et thérapeutiques [37].

Il existe toujours un manque de consensus dans la littérature concernant la nomenclature et la classification des cicatrices d'acné. Un problème majeur est représenté par l'apparition pléomorphe de ces lésions qui peuvent entraîner une interprétation variable à l'examen clinique. Une méthode standard d'évaluation de la profondeur de la cicatrice représente un besoin non satisfait et est essentielle à des fins thérapeutiques et pronostiques. L'utilisation de nouvelles technologies pour l'analyse objective et reproductible des cicatrices d'acné, telles que l'échographie et la photographie numérique, peut aider à une évaluation et une classification plus précises et à une recherche de haute qualité.

IV. Matériels et méthodes :

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, uni centrique, descriptive et analytique pour évaluer les facteurs épidémio-cliniques associés aux cicatrices d'acné.

B. Durée de l'étude :

L'étude s'est étalée sur une durée de 06 mois allant de Novembre 2019 à Avril 2020.

C. Lieu de l'étude :

Un recueil de données des patients suivis en consultation spécialisée d'acné au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

D. Population étudiée :

Nous avons inclus dans notre étude 120 patients.

E. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients suivis pour acné et présentant des cicatrices d'acné.

F. Critères d'exclusion :

Il est exclu de notre étude tout patient suivi pour acné et ne présentant pas des cicatrices d'acné.

G. Les facteurs recherchés :

Pour les patients admis dans l'étude, ont été recueillis à travers un questionnaire comportant les rubriques suivantes (Voir fiche d'exploitation : Annexe1) :

- Les données sociodémographiques (âge, sexe, profession, niveau d'étude ainsi que le niveau socio-économique).
- Les antécédents personnels et familiaux d'acné et des cicatrices d'acné, l'âge de survenue ainsi que la durée d'évolution.
- Les habitudes du patient :
 - Tabagisme :
Passif ou actif, le nombre de paquet année fumés.
 - Application des traitements traditionnels :
Utilisation de préparations naturelles diverses à base de citron, carottes, tomates, miel, lait, les huiles essentielles, farine...
 - Utilisation des cosmétiques ;
Pharmaceutique (cosmétique médical) ou non pharmaceutique (produits en parfumerie et grandes surfaces) à type de produits couvrant comme les fond de teints, les bb Cream, les fards à joues, masque pour visage...
 - Photo protection :
Photo protection chimique, quel que soit le type de la marque ou la manière d'utilisation.
- Clinique :
 - Le phototype : selon la classification de fitzpatrick (0, I, II, III, IV, V, VI).
 - Le type de cicatrice d'acné : pigmentaire maculaire, atrophique,

hypertrophique ou chéloïde.

- Topographie et sa sévérité selon la classification de Goodman et Baron.
- Évaluation du type d'acné et sa classification selon l'échelle d'évaluation globale de l'acné (GEA),

Global Acne Evaluation (GEA)

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



H. Recueil des données :

A travers la plateforme Google forms sous forme de questionnaire rempli en ligne par les médecins au fil des consultations qui a été transcrit sur un dossier Excel. L'étude statistique descriptive et analytique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 17 en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU Hassan II de Fès.

V. Résultats :

A. Étude descriptive :

1. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

1-1. Le nombre :

Nous avons colligé un échantillon de 120 patients suivis en consultation spécialisée d'acné au service de dermatologie.

1-2. L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 25 ans avec des extrêmes allant de 13 à 48 ans, avec un écart type de 5,9.

1-3. Le sexe :

Les patients étudiés présentent un sexe ratio (H/F) de 0,29 avec 27 hommes étalant 22,5% pour 93 femmes recouvrant 77,5%. (Figure 25)

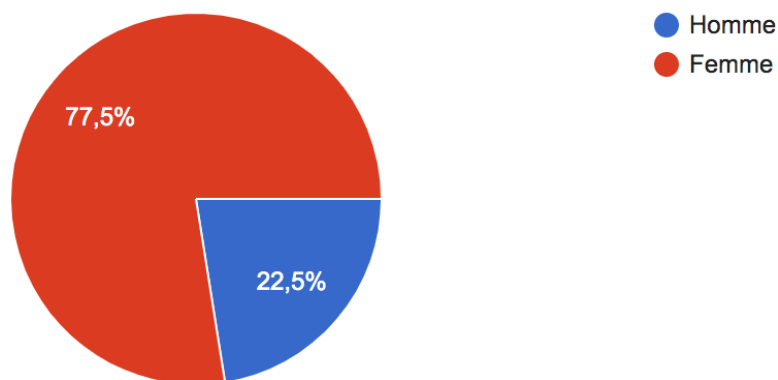


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du sexe.

1-4. Répartition selon les variables sociales :

51 de nos patients soit 42.5% étaient actifs sur le plan professionnel, suivi de 42 soit 35% des étudiants, 15 soit 12,5% de nos patients étaient sans profession puis les femmes au foyer avec un nombre de 12 soient 10%. (Figure 26)

Le niveau socio-économique (NSE) de nos patients était moyen (81,7%, n=98), 22 de nos patients soit 18,3% avait un NSE bas. (Figure 27)

Aucune couverture sociale n'a été noté chez 45 soit 38% de nos patients, 62% soit 55 des patients avaient une couverture sociale. (Figure 28)

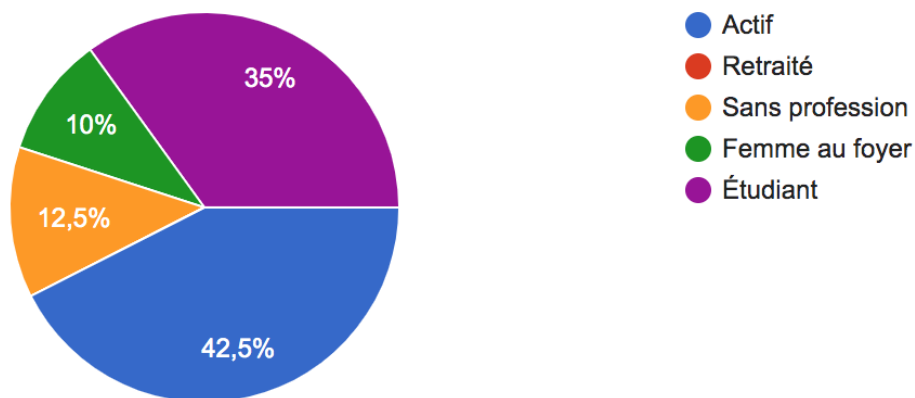


Figure 26 : Répartition selon la profession des patients

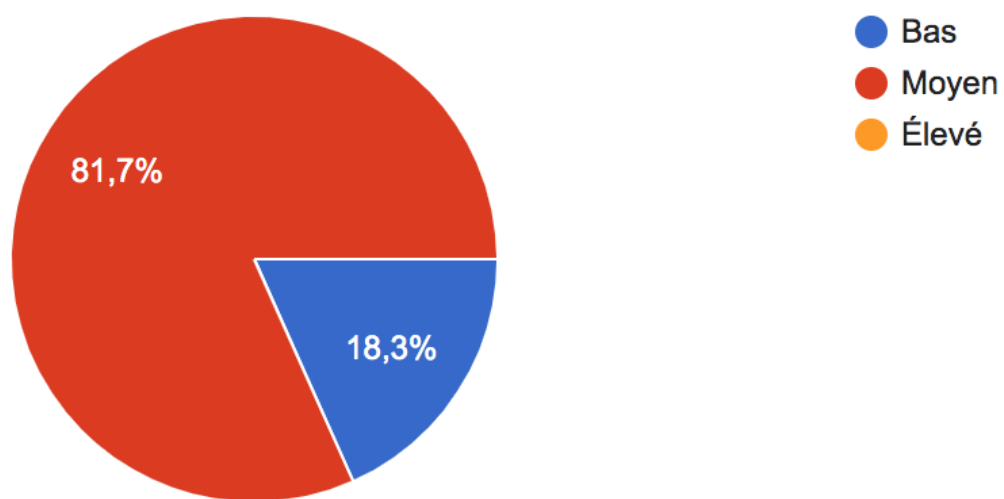


Figure 27: Répartition selon le niveau socio-économique

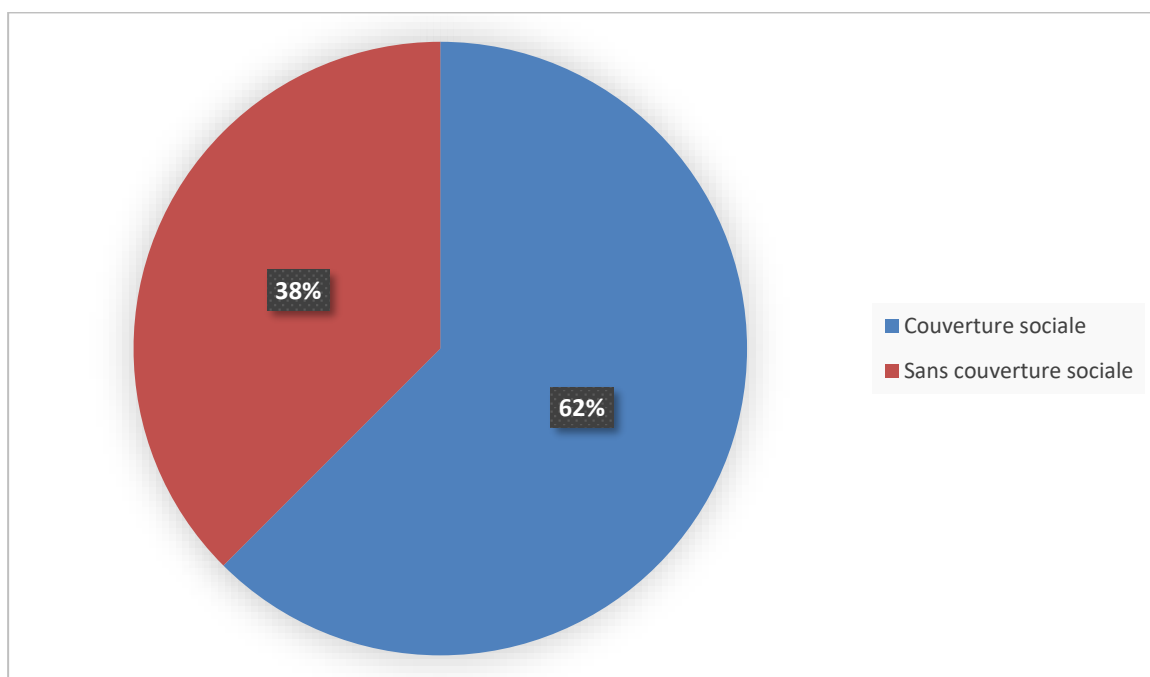


Figure 28 : Répartition selon la couverture sociale

1-5. Antécédents familiaux des cicatrices d'acné :

63 soit 52,5% de nos patients avaient un antécédent familial des cicatrices d'acné, 54 soit 45% des patients n'avaient pas d'antécédent familial de cicatrices, tandis que 3 soit 2,5% des patients déclarent ne pas se souvenir.

(Figure 29).

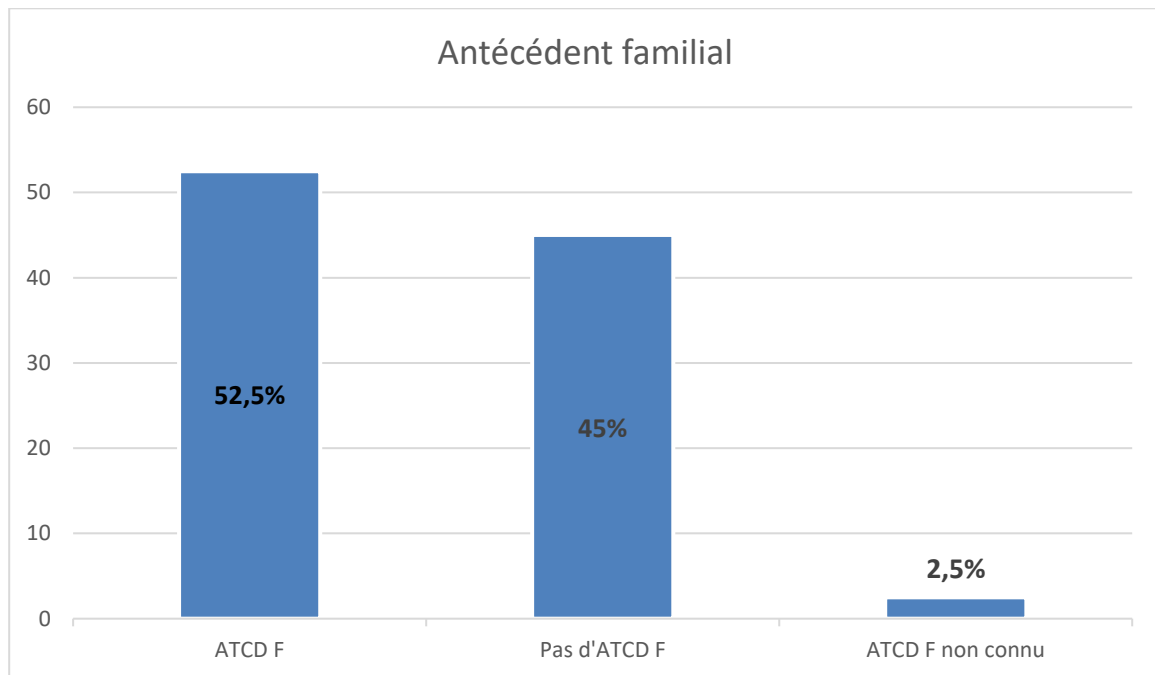


Figure 29 : Pourcentage des antécédents familiaux de cicatrices d'acné chez nos patients

52 soit 43,3% de nos patients avaient un antécédent de cicatrice dans la fratrie, 28 soit 23,3% des patients présentaient un antécédent maternel de cicatrices d'acné, on a retrouvé que 16 soit 13,3% des consultants avaient un antécédent paternel de cicatrices d'acné. (Figure 30)

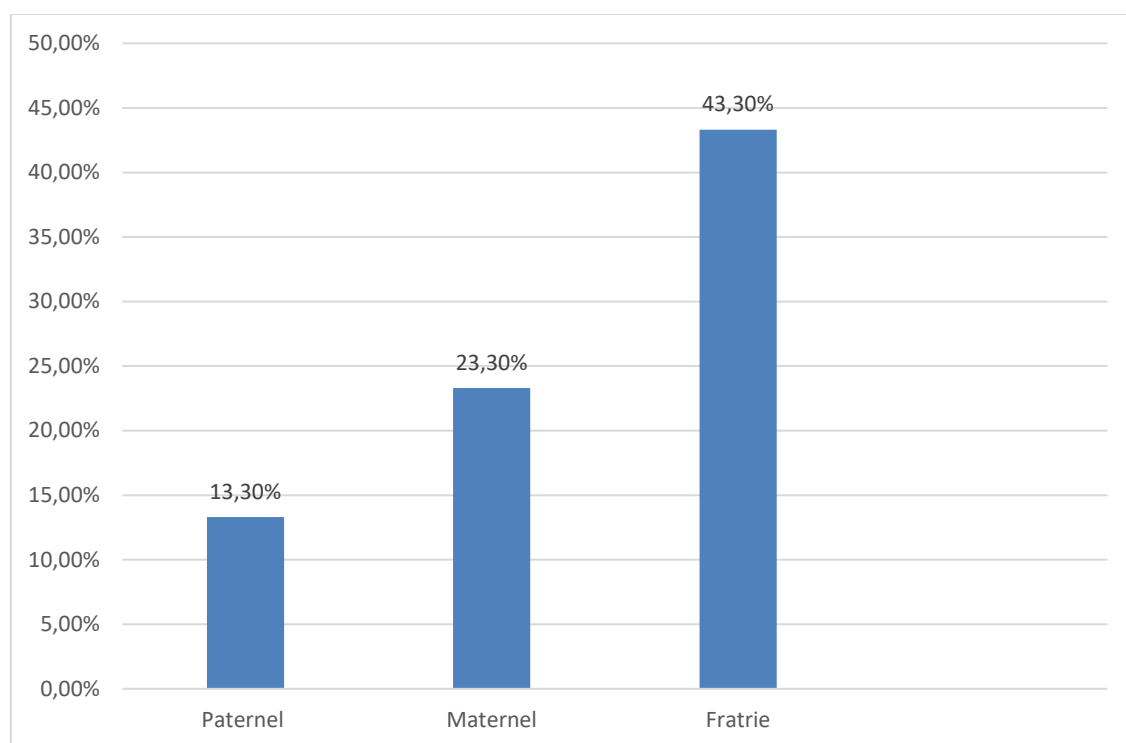


Figure 30 : Répartition des antécédents familiaux de cicatrices d'acné

1-6. Âge de début des cicatrices d'acné

L'âge moyen de début des cicatrices d'acné était de 20.74 ans avec des extrêmes de 15 à 32 ans.

La durée d'évolution moyenne des cicatrices d'acné était de 25,5 mois avant la consultation.

1-7. Histoire d'acné des patients :

104 soit 86,4% de nos patients avaient des lésions actives d'acné lors de la consultation, 13,3% (n= 16) des patients n'avaient pas de lésions actives et consultaient que pour les cicatrices d'acné. (Figure 31)

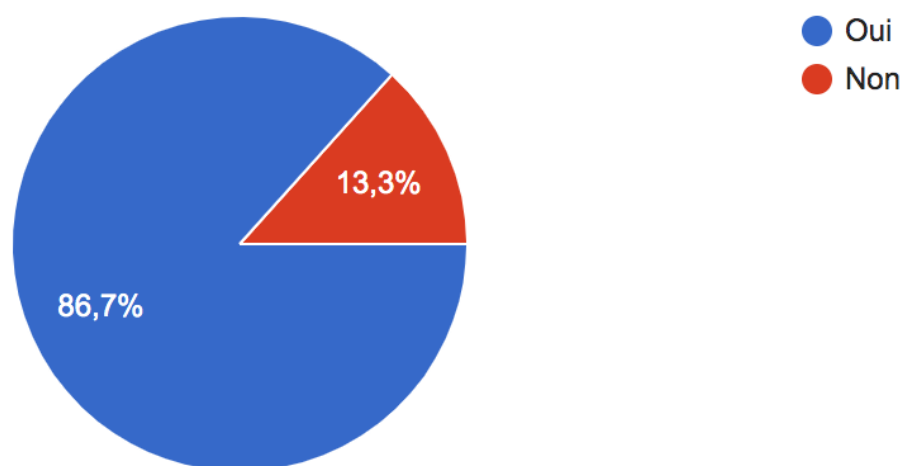


Figure 31 : le pourcentage des patients ayant des lésions actives d'acné

1-8. Habitudes des patients :

a. Tabagisme :

Seulement 14 soit 11,7% de nos patients, répartis en 11 hommes et 3 femmes, étaient des fumeurs actifs, à raison de 14.28 cigarettes par jour en moyenne pendant une durée moyenne de 6.54 ans. (Figure 32)

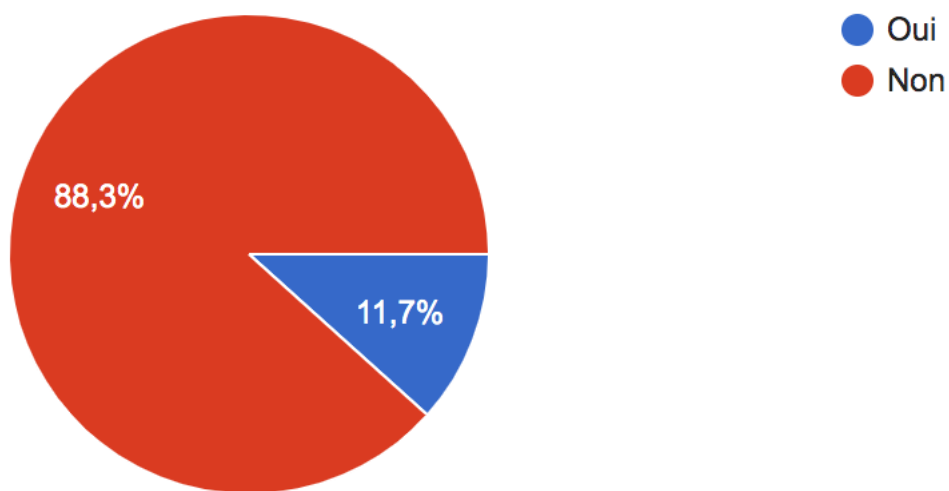


Figure 32: le pourcentage des patients tabagiques actifs

b. L'application de traitement traditionnel :

64 soit 53,3 % des patients de sexe féminin ont appliquées plusieurs traitements traditionnels avant de consulter un médecin, 56 soit 46,7% des patients n'ont jamais appliqués des traitements traditionnels. (Figure 33)

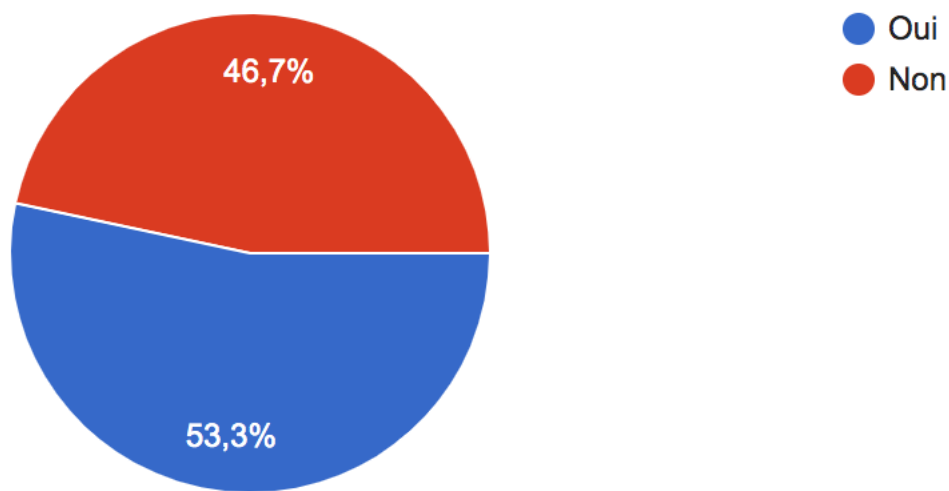


Figure 33: le pourcentage des patients appliquant des traitements traditionnels

c. Utilisation de cosmétiques :

L'utilisation des cosmétiques non pharmaceutiques a été rapportée chez 44.6% des cas (n=67), dominée par l'utilisation de fond de teint (25.7% n= 51). (Figure 34)

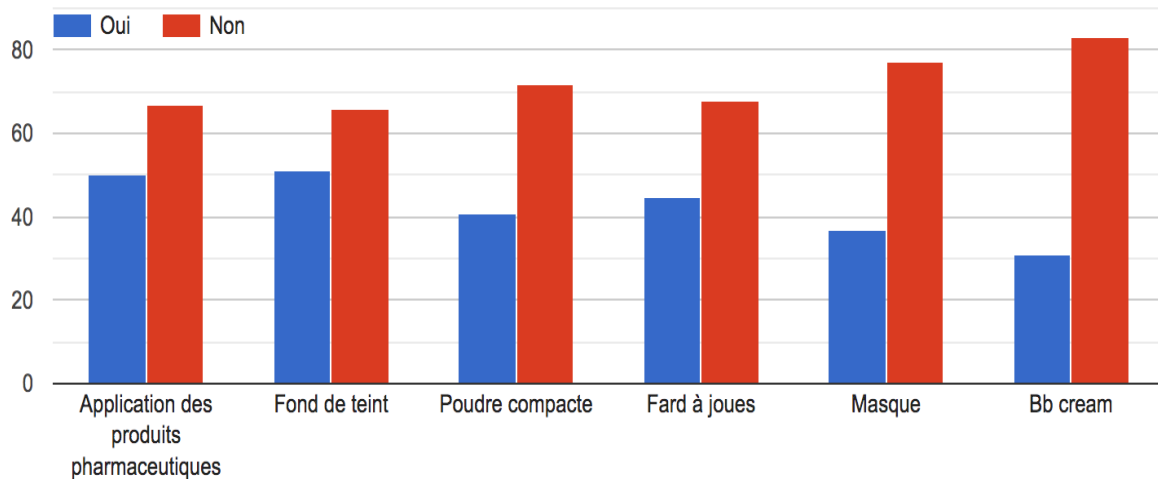


Figure 34 : la répartition des patients appliquant des produits cosmétiques

d. L'utilisation de la photo protection chimique :

L'application de photo-protection chimique type crème solaire indépendamment de l'apparition d'acné ou les cicatrices d'acné était retrouvé chez 57 des patients soit 47,5% personnes dont un seul homme. (Figure35)

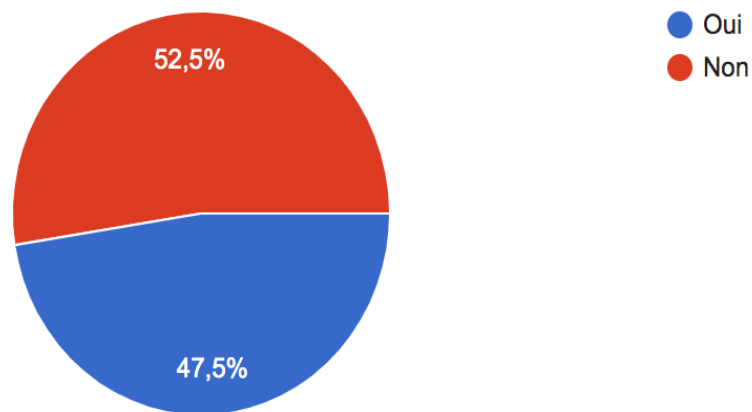


Figure 35: la répartition des patients appliquant la photo protection

2. Caractéristiques cliniques :

2-1. Phototype :

70 soit 58,3% de nos patients avaient un phototype IV, le phototype III été retrouvé chez 41 patients soit 34,2% des consultants, par contre 7 soit 5,8% des patients avaient un phototype V et 2 soit 1,7% des patients avaient un phototype II.

Les phototype I et VI n'ont pas été retrouvé dans notre échantillon. (Figure36)

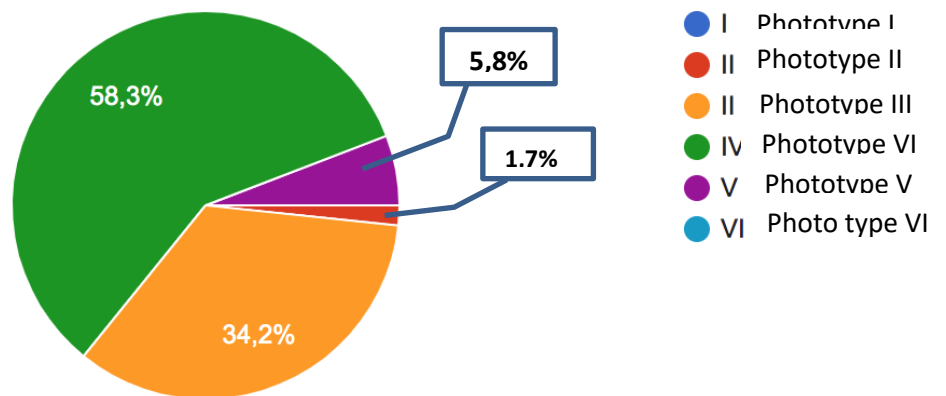


Figure 36: Répartition selon le phototype

2-2. Type de cicatrices d'acné :

Les cicatrices types macules pigmentées viennent au premier rang, 109 soit 82% consultants avaient des cicatrices hyper pigmentées.

Les cicatrices atrophiques sont classées en deuxième : 66 patients avaient des cicatrices en pic à glace, 26 patients avaient des cicatrices en pente douce, 9 consultants avaient des cicatrices en wagon.

5 patients avaient des cicatrices hypertrophiques et 3 avaient des chéloïdes. (Figure 37)

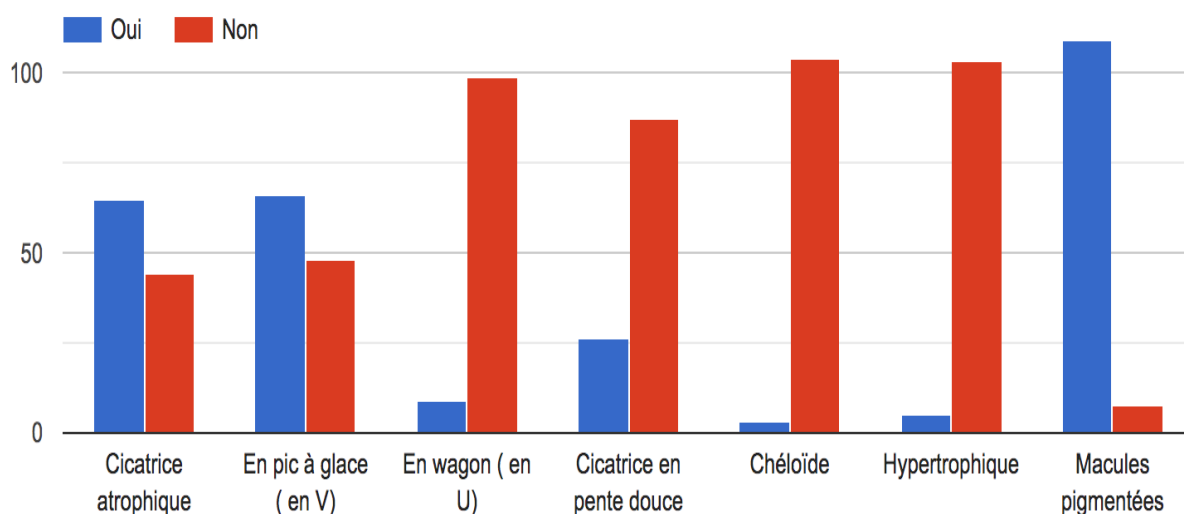


Figure 37: Répartition selon le type de cicatrices

2-3. Localisation des lésions :

Après l'identification des types de cicatrices d'acné, la localisation au niveau de la face été trouvées chez 88,2% soit 102 des patients.

Les zones les plus touchées du visage sont : les joues (87,9%), la mandibule (6%) et suivi du front (6,1%).

En extra facial : les cicatrices d'acné au niveau du dos étaient présentes chez 56 patients, 47 patients avaient des cicatrices du décolleté (Figure 38)

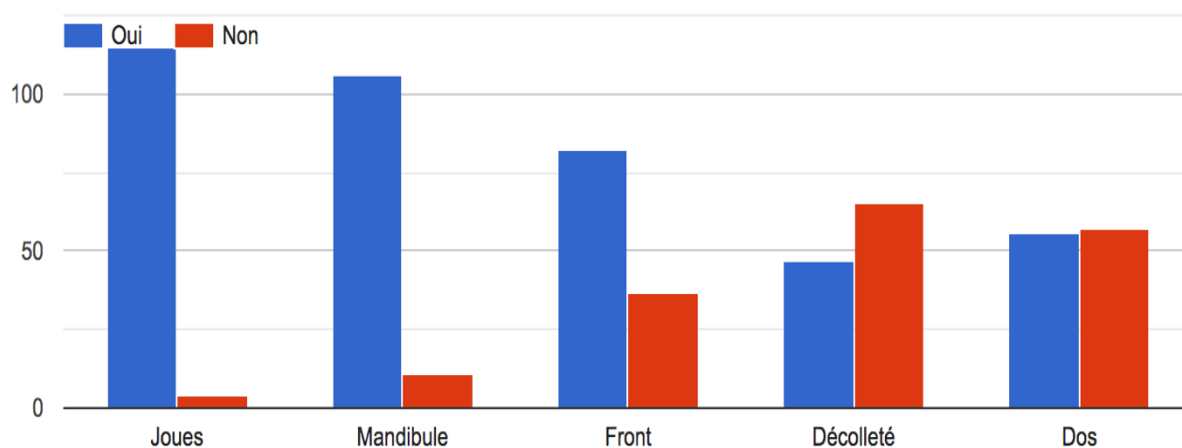


Figure 38: Répartition des cicatrices selon la localisation

2-4. Évaluation de la sévérité des cicatrice d'acné:

Concernant la sévérité des cicatrices, calculée selon le score de Goodman et Baron, : le grade 2 était retrouvé chez 63 soit 57,8 % des patients, 30 soit 27,5% des patients étaient classés grade 1, 13 soit 11,9% des patients étaient classés grade 3 et seulement 3 soit 2,8 % des patients étaient classés grade 4 et qui étaient de sexe masculin. (Figure 39)

N.B ; la prédominance de cicatrice graves chez le sexe masculin est due probablement à la taille de l'échantillon.

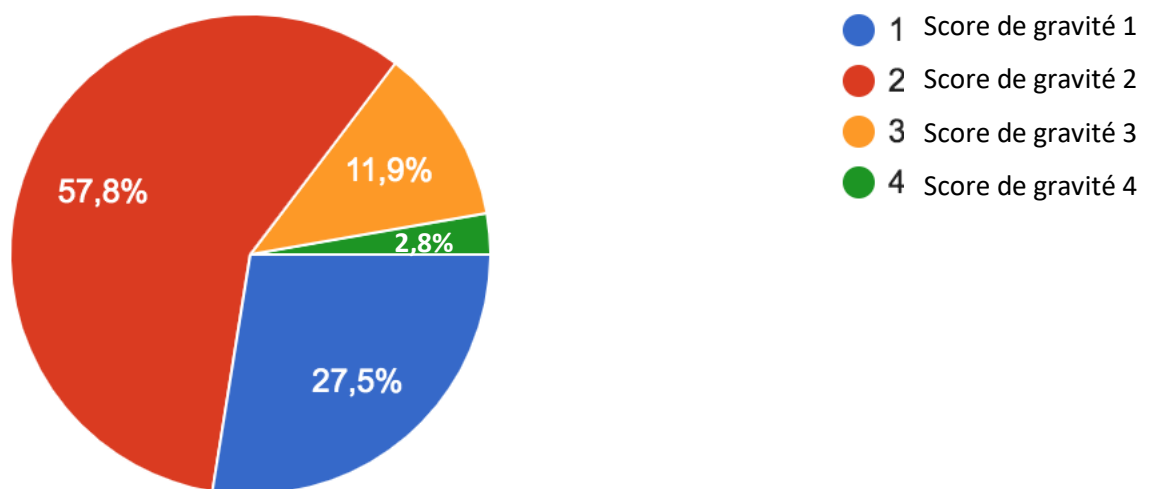


Figure 39: Pourcentages selon le score de gravité des cicatrices selon le score Goodman et Baron

2-5. La sévérité de l'acné :

Selon le score de gravité d'acné (GEA) (0-5), 40 % soit 44 patients avaient des scores de gravité 2 et 3, seulement 12,7% soit 14 patients avaient un score de sévérité 4.

6 soit 5,5% des patients avaient un score de gravité 1, par contre 2 patients soit 1,8% avaient un score de sévérité de 6. (Figure 40)

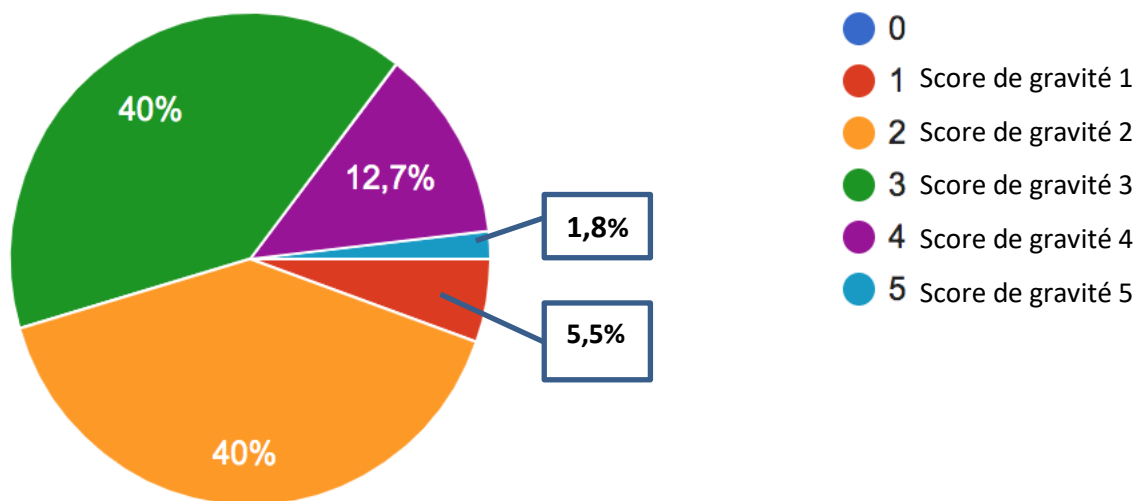


Figure 40 : Répartition des pourcentages selon le score de gravité d'acné (GEA)

B. Étude analytique :

Grâce à l'intégration logicielle, nous avons étudié la corrélation entre les cicatrices d'acné et les caractéristiques sociodémographiques, les signes cliniques et les habitudes des patients.

On a calculé le p value, si ($p > 0,05$) l'association n'est pas significative, par contre la corrélation s'est révélée significative si ($p < 0,05$).

a. Corrélation entre le sexe et la gravité des cicatrices d'acné :

Il n'y pas de corrélation significative entre La gravité des cicatrices d'acné et le sexe. ($p = 0,523$).

b. Corrélation entre niveau social et la sévérité des cicatrices d'acné :

Dans cette analyse on a pas trouvé de corrélation entre le niveau social et la sévérité des cicatrices d'acné. ($p = 0,030$)

c. Corrélation entre ATCD familiaux de cicatrices et cicatrices d'acné :

L'étude de l'association entre l'antécédent familial des cicatrices d'acné et la survenue des cicatrices était non significative ($p = 0,960$).

d. Corrélation entre le phototype et les cicatrices d'acné :

Une corrélation significative ($p = 0.03$) a été retrouvé avec les phototypes foncés soit VI et V. Contrairement aux phototypes clair III et II, il n'y avait pas de corrélation ($0,07$).

e. Corrélation entre type d'acné et cicatrices d'acné :

Pas de corrélation entre le type d'acné et la survenue des cicatrices d'acné.

f. Corrélation entre gravité de l'acné et cicatrices d'acné :

La gravité de l'acné et la sévérité des cicatrices d'acné n'a pas montré de corrélation significative ($p = 0,001$).

g. Corrélation entre durée d'évolution d'acné et apparition des cicatrices :

La comparaison entre la durée d'évolution d'acné et les patients ayant des cicatrices n'a pas montré de différence statistiquement significative ($p = 0,079$)

h. Corrélation entre la survenue des cicatrices d'acné et les habitudes du patient :

Il n'y avait pas de relation significative entre le tabagisme et la survenue des cicatrices d'acné ($p = 0,265$).

L'application de traitement traditionnel et les produits cosmétiques n'avaient pas montré de relation significative avec la sévérité des cicatrices d'acné.

L'application de photo protection n'avait pas d'association significative avec la survenue des cicatrices dans notre échantillon.

VI. DISCUSSION :

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique du FPS courante chez les adolescents, pouvant persister à l'âge adulte. Touchant le visage, la poitrine et le dos respectivement, où les glandes pilo-sébacées sont les plus abondantes [2].

Les cicatrices surviennent lors de la guérison de l'acné active par la réaction inflammatoire induite dans la pathogénie de l'acné suite à l'hyper kératinisation et la colonisation épidermique par le C.acnes ceci stimule le processus de cicatrisation, ceci implique des médiateurs chimiques solubles, des composants de la matrice extracellulaire, des kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules nerveuses et des cellules sanguines infiltrantes comme les lymphocytes, les monocytes et les neutrophiles.

Les cicatrices proviennent du site de la lésion tissulaire d'acné et peuvent être atrophiques, hypertrophiques, chéloïdes ou pigmentées. Cette classification se base par une perte nette (atrophique) ou d'un gain (hypertrophique et chéloïde) de collagène. Pour les cicatrices pigmentées elles impliquent une activation de la mélanogénèse en activant la tyrosinase.

Le consensus concernant la nomenclature et la classification des cicatrices d'acné reste un sujet de débat, les échelles de notation actuelles se concentrent principalement sur la notation subjective de la zone globale d'implication et d'apparence. Peu de systèmes de classement prennent en compte la profondeur des cicatrices ou des sous-types de cicatrices.

Les formes cliniques sévères d'acné représentent une urgence thérapeutique vu la rançon cicatricielle important pouvant avoir un impact socio-psychologique très lourd pour le patient.

Données épidémiologique des cicatrices d'acné :

La comparaison avec les études sur les cicatrices post-acnéiques est difficile en raison du large éventail de méthodes, de l'âge de la population et de la définition des cas.

La prévalence globale et les facteurs associés aux cicatrices d'acné doivent être encore clarifiés. De ce fait on étudiera la fréquence calculée dans différentes études de différents pays.

La prévalence des cicatrices d'acné dans la population générale est estimée entre 1% et 11%. [38,39]

Dans une étude française faite par l'équipe de Poli et Dreno, portant sur 3305 femmes âgées de 25 à 40 ans, 49% des participants ont déclaré avoir des cicatrices d'acné basés sur un questionnaire. [40]

A Hong Kong, Teo et al. [41] ont mené une enquête auprès des adolescentes acnéiques et ont trouvé une prévalence de cicatrice de 52,6% sur un échantillon de 522 personnes.

Jerry Tan et ses collaborateurs en Philadelphie-USA, ont mené une étude récente portant sur 1972 patients consultants pour acné, 43% soit 843 personnes avaient des cicatrices d'acné. [46]

Au Nigeria, Yahya et al. Ont recensé 768 adolescents ayant une acné, 23% des patients avaient des cicatrices. [42]

Dans notre étude, nous avons inclus que des patients présentant des cicatrices d'acné.

Facteurs prédictifs des cicatrices d'acné

a. Le sexe :

Peu d'études ont examiné l'incidence des cicatrices d'acné selon le sexe. Des résultats controversés sont notés selon les tranches d'âges et la population étudiée.

En Angleterre, Golden et al. ont rapporté une fréquence de 11% de cicatrices d'acné chez les hommes et 14% chez les femmes (nombre = 231 femmes et 130 hommes) [34].

En Australie, Kilkenny et al. ont inclus 266 adolescents, ayant indiqué une prévalence de 26,1% de cicatrices d'acné chez les garçons et 73,9 % chez les filles.[44]

Au Nigeria, Yahya et al. n'ont pas trouvé de différence entre les deux sexes sur les 768 adolescents étudiés. [42]

Dans notre série, on a noté une prédominance féminine estimée à 77,5% , ceci peut être expliqué par le seuil plus élevé pour la recherche d'un traitement médical par des femmes ou à des taux d'adhésion inférieurs des hommes.

Cependant en terme de sévérité des cicatrices d'acné selon le sexe : Layton et al. ont observé une incidence plus élevée de cicatrices sévères chez les hommes comme les cicatrices hypertrophiques et chéloïdiennes avec un risque calculé à trois fois de développer des cicatrices graves que les femmes et ceci est expliqué majoritairement par le facteur racial et génétique. [38], [43].

b. L'antécédent familial :

La génétique est importante pour déterminer la sensibilité individuelle aux cicatrices d'acné.

Dans une étude britannique, Goulden et al. ont étudié 204 patients présentant des cicatrices d'acné de plus de 25 ans, le risque de cicatrice d'acné était significativement plus élevé chez des patients ayant un ATCD de cicatrices chez les parents que celui du parent d'un individu non affecté [43].

Une revue systématique de la littérature, faite par J.TAN et ses collaborateurs au Canada, [47] portant sur les facteurs de risque cliniques des cicatrices d'acné atrophique, une enquête de type Delphi réalisées par des experts dermatologues en acné, les antécédents familiaux de cicatrices d'acné étaient un facteur de risque de survenue des cicatrices avec un OR de 2,14 avec un intervalle de confiance inférieur à 1.

Bien que des études similaires examinant le risque familial de cicatrices fassent défaut, la génétique est susceptible de jouer un rôle car la majorité des patients rapportent souvent que leurs parents avaient également de graves cicatrices d'acné dans leur jeunesse.

Dans notre étude l'antécédent familial des cicatrices était de 52,2%, ceci appui l'hypothèse de la génétique. Cependant nous n'avons pas trouvé une corrélation significative entre l'ATCD familial et la survenue des cicatrices mais ceci doit être vérifié sur un échantillon plus représentatif de la population.

c. Selon les facteurs socio-économiques :

Selon l'étude grecque de Dessinioti et al. des facteurs tels que le statut socio-économique et le niveau d'éducation, ont été étudiés en ce qui concerne les cicatrices d'acné. Aucune association n'a été trouvée, ce qui peut être dû à l'homogénéité de la population constituant l'échantillon de cette étude. [48]

Même constations faites par l'équipe brésilienne de Lauremann et al. qui ont montré qu'il n'y avait de corrélation significative entre le niveau économique et la survenue de cicatrices, $p=0.9$. [49].

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients de moyen NSE étaient majoritaires (81,7%) par rapport aux patients de bas NSE, les premiers sont plus adhérents au suivi et au traitement, ce qu'on peut expliquer par le coût élevé des traitements et la fréquence des consultations que ne peuvent s'offrir les derniers.

d. Le tabac :

Aucune association entre le tabagisme et les cicatrices d'acné n'a été trouvée selon l'étude grecque de Dessinioti et al., mais la plupart des patients (76%) étaient des non-fumeurs. [33]

Aussi, dans l'étude brésilienne de Lauremann et al. on a montré qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre le tabac et la population étudiée avec un p à 0,6. [49].

J.TAN et ses collaborateurs au Canada, ont jugé que le tabagisme est un facteur <moins pertinent> dans la survenue des cicatrices d'acné de type atrophique avec un rang médian à 18. [47]

Par contre, la consommation régulière de cannabis était fortement associée à l'acné selon une enquête française menée auprès de plus de 10000 sujets tabagisme et s'associée surtout à l'acné rétentionnelle d'adulte. [50]

Dans notre étude aucune corrélation n'a été trouvée entre le tabagisme et les cicatrices d'acné, à noter que seulement 11,7% des patients étaient des fumeurs actifs.

e. L'application de cosmétique:

Les produits cosmétiques couvrant comme les fonds de teint modifient la barrière cutanée, bloquent la sécrétion de sébum et déséquilibrent le microbiote cutané, activant ainsi l'immunité innée déclenchant l'inflammation et ainsi le phénomène de cicatrisation pathologique en déclenchant de poussées d'acné.

Les huiles essentielles ou des fonds de teint trop gras ou huileux, du maquillage en poudre, peuvent provoquer de l'acné rétentionnelle et des cicatrices hyper pigmentées. [48–49].

Dans notre étude, 25,7% des patientes utilisaient des fond de teints et 53,3 % des patientes avaient déjà appliqué des traitements traditionnels (miel, tomates, citron, café, etc...) ont été des femmes et avaient des cicatrices d'acné.

L'application des cosmétiques couvrants tel que les fond de teints a été prouvé inducteurs de lésions rétentionnelle d'acné, de ce fait on peut conclure que par conséquent ils peuvent induire des cicatrices par le biais de l'inflammation, quoique des études dans ce sens ne sont pas faites.

f. Le phototype :

Le phototype humain est établi par plusieurs gènes qui déterminent le type et le taux des mélanines synthétisées. Il est admis que les populations composées d'individus à phototypes sombres ont une incidence augmentée de cicatrices par rapport aux populations majoritairement à phototypes clairs, mais tous les phototypes peuvent être atteints. [8]

Aux états unis, Marneros et al. [7] ont étudié les arbres généalogiques de plusieurs familles africaines dont certains membres souffraient de chéloïdes en dehors des cicatrices d'acné. Sur 341 membres, 96 cas de chéloïdes avaient été observés. Il en ressortait une transmission sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance clinique incomplète et une expression variable. Des travaux plus récents du même auteur sur des familles japonaises et africaines originaires des États-Unis ont pu mettre en évidence des gènes probablement en relation avec les chéloïdes sur les chromosomes 2 et 7 [10].

Dans notre étude on a retrouvé une corrélation significative entre le phototype foncé et l'apparition des cicatrices graves tels que les chéloïdes et ceci rejoint les résultats des études récentes.

g. L'histoire naturelle d'acné :

Les études sont controversées, mais une corrélation significative entre la gravité de l'acné et le degré de cicatrices a été étudiée.

Une analyse multivariée a révélé que la gravité, le délai entre l'apparition de l'acné et la rechute de l'acné étaient des facteurs de risque importants de développement de cicatrices. Pour les patients souffrant d'acné faciale sévère à très sévère, la prévalence des cicatrices a atteint 74% au Brésil, 79% en France et 77% aux USA. Chez les patients souffrant d'acné modérée, la prévalence des cicatrices était de 55%, 48% et 51%, respectivement. Pour les patients avec une acné presque légère, la prévalence des cicatrices était respectivement de 30%, 22% et 28%. [32]

Dans l'analyse de régression logistique multivariée de l'étude grecque de Dessinioti et al. la gravité et la durée d'évolution de l'acné ne montraient aucune corrélation avec la sévérité des cicatrices d'acné.[48]

La revue systématique de la littérature, faite par J.TAN et ses collaborateurs au Canada, [47] portant sur les facteurs de risque cliniques des cicatrices d'acné atrophique, une enquête de type Delphi réalisée par des experts dermatologues en acné, les formes d'acné classées sévères et inflammatoires et chroniques étaient deux facteurs très pertinents pour la survenue des cicatrices avec un OR de 3,68 avec un intervalle de confiance inférieur à 1.

Notre série n'a pas trouvé une corrélation significative entre la sévérité de l'acné et la sévérité des cicatrices d'acné chez nos patients.

En effet, on suggère que les cicatrices peuvent se produire avec tout type d'acné, même tôt après leurs développements. Ce n'est peut-être pas la durée de l'acné en soi, mais la durée des exacerbations inflammatoires qui prédisposent aux cicatrices. [34]

VII. Conclusion

L'acné est une pathologie inflammatoire du FPS qui affecte un pourcentage élevé de la population jeune. Sans prévention primaire appropriée et efficace des cicatrices post-acnéiques surviennent chez environ 80 à 95% de tous les patients, elles sont souvent esthétiquement inacceptables pour les patients et elles ajoutent une détresse psychosociale importante qui est observée chez les patients souffrant d'acné vulgaire, ceci rend le souci de la formation de cicatrices est l'un des principaux facteurs motivant les patients à chercher un traitement contre l'acné.

Les cicatrices d'acné sont une conséquence de l'interaction complexe entre l'inflammation, les traumatismes répétitifs et le mode de cicatrisation, qui peuvent être aggravées par l'hôte et les facteurs environnementaux. La raison pour laquelle les patients développent des cicatrices d'acné reste toujours controversée d'autant plus que peu d'études se sont intéressées à ce sujet.

Les études recensées ont montré que les orientations futures pour prévenir le risque de cicatrices d'acné se base sur une bonne compréhension de la physiopathologie des cicatrices, ainsi que la reconnaissance des facteurs externes influençant la persistance de l'inflammation cutanée.

Il est établi actuellement que les cicatrices d'acné peuvent survenir même avec des formes d'acné légères, particulièrement chez un patient de sexe masculin ou ayant un antécédent familial de cicatrices, avec une évolution d'acné de plus d'un an, les médecins devraient envisager d'intensifier le traitement.

Le traitement rapide et précoce des lésions inflammatoires de l'acné reste la meilleure approche.

Il semble que les africains et les asiatiques sont plus susceptibles à développer des cicatrices graves comme les chéloïdes.

Pour les autres facteurs socio-économiques ainsi que les habitudes des patients

comme le tabagisme et l'application de cosmétiques nécessitent plus d'études avec des échantillons plus significatifs pour pouvoir les introduire ou non comme facteurs prédisposant aux cicatrices d'acné.

Des études supplémentaires sur la compréhension du développement des cicatrices d'acné sont nécessaires pour aider à les prévenir, car les thérapies efficaces contre les cicatrices restent limitées et très coûteuses.

Les perspectives : la réalisation des études prospectives et des cohortes, sur une tranche d'âge comprenant les adolescents aux jeunes adultes (tranche la plus touchée) fournirait des données supplémentaires plus cohérentes.

Des études prenant en compte la particularité géographique et économique des pays maghrébins.

Des tests pratiques pour évaluer la gravité clinique des cicatrices en incluant tous les types possibles de cicatrices.

Résumé

Introduction :

Les cicatrices d'acné sont une complication redoutable à long terme qui peut toucher jusqu'à 95% des patients atteints d'acné vulgaire. La prévalence des cicatrices d'acné dans la population générale mondiale est estimée entre 1% et 11%.

Les cicatrices d'acné peuvent être émotionnellement pénibles pour les patients et peuvent affecter tous les aspects de leur vie.

Objectif de l'étude :

Décrire la prévalence des cicatrices d'acné.

Évaluer les corrélations possibles entre le profil épidémio-clinique des patients et la survenue des cicatrices d'acné dans notre population marocaine.

Matériel et méthode :

Nous avons mené une étude prospective uni centrique pour évaluer les facteurs épidémio-cliniques associés aux cicatrices faciales d'acné avec un recueil de données des patients suivis en consultation spécialisée en acné au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès, de Novembre 2019 à Avril 2020.

Pour notre étude, on a recueilli l'âge, le sexe, le tabagisme, les antécédents familiaux de cicatrices d'acné, l'application de traitement traditionnel et l'historique des traitements antérieurs contre l'acné. Un examen physique avec iconographie pour évaluer l'acné active sur le visage, notée par l'échelle d'évaluation globale de l'acné (GEA) (0–5), ainsi qu'une évaluation des cicatrices d'acné selon la classification de Goodman et Baron (1–4) a été enregistrée.

Résultats :

Au total 120 patients ont été inclus, dont 77,5 % de femmes et 22,5 % des hommes. L'âge moyen était de 25,064 avec des extrêmes allant de 13 à 48 ans.

Concernant le niveau d'étude 42,5% étaient actifs sur le plan professionnel, suivi de 35% des patients, 12,5 % de nos patients étaient sans profession puis les femmes au foyer estimées à 10%.

Le niveau socio-économique était moyen chez 81,7% de nos patients, 37,5% de nos patients n'avaient aucune couverture sociale. L'antécédent familial d'acné était retrouvé chez 43,3% de nos malades.

L'âge moyen de début des cicatrices d'acné était de 20.74 avec une durée d'évolution moyenne à 25,5 mois. Plus de la moitié des consultants avaient un phototype IV (60,2%) suivi du phototype III(33 %).

Les cicatrices d'acné sur le visage ont été trouvées chez 88,2% des patients, avec atteinte prédominante des joues (75,9%), puis la mandibule et le cou (12%). Les cicatrices type macules pigmentées est le type le plus fréquent (82,2%) suivi des cicatrices atrophiques et en pic à glace (12%) avec seulement 2 cas de cicatrices hypertrophiques et un seul patient avec des cicatrices chéloïdes.

Concernant la sévérité des cicatrices, calculée selon le score de Goodman et Baron, le Grade 2 était plus fréquent avec un pourcentage de 54,3% par contre le grade 4 n'est observé que chez 3,2% des patients dont 53 % des cicatrices sévères ont été noté chez les hommes.

L'étude de l'association entre l'antécédent familial des cicatrices d'acné et la survenue des cicatrices était non significative ($p=0,960$). En ce qui concerne la gravité de l'acné et la sévérité des cicatrices d'acné a montré une corrélation significative ($p =0,001$), avec une prédominance de l'acné inflammatoire (52%). Par contre, il n'y a pas de relation significative entre l'IMC et l'apparition des cicatrices d'acné, aussi pour le tabagisme($p=1$).

Discussion :

La prévalence globale des cicatrices d'acné varie selon les études et les pays, elle est estimée entre 35% à 50% en Europe, avec des taux plus élevés en Asie (55%) chez des patients acnéiques. La prédominance féminine est notée dans plusieurs enquêtes par rapport aux hommes, Cependant les hommes souffrant d'acné avaient un risque presque trois fois plus élevé de cicatrices par rapport aux femmes avec des formes d'acné plus grave, ceci peut être expliqué par le seuil plus élevé pour la recherche d'un traitement médical par des femmes ou à des taux d'adhésion inférieurs des hommes, la relation avec les androgènes est controversée.

La localisation significative des cicatrices d'acné se situait préférentiellement dans la région malaire et mandibulaire, ainsi que sur le dos et ceci rejoint nos résultats. Les cicatrices atrophiques étaient le type prédominant dans plusieurs études.

La corrélation entre la gravité de l'acné et la présence de cicatrices a été objectivée, particulièrement entre le nombre de lésions inflammatoires et la présence de cicatrices, et ceci a été expliqué par la présence de réponse immunitaire spécifique et prolongée au niveau du derme chez des patients ayant une acné papulo-nodulaire après réalisation des biopsies selon une étude allemande.

Par contre la gravité et la durée de l'acné n'étaient pas associées aux cicatrices, ce qui suggère que les cicatrices peuvent se produire avec tout type d'acné, mais c'est la durée des exacerbations inflammatoires de l'acné qui prédispose le plus aux cicatrices.

Des facteurs tels que le statut socio-économique, le niveau d'éducation, le tabagisme et l'obésité ont été étudiés, mais aucune association n'a été trouvée actuellement.

Malgré l'hétérogénéité des études, la majorité des auteurs confirment que, le traitement rapide et précoce des lésions inflammatoires de l'acné peut prévenir l'apparition des cicatrices ainsi que la reconnaissance des patients masculins en tant que groupe à risque accru pour les cicatrices d'acné.

Conclusion :

La comparaison avec les études sur les cicatrices post-acnéiques est difficile en raison du large éventail de méthodes, de l'âge des populations concernée. Mais une approche rapide et efficace contre l'acné inflammatoire, peut-être le moyen le plus efficace de prévenir les cicatrices.

ANNEXE

Fiche d'exploitation : Facteurs influençant la survenue des cicatrices d'acné.

A- Identité :

IP : N° téléphone :
Âge : ans Sexe : M ☐ F ☐
Profession :
 Actif ☐ Retraité ☐ Sans profession ☐
 Femme au foyer ☐ Étudiant ☐ Autre :
Statut économique :
 Élevé ☐ Moyen ☐ Faible ☐
Niveau d'études :
 Aucun ☐ École coranique ☐ Primaire ☐
 Secondaire ☐ Universitaire ☐
Couverture sociale :
 CNSS ☐ CNOPS ☐ RAMEL ☐
 Aucune ☐ Autres :

B- Cicatrices d'acné :

ATCD familial de cicatrice d'acné : Oui ☐ Non ☐
Si oui : Maternel : Oui ☐ Non ☐
 Paternel : Oui ☐ Non ☐
 Fratrie : Oui ☐ Non ☐
Intervalle entre la survenue de l'acné et les cicatrices d'acné (mois) :
Intervalle entre l'installation des cicatrices et consultation (mois) :
Phototype : I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI ☐
Type de cicatrice :
 ☐ Cicatrice atrophique
 ☐ En pic à glace (en V)
 ☐ Type wagon (en U)
 ☐ Cicatrice en pente douce
 ☐ Chéloïde
 ☐ Hypertrophique
 ☐ Macule pigmentée

Grade de sévérité : selon Goodman and Baron

Table 1 Grading of acne scar severity (adapted from Goodman and Baron [7])

Grade	Level of disease	Clinical features
1	Macular	Erythematous, hyper or hypopigmented flat marks (color problem)
2	Mild	Atrophy or hypertrophy may not be obvious at social distances of ≥ 50 cm; covered by makeup or the shadow of shaved beard hair (men) or normal body hair
3	Moderate	Atrophic or hypertrophic scarring is obvious at social distances of ≥ 50 cm; not covered by makeup or the shadow of shaved beard hair (men) or normal body hair; atrophic scars can be flattened by manual stretching of the skin
4	Severe	Atrophic or hypertrophic scarring is evident at social distances of ≥ 50 cm; not covered by makeup or atrophic scars not flattened by manual stretching of the skin

Grade calculé :

C- L'histoire d'acné du patient

Habitudes du patient :

Application de cosmétiques pharmaceutiques : Oui ☐ Non ☐

Fond de teint : Oui ☐ Non ☐

Bb Cream : Oui ☐ Non ☐

Poudre compacte : Oui ☐ Non ☐

Fard à joues : Oui ☐ Non ☐

Masques : Oui ☐ Non ☐

Tabagisme actif : Oui ☐ Non ☐

Tabagisme passif : Oui ☐ Non ☐

Application de traitement traditionnel : Oui ☐ Non ☐

Utilisation des mesures de photo-protection : Oui ☐ Non ☐

Type d'acné :

Rétentionnelle ☐

Inflammatoire ☐

Papules ☐

Pustules ☐

Nodules ☐

Abcès ☐

Siège des lésions :

Joues ☐ mandibule ☐ front ☐

Décolleté ☐

Dos ☐

Stade de sévérité d'acné (GEA) calculé :

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

Présence de lésions actives d'acné : Oui ☐ Non ☐

Objectifs de l'étude :

- Étayer les données épidémiologiques et physiopathologiques de l'acné et des cicatrices d'acné.
- Étudier les différents types de cicatrices d'acné.
- Identifier les différents facteurs influençant la survenue des cicatrices d'acné.
- Évaluer les corrélations entre les facteurs étudiés et la survenue des cicatrices d'acné.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Ewa Chlebus MD, PhD & Marcin Chlebus PhD (2017): Factors affecting the course and severity of adult acne. Observational cohort study., Journal of Dermatological Treatment, DOI: 10.1080/09546634.2017.1329500
- [2]. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(Suppl 5): 8–12.
- [3]. Fabbrocini, G., Annunziata, M. C., D'Arco, V., De Vita, V., Lodi, G., Mauriello, M. C., ... Monfrecola, G. (2010). Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. Dermatology Research and Practice, 2010, doi:10.1155/2010/893080
- [4]. Clark, A. K., Saric, S., & Sivamani, R. K. (2017). Acne Scars: How Do We Grade Them? American Journal of Clinicaldermato2018.
- [5]. Evaluation, Prevention, and Management of Acne Scars: Issues, Strategies, and Enhanced Outcomes, Gabriella Fabbrocini MD and Sara Cacciapuoti MD
- [6]. Journal of Drugs in Dermatology December 2018 • Volume 17 • Issue 12 (Supplement).
- [7]. Abell E. Embryology and anatomy of the hair follicle. In : Olsen EA ed. Disorders of hair growth, diagnosis and treatment. New York : McGraw–Hill, 1994 : 1–19
- [8]. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes, Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Volume 136, n° S6 pages 247–251 (octobre 2009) Doi : 10.1016/S0151–9638(09)72527–X.
- [9]. Prost–Squarcioni C, Heller M, Fraitag S. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol 2005; 132 : 8S5–48.
- [10]. Rosenfeld RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. Dermatology 1998 ; 196 : 43–46

- [11]. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 2003; 139: 897-900.
- [12]. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 139-144.
- [13]. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol* 2016; 174: 1299-1307.
- [14]. Aubin GG, et al. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.02.004>.
- [15]. Tian-Xin Cong¹ · Dan Hao¹ · Xiang Wen¹ · Xiao-Hua Li¹ · Gu He² · Xian Jiang (2019). From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Springer. Archives of Dermatological Research, <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>.
- [16]. Senet, P. (2007). *Physiologie de la cicatrisation cutanée*. EMC – Dermatologie, 2(2), 1-9. doi:10.1016/s0246-0319(07)47992-4
- [17]. Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. *Adv Dermatol* 1995;10:77-97.
- [18]. Opneja, A., Kapoor, S., & Stavrou, E. X. (2019). *Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing*. *Thrombosis Research*. doi:10.1016/j.thromres.2019.05.001
- [19]. Holland, D. B., Jeremy, A. H. T., Roberts, S. G., Seukeran, D. C., Layton, A. M., & Cunliffe, W. J. (2004). Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar

- [20]. G.Fabbrocini, S. Cacciapuoti, journal of drugs in dermatology, December 2018, volume 17, Evaluation, Prevention and Management of acne scars : Issues, Strategies, and Enhanced Outcomes.
- [21]. Abad–Casintahan, F., Chow, S. K. W., Goh, C. L., Kubba, R., Hayashi, N., ... Noppakun, N. (2016). Frequency and characteristics of acne–related post–inflammatory hyperpigmentation.
- [22]. Oram Y, Akkaya AD. Refractory Postinflammatory Hyperpigmentation Treated Fractional CO2 Laser. J Clin Aesthet Dermatol 2014; 7: 42–44.
- [23]. Sánchez Viera M. Management of acne scars: Fulfilling our duty of care for patients. Br J Dermatol. 2015;172:47–51.
- [24]. Zhang Z, Li XJ, Liu Y, Zhang X, Li YY, Xu WS (2007) Recombinant human decorin inhibits cell proliferation and downregulates TGF–beta1 production in hypertrophic scar fibroblasts. Burns 33:634–641
- [25]. Wang J, Hori K, Ding J, Huang Y, Kwan P, Ladak A et al (2011) Toll–like receptors expressed by dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. J Cell Physiol 226:1265–1273
- [26]. Yang, J. H., Yoon, J. Y., Moon, J., Min, S., Kwon, H. H., & Suh, D. H. (2018). *Expression of inflammatory and fibrogenetic markers in acne hypertrophic scar formation: focusing*
- [27]. Nakashima, M.; Chung, S.; Takahashi, A.; Kamatani, N.; Kawaguchi, T.; Tsunoda, T.; Hosono, N.; Kubo, M.; Nakamura, Y.; Zembutsu, H. A genome–wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. Nat. Genet. 2010, 42, 768–771. [
- [28]. Huang, C.; Akaishi, S.; Hyakusoku, H.; Ogawa, R. Are keloid and hypertrophic scar different forms of the same disorder? A fibroproliferative skin disorder hypothesis based on keloid findings. Int. Wound J. 2014, 11, 517–522.

- [29]. Kadunc BV, Trindade de Almeida AD. Surgical treatment of facial acne scars based on morphologic classification: A Brazilian experience. *Dermatol Surg.*2003;29:1200–9.
- [30]. Dreno B, Khammari A, Orain N, Noray C, Merial-Kieny C, Méry S. ECCA grading scale: An original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology.* 2007;214:46–51.
- [31]. Finlay AY, Torres V, Kang S, Bettoli V, Dreno B, Goh CL, Gollnick H. Global alliance. Classification of acne scars is difficult even for acne experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):391–3.
- [32]. Ellis DA, Michell MJ. Surgical treatment of acne scarring: Non-linear scar revision. *J Otolaryngol.* 1987;16:21169.
- [33]. Langdon RC. Regarding dermabrasion for acne scars [letter]. *Dermatol Surg.*1999;25:919–20.
- [34]. Goodman GJ. Postacne scarring: A review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg.* 2000;26:857–71.
- [35]. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:109–17.
- [36]. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Richard Thomas D, Sapra S, Lynde C, Poulin Y, Gulliver W, Sebaldt RJ. Development and validation of a scale for acne scar severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg.* 2010;14:156–60
- [37]. Kang S, Lozada VT, Bettoli V, Tan J, Rueda MJ, Layton A, Petit L, Dréno B. New atrophic acne scar classification: Reliability of assessments based on size, shape, and number. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(6):693–702.

- [38]. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:303–8.
- [39]. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1979;1(6171):1109–10.
- [40]. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: Results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:541–5.
- [41]. Yeung CK, Teo LH, Xiang LH, Chan HH. A community-based epidemiological study of acne vulgaris in hong kong adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:104–7.
- [42]. Yahya, H. (2009). Acne vulgaris in Nigerian adolescents – prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *International Journal of Dermatology*, 48(5), 498–505. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.03922.x
- [43]. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:577–80.
- [44]. Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in australian school students: 3. Acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1998;139:840–5.
- [45]. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Richard Thomas D, Sapra S, Lynde C, Poulin Y, Gulliver W, Sebaldt RJ. Development and validation of a scale for acne scar severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg.*2010;14:156–61
- [46]. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(6):566–572. Prévalence et facteurs de risque de cicatrices d'acné chez les patients consultant des dermatologues aux États-Unis

- [47]. Tan, J., Thiboutot, D., Gollnick, H., Kang, S., Layton, A., Leyden, J. J., ... Dréno, B. (2017). Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*,
- [48]. Dessinioti, C., Zisimou, C., Platsidaki, E., Katsambas, A., & Antoniou, C. (2017). A cross-sectional study of clinical factors associated with acne facial scarring in patients with active acne *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(6), e212–e214. doi:10.1111/jdv.14726
- [49]. Lauermann FT, Almeida HL Jr, Duquia RP, Souza PR, Jde A. Acne scars in 18-year-old male adolescents: a population-based study of prevalence and associated factors. *An Bras Dermatol* 2016;91:291–5
- [50]. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology* 2015; 230: 34–39.
- [51]. Nobukazu Hayashi, M.D Prevalence of scars and “mini-scars”, and their impact on quality of life in Japanese patients with acne, doi: 10.1111/1346-8138.12885