



HAL
open science

Rôle de GATA6 dans l'homéostasie de la partie supérieure du follicule pilo-sébacé humain et dans la physiopathologie de l'acné

Bénédicte Oules

► **To cite this version:**

Bénédicte Oules. Rôle de GATA6 dans l'homéostasie de la partie supérieure du follicule pilo-sébacé humain et dans la physiopathologie de l'acné. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03184126

HAL Id: dumas-03184126

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03184126>

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°148

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Rôle de GATA6 dans l'homéostasie de
la partie supérieure du follicule pilo-sébacé humain
et dans la physiopathologie de l'acné

Présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} octobre 2019

Par

Bénédicte OULES

Née le 10 juin 1985 au Puy-en-Velay

Dirigée par M. Le Professeur Sélim Aractingi, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Nicolas Dupin, PU-PH Président

M. Le Professeur Sélim Aractingi, PU-PH

M. Le Professeur Hervé Bachelez, PU-PH

M. Le Professeur Frédéric Caux, PU-PH

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement les Professeurs Sélim ARACTINGI et Nicolas DUPIN de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail et de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de votre confiance et de votre bienveillance à mon égard depuis que nous nous sommes rencontrés. Vous avez su me transmettre votre passion et votre rigueur pour la dermatologie et le soin aux malades, ainsi que pour la recherche en biologie cutanée. Continuer à travailler avec vous à partir de novembre prochain sera tout autant un honneur qu'un plaisir.

Je tiens à remercier le Professeur Hervé BACHELEZ d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup appris à vos côtés depuis ce séjour à l'ESDR à Budapest, et j'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble dans le futur.

Je remercie également le Professeur Frédéric CAUX d'avoir accepté de juger ce travail. Si je n'ai jamais eu la chance de travailler avec vous, j'ai néanmoins toujours apprécié vos enseignements et nos échanges.

Je remercie la SFD et le CEDEF qui ont rendu ce travail possible grâce à leur soutien financier.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux au Professeur Fiona WATT, chez qui j'ai effectué ce travail. Vous m'avez laissé la liberté nécessaire afin de développer ce projet, tout en m'apportant votre soutien et vos encouragements.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon internat, que ce soit à l'hôpital, mes co-internes, mes chefs de clinique, les médecins séniors et les collègues paramédicaux, ou que ce soit au laboratoire. Soyez tous assurés de ma reconnaissance et de mon amitié.

J'adresse enfin toute ma gratitude à ma famille et à mes proches pour leur soutien constant.

Table des matières

Table des illustrations	1
Liste des abréviations utilisées	2
Introduction	4
I. L'acné : prise en charge diagnostique et thérapeutique	4
1. Généralités et épidémiologie.....	4
2. Lésions cliniques élémentaires	4
2.1. Hyperséborrhée.	5
2.2. Lésions rétentionnelles.	5
2.3. Lésions inflammatoires.	6
2.4. Évaluation de la sévérité.	7
3. Différentes formes cliniques.....	7
3.1. Différentes formes cliniques en fonction de la sémiologie des lésions élémentaires.	7
3.2. Différentes formes cliniques en fonction de l'âge.	8
3.3. Acnés secondaires.	9
3.4. Facteurs pronostiques et aggravants.	10
4. Diagnostics différentiels.	11
5. Traitements.....	11
5.1. Traitements locaux.....	11
5.1.1. Rétinoïdes topiques.....	13
5.1.2. Peroxyde de benzoyle.	13
5.1.3. Antibiotiques topiques.	13
5.1.4. Acide azélaïque.....	13
5.1.5. Traitements locaux associés.	13
5.2. Traitements systémiques.	14
5.2.1. Antibiotiques systémiques.	14
5.2.2. Rétinoïdes systémiques.....	14
5.2.3. Hormonothérapie.....	15
5.3. Traitements physiques.	15
II. Physiopathologie de l'acné	15
1. Organisation du follicule pilo-sébacé.....	15
2. Physiopathologie de l'acné.	18
2.1. La comédogenèse.....	18
2.2. L'hypersécrétion sébacée.....	19
2.3. Dysbiose et phénomènes inflammatoires.....	21
2.4. Facteurs hormonaux dans l'acné.	22
2.5. Facteurs génétiques dans l'acné.	23
III. Rôle de GATA6 dans la peau	25
1. Le facteur de transcription GATA6.....	25
2. Nouveaux rôles de GATA6 dans la peau murine.....	26

Objectifs.....	28
Matériels et méthodes	29
I. Échantillons biologiques humains.	29
II. Plasmides.....	29
III. Culture cellulaire.....	29
IV. Production de lentivirus et infection.	30
V. Traitements.	31
VI. Immunofluorescence.	31
VII. qRT-PCR.....	33
VIII. Cytométrie en flux.	33
IX. Western blotting.....	33
X. Analyse d’images.	34
XI. Analyses computationnelles.....	35
XII. Statistiques.....	35
Résultats.....	36
I. GATA6 est exprimé dans la partie supérieure du FPS humain et son expression est diminuée dans l’acné.	36
II. GATA6 a un rôle anti-proliférant sur les kératinocytes et les sébocytes.....	39
III. GATA6 est un régulateur de la différenciation des kératinocytes et des sébocytes.	41
IV. GATA6 joue un rôle dans l’effet thérapeutique de l’acide rétinoïque.	45
V. GATA6 module l’environnement immunitaire de la partie supérieure du FPS.....	47
VI. La voie du TGF β est activée par GATA6 pour inhiber la différenciation de l’EIF	50
Discussion	53
Conclusion.....	56
Bibliographie	57

Table des illustrations

Figure 1 : Histologie de l'acné.....	5
Figure 2 : Lésions rétentionnelles.....	6
Figure 3 : Lésions inflammatoires.....	6
Figure 4 : Échelle GEA.....	7
Figure 5 : Formes sévères d'acné.....	8
Figure 6 : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de l'acné par voie locale et générale éditées par la Société Française de Dermatologie en 2015.....	12
Figure 7 : Organisation de l'épiderme humain.....	16
Figure 8 : Marqueurs des différentes populations souches du FPS.....	17
Figure 9 : Étapes de la pathogenèse de l'acné.....	18
Figure 10 : Facteurs extrinsèques et intrinsèques concourant à la formation des lésions d'acné.....	24
Figure 11 : Principaux acteurs moléculaires impliqués dans la dysfonction sébacée au cours de l'acné.....	25
Figure 12 : Expression de GATA6 dans l'épiderme murin.....	27
Figure 13 : Caractérisation de l'expression de GATA6 au niveau de la partie supérieure du FPS humain.....	37
Figure 14 : L'expression de GATA6 est diminuée dans les lésions d'acné.....	38
Figure 15 : Mise au point de l'expression de GATA6 dans des kératinocytes primaires humains.....	39
Figure 16 : Effets de GATA6 sur la prolifération, la clonogénicité et l'apoptose.....	40
Figure 17 : Mise au point de la différenciation des sébocytes SebE6E7.....	42
Figure 18 : GATA6 inhibe la différenciation kératinisante de l'EIF.....	43
Figure 19 : GATA6 régule la différenciation canalaire et sébacés des sébocytes.....	44
Figure 20 : Le traitement par l'AR phénocopie la surexpression de GATA6 dans les sébocytes.....	46
Figure 21 : Effets de GATA6 sur le répertoire immunologique des sébocytes.....	48
Figure 22 : GATA6 est induit par des antigènes bactériens dans les sébocytes.....	49
Figure 23 : Mise au point et analyse des organoïdes sébacés.....	51
Figure 24 : La voie de signalisation du TGFβ est modulée dans l'acné.....	52

Liste des abréviations utilisées

5 α DHT : 5-alpha dihydrotestostérone
AHR : *Aryl Hydrocarbon Receptor*
AR : Acide rétinoïque tout-trans
 β DEF : beta-défensine
BLIMP1 : *B lymphocyte-induced maturation protein 1*
cDNA : ADN codant
C.acnes : *Cutibacterium acnes*
COX : Cyclo-Oxygénase
CRABP2 : *Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2*
CS : Cellules Souches
DCD : Dermcidine
Dox : Doxycycline
EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*
EIF : Epiderme Inter-Folliculaire
EMA : *Epithelial Membrane Antigen*
FGFR : *Fibroblast Growth Factor Receptor*
FASN : *Fatty Acid synthase*
FC : *Fold Change*
FP : Follicule Pileux
FPS : Follicule Pilo-Sébacé
GATA6 : *GATA Binding Protein 6*
GEA : *Global Acne Evaluation*
GMCSF : *Granulocyte–Macrophage Colony-Stimulating Factor*
GS : Glande Sébacée
GWAS : *Genome-Wide Association Study*
IGF1 : *Insulin-like Growth Factor 1*
IL : Interleukine
INF : Infundibulum
ITG α 6 : *integrin alpha 6*
IVL : Involucrine
KRT : Kératine
KSFM : *Keratinocyte Serum-Free Medium*
LG : LG100268
LGR6 : *Leucine Rich Repeat Containing G Protein-Coupled Receptor 6*
LOR : Loricrine
LRIG1 : *Leucine Rich Repeats And Immunoglobulin Like Domains 1*
MADISH : *Metabolizing Acquired Dioxin Induced Skin Hamartomas*

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinases*
OCT : *Optimal Cutting Temperature*
ORF : *Open Reading Frame*
PAPA : Arthrite Pyogénique, Pyoderma gangrenosum, Acné
PAM : Peptide Anti-Microbien
PAPASH : Arthrite Pyogénique, Pyoderma gangrenosum, Acné, Hidradénite Suppurée
PASH : Pyoderma gangrenosum, Acné, Hidradénite Suppurée
PGN : Peptidoglycane
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
PLET1 : *Placenta Expressed Transcript 1*
PPAR : *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*
qPCR : *quantitative Polymerase Chain Reaction*
RA : Récepteur aux Androgènes
RAR : *Retinoic Acid Receptor*
RBP : Retinol-Binding Protein
RT : *Reverse Transcription*
RXR : *Retinoid X Receptor*
SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
SBSN : Suprabasin
SCD1 : *Stearoyl CoA Desaturase-1*
SD : Déviation standard
SOX9 : *SRY-box 9*
SQLE : squalène epoxidase
SREBP1 : *Sterol Regulatory Element-Binding transcription factor 1*
TGF β : *Transforming Growth Factor β*
TGM1 : *Transglutaminase 1*
TLR : *Toll-Like Receptor*
TRO : Troglitazone
ZJ : Zone Jonctionnelle

Introduction

I. L'acné : prise en charge diagnostique et thérapeutique.

1. Généralités et épidémiologie.

L'acné est une maladie inflammatoire chronique touchant le follicule pilo-sébacé. L'acné est le plus souvent primitive, atteignant préférentiellement les adolescents au moment de la puberté [1-5].

En 2010, la prévalence mondiale de l'acné était estimée à 650 millions de personnes, soit 9,38% de la population, faisant ainsi de l'acné la 8ème maladie la plus fréquente dans le monde [6]. On estime qu'environ 80% des adolescents sont touchés par l'acné en France [7], et dans les autres pays occidentaux où des études épidémiologiques ont été conduites [8]. La proportion d'adultes, en particulier de femmes, touchés par l'acné pourrait atteindre les 20% [3,9]. Enfin, la prévalence de l'acné sévère varie de 10 à 20% selon les études [10].

L'acné est considérée comme un problème de santé publique important non seulement du fait de sa fréquence, mais également du fait de son impact socio-économique [11]. Les patients atteints d'acné sévère ou prolongée présentent une altération significative de leur qualité de vie et sont plus susceptibles de développer des pathologies anxio-dépressives parfois sévères [12,13]. Les dépenses de santé directement en rapport avec la prise en charge de l'acné sont également élevées, avec par exemple un coût annuel estimé à environ 850 millions de dollars aux Etats-Unis en 2013 [14].

2. Lésions cliniques élémentaires.

Les lésions cliniques élémentaires de l'acné sont l'hyperséborrhée, les lésions rétentionnelles et les lésions inflammatoires [1-5].

L'évolution des lésions est cyclique et non synchrone avec seulement une minorité de glandes sébacées (GS) atteintes en même temps : environ 30% présentent des lésions infra-cliniques tandis que 1% ont des lésions cliniques [15].

Il existe un continuum théorique entre les différentes lésions d'acné (Figure 1). Elles découleraient toutes du micro-comédon, une lésion infra-clinique correspondant au niveau histologique à l'occlusion du follicule pilo-sébacé (FPS) par du sébum et de la kératine et qui peut être visible sur les biopsies de patients acnéiques en peau non lésionnelle [15].

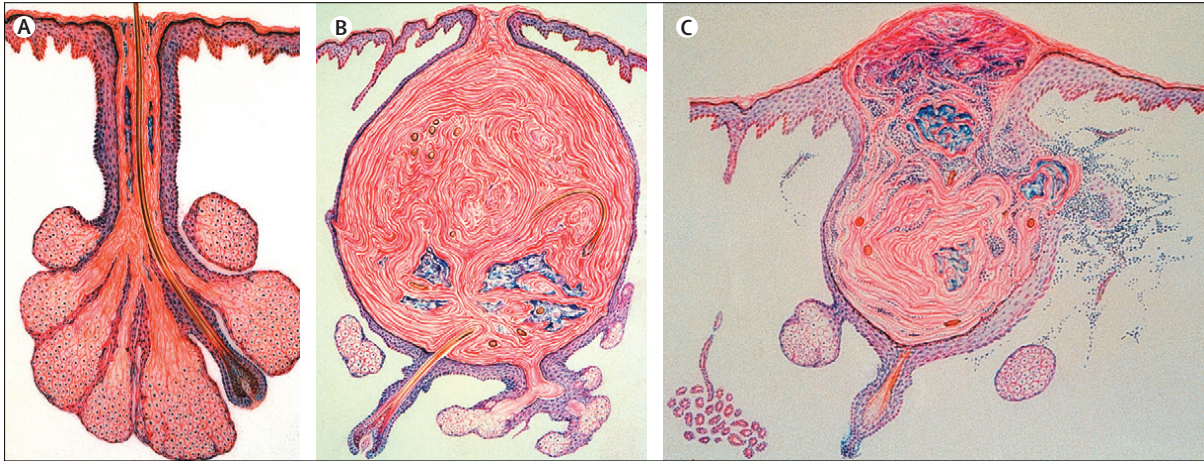


Figure 1 : Histologie de l'acné. Coupes histologiques montrant un FPS normal (A), un comédon (B), et une lésion d'acné inflammatoire (C). Reproduit de [1].

2.1. Hyperséborrhée.

Précédant généralement les premières lésions cliniques, la séborrhée désigne l'aspect huileux et brillant des régions cutanées riches en glandes sébacées, en particulier la zone médio-faciale (front, nez, menton, joues), le dos, et la région thoracique antérieure [1–5]. Cette manifestation résulte d'une augmentation de la production de sébum par les GS [16].

2.2. Lésions rétentionnelles.

Aussi appelées lésions kystiques ou dystrophiques, les lésions rétentionnelles témoignent de l'occlusion du FPS du fait d'une différenciation anormale des cellules folliculaires et sébacées [2,4,15]. Elles surviennent préférentiellement dans les régions séborrhéiques. La durée d'évolution de ces lésions se mesure en semaines.

Provenant directement des micro-comédons, on distingue (Figure 2) :

- les comédons « ouverts » (« points noirs ») qui correspondent à des bouchons cornés de 1 à 3 mm localisés au niveau des ostiums folliculaires et dont l'extrémité est colorée en noir du fait de l'oxydation des graisses du sébum et de dépôts de mélanine. Ils peuvent s'exprimer facilement et ne deviennent que rarement inflammatoires.
- les comédons « fermés » ou microkystes (« points blancs ») désignent des papules blanches de 2 à 3 mm. Il s'agit d'une accumulation de sébum et de kératine au sein d'un ostium folliculaire fermé et d'une glande sébacée, qui peut éventuellement régresser, ou se rompre soit à la peau, soit au sein du derme avec, dans ce cas, l'association à des phénomènes inflammatoires qui conduisent à la constitution des lésions d'acné inflammatoire.

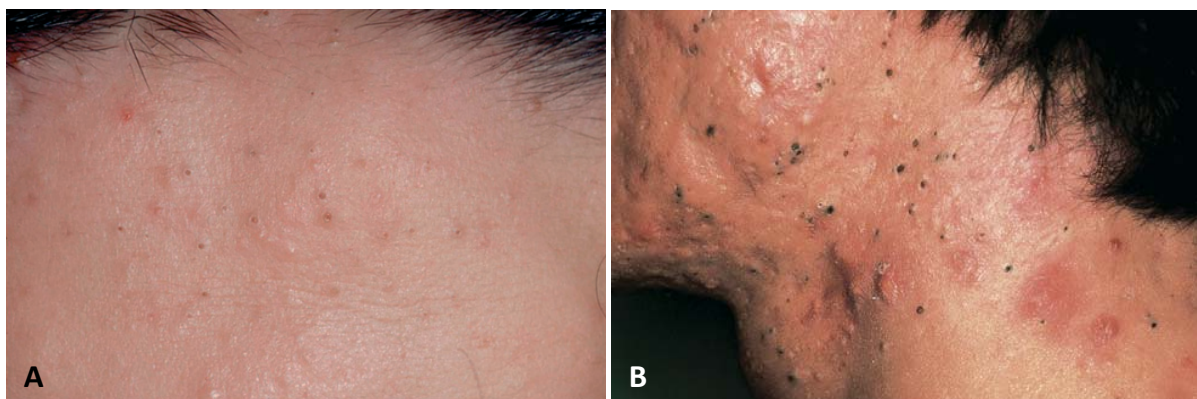


Figure 2 : Lésions rétentionnelles. Photo clinique montrant des comédons ouverts et des comédons fermés au niveau du front et du cou de deux patients. Reproduit de [3,5].

2.3. Lésions inflammatoires.

Il est admis que les lésions inflammatoires évoluent à partir des lésions rétentionnelles infra-cliniques ou cliniques. Néanmoins, ces dernières sont parfois absentes chez certains patients. Ces lésions consistent en (Figure 3) [1–5] :



Figure 3 : Lésions inflammatoires. Photos cliniques montrant des papules et des pustules inflammatoires au niveau de la joue de deux patients. Reproduit de [3,5].

- des papules et des nodules qui sont des lésions inflammatoires, palpables, érythémateuses, fermes, plus ou moins douloureuses, et qui mesurent moins ou plus de 5 mm respectivement. Ces lésions peuvent évoluer vers la résorption, la formation de pustule ou l'abcédation et la rupture.

- des pustules, qui sont des papules à contenu blanchâtre ou jaune purulent qui peuvent être le siège de phénomènes inflammatoires.

Les lésions inflammatoires superficielles évoluent généralement favorablement en quelques jours. La principale complication dermatologique de l'acné est l'évolution cicatricielle de certaines lésions. Cela survient d'autant plus que l'inflammation est importante, prolongée et profonde. Ces cicatrices peuvent être dyschromiques, atrophiques, hypertrophiques voire chéloïdiennes [17].

2.4. Évaluation de la sévérité.

Il est important d'avoir des outils les plus objectifs possibles pour évaluer une acné, que ce soit pour le suivi clinique des patients, ou les essais thérapeutiques [2]. Il existe actuellement de très nombreux outils d'évaluation, cependant seulement certaines échelles font l'objet d'un consensus. C'est le cas de l'échelle de la FDA (*Food and Drug Administration*) qui classe l'acné en 4 stades (1 presque blanchi, 2 légère, 3 modérée et 4 sévère) et de l'échelle GEA (*Global Acne Evaluation*) qui classe l'acné du visage en 6 stades de 0 à 5 (Figure 4) [18].

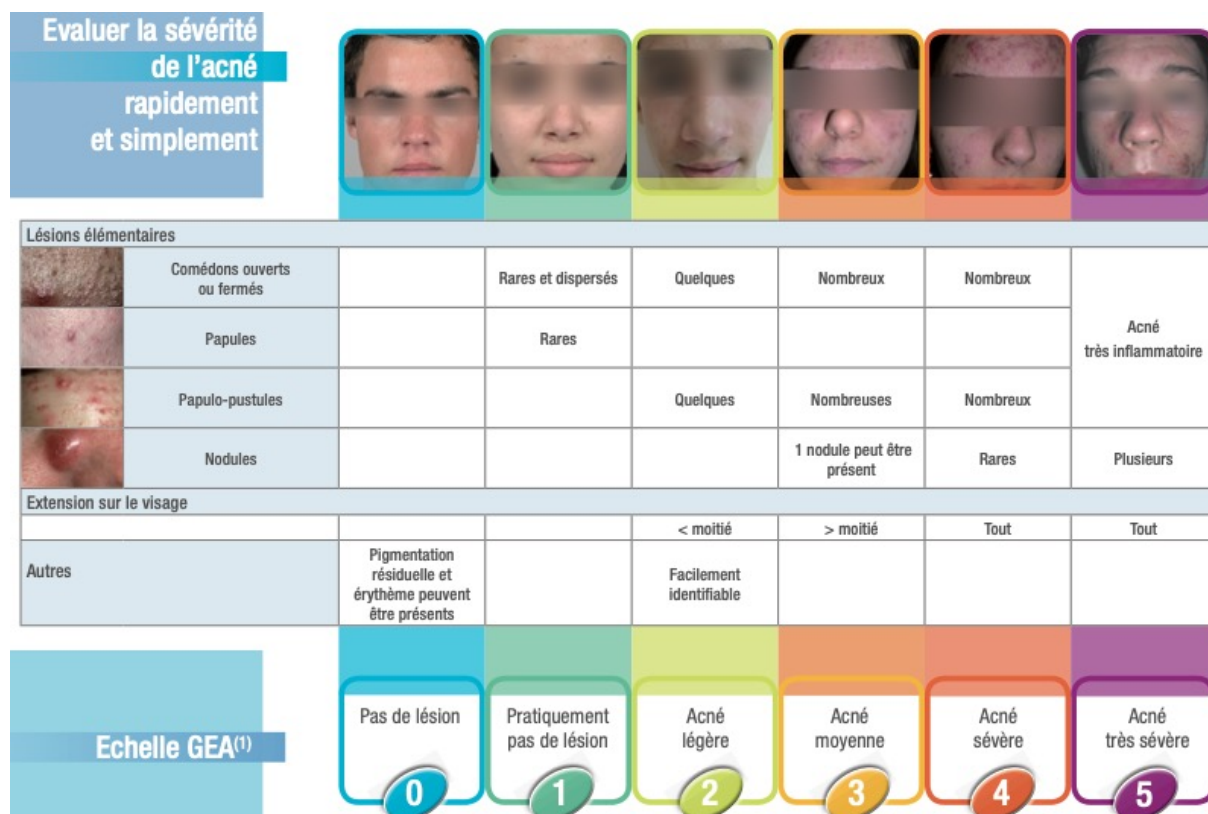


Figure 4 : Échelle GEA. Reproduit de https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operation/galderma/Echelle_GEA.pdf

3. Différentes formes cliniques.

On dénombre plusieurs formes d'acné en fonction de la sémiologie dermatologique, de l'âge, ou bien encore du terrain, pour lesquelles l'évolution et le pronostic sont différents et qui nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée.

3.1. Différentes formes cliniques en fonction de la sémiologie des lésions élémentaires.

En fonction de la prédominance et de la sévérité des lésions élémentaires, on distingue différentes formes [1–5] :

- l'acné rétentionnelle qui associe préférentiellement des lésions rétentionnelles (comédons et microkystes) avec une hyperséborrhée. Elle touche principalement la zone médio-faciale et les épaules.
- l'acné papulo-pustuleuse qui comporte une majorité de lésions inflammatoires papulo-pustuleuses, mais où se retrouvent également de la séborrhée et des lésions rétentionnelles. Le visage, le dos et le décolleté sont principalement touchés.
- l'acné conglobata (Figure 5). Il s'agit de la forme la plus fréquente d'acné sévère où sont associées toutes les lésions élémentaires, en particulier les lésions nodulaires inflammatoires et suppurées, et qui s'étendent progressivement au-delà des zones bastions, en particulier au niveau du cou, du tronc, des fesses et à la racine des membres [19]. L'évolution cicatricielle est systématique en l'absence d'une prise en charge adaptée.
- l'acné fulminans (Figure 5), aussi appelée acné nodulaire aiguë, fébrile et ulcéreuse, est la forme la plus sévère d'acné [20,21]. Touchant préférentiellement les garçons, il s'agit d'une pathologie rare à début brutal caractérisée par une évolution très inflammatoire de lésions d'acné nodulaire qui deviennent suppurées ou ulcéro-nécrotiques. Cela peut survenir spontanément ou à la suite de l'introduction d'isotrétinoïne. Il s'y associe des signes généraux (altération de l'état général, fièvre élevée, hyperleucocytose), des douleurs musculaires et articulaires (en particulier axiales et des articulations sterno-claviculaires), et rarement d'autres manifestations telles qu'une hépatosplénomégalie ou un érythème noueux.



Figure 5 : Formes sévères d'acné. Photos cliniques montrant une acné conglobata (A) et une acné fulminans (B). Reproduit de [3].

3.2. Différentes formes cliniques en fonction de l'âge.

Ces différentes formes sont [1–5]:

- l'acné néonatale : il s'agit d'une forme transitoire et spontanément favorable d'acné qui touche environ 20% des nouveau-nés et qui serait due à une stimulation des GS néonatales par des androgènes d'origine maternelle [22,23]. On observe principalement des papules et des pustules au niveau du visage, qui disparaissent généralement en quelques mois. Elle peut exceptionnellement se prolonger en cas de sécrétion d'ACTH ou de gonadotrophines hypophysaires par le nourrisson à la suite de l'hyperandrogénie initiale.

- l'acné infantile : autant l'acné néonatale est relativement fréquente, autant l'acné infantile est rare. Cela désigne une acné survenant généralement après l'âge de 2 ans et jusqu'à avant la puberté. Cela doit faire rechercher une cause sous-jacente endocrinienne surtout s'il existe chez l'enfant d'autres signes d'hyperandrogénie [22].
- l'acné juvénile polymorphe : c'est la forme la plus fréquente d'acné, touchant les adolescentes vers 12-13 ans et les adolescents vers 14-15 ans. Les premiers signes d'acné, notamment l'hyperséborrhée, peuvent se développer quelques années avant, y compris en période pré-pubertaire, ce qui est généralement un signe témoignant de la gravité future de l'acné. La forme polymorphe est la forme associant des lésions rétentionnelles et des lésions kystiques. Cette pathologie est spontanément régressive, en règle générale avant l'âge de 20-22 ans.
- l'acné de l'adulte : Il s'agit le plus souvent d'une acné de la femme après 20-25 ans. Cette forme peut correspondre soit à une acné juvénile persistante malgré la fin de l'adolescence, soit à l'apparition tardive de lésions d'acné. Cliniquement, il peut s'agir soit d'une forme clinique semblable à l'acné juvénile polymorphe, soit d'une forme prédominante à la mandibule [24,25]. L'acné primaire de l'adulte serait due à un hyperandrogénisme par hypersensibilité des récepteurs aux androgènes [26].

3.3. Acnés secondaires.

Il est important de dépister les acnés secondaires pour lesquelles la prise en charge de la cause ou l'éviction du facteur déclenchant sera le premier traitement.

Les acnés secondaires incluent [3,4] :

- l'acné liée à une endocrinopathie avec hyperandrogénie biologique. Dans ce cas, l'acné sera quasiment toujours associée à d'autres signes d'hyperandrogénie tels que, notamment, des troubles du cycle menstruel, un hirsutisme, une obésité, et chez l'enfant un développement précoce des organes génitaux externes et de la pilosité [27,28]. Cette situation doit faire pratiquer un bilan endocrinologique minimal afin de dépister une endocrinopathie responsable de ce tableau, par exemple une hyperplasie congénitale des surrénales, une tumeur ovarienne ou surrénalienne, ou bien encore un syndrome de Cushing. Par ailleurs, on recherchera aussi les situations d'hyperandrogénie fonctionnelle, en particulier le syndrome des ovaires polykystiques, le syndrome SAHA (Séborrhée, Acné, Hirsutisme, Alopécie androgénétique) et HAIR-AN (HyperAndrogénisme, Résistance à l'Insuline, Acanthosis Nigricans) [3-5,27,28].
- les acnés iatrogènes ou médicamenteuses [4,5]. Un certain nombre de médicaments peuvent induire, aggraver ou pérenniser une acné qui sera préférentiellement papulo-pustuleuse et inflammatoire plutôt que comédonienne. On citera notamment : les corticoïdes locaux ou généraux, les androgènes et les contraceptifs oraux (progestatifs seuls ou contraceptifs combinés avec un progestatif à action androgénique), certains antibiotiques (isoniazide, rifampicine), certaines vitamines (B1, B6, B12), le lithium, les barbituriques, l'imipramine, les halogénés (bromures, iodures,...), certains immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine) et antinéoplasiques (inhibiteurs de BRAF). A noter, les inhibiteurs

d'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) induisent des syndromes acnéiformes par folliculite et non des acnés véritables.

- les acnés exogènes et toxiques. L'acné peut être induite par l'application de topiques comédogènes, tels que certains cosmétiques à base de paraffine ou d'huiles végétales, ou certaines huiles essentielles [29]. L'exposition cutanée à certains hydrocarbures aromatiques halogénés (goudrons), notamment dans un contexte professionnel, rentre également dans ce cadre. Enfin, la chloracné ou MADISH (*Metabolizing Acquired Dioxin Induced Skin Hamartomas*) repose sur une hyperactivité du facteur de transcription AHR (*Aryl Hydrocarbon Receptor*) par ses ligands, en particulier les dioxines [4,30,31]. Cliniquement, les patients développent initialement de très nombreux comédons, puis, si l'exposition se prolonge, des kystes et des lésions inflammatoires. Il peut y avoir également des signes généraux, et des symptômes neurologiques, digestifs ou pulmonaires. Les lésions dermatologiques disparaissent le plus souvent à l'arrêt de l'exposition [4,30].

- l'acné liée ou aggravée par une immunodépression, en particulier dans le contexte de l'infection par le VIH

- l'acné excoriée qui désigne une forme d'acné auto-entretenu par la manipulation et le grattage incessant des lésions, survenant souvent chez des jeunes femmes souffrant de dysmorphophobie.

- les acnés syndromiques [32]. L'acné est un des symptômes de certains syndromes génétiques, en particulier du syndrome d'Apert [33,34]. L'acné fait également partie intégrante de certains syndromes auto-inflammatoires tels que les syndromes SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite), PAPA (Arthrite Pyogénique, Pyoderma gangrenosum, Acné), PASH (Pyoderma gangrenosum, Acné, Hidradénite Suppurée), PAPASH (Arthrite Pyogénique, Pyoderma gangrenosum, Acné, Hidradénite Suppurée) et leurs variantes [35].

3.4. Facteurs pronostiques et aggravants.

Le principal facteur pronostique est l'existence d'un antécédent familial d'acné au premier degré [36]. L'héritabilité de l'acné atteindrait 80 % à la première génération. Cela serait associé avec un début plus précoce de la maladie acnéique, un plus grand nombre de lésions et un risque accru de rechutes.

La prise de contraceptifs oestro-progestatifs ou progestatifs peut avoir un rôle aggravant du fait de l'activité androgénique des progestatifs, de même que la période pré-menstruelle [36]. Certains éléments liés au mode de vie et à l'environnement sont suggérés comme facteurs aggravants de l'acné. Néanmoins, les études épidémiologiques réalisées afin de prouver leur imputabilité ont été le plus souvent non significatives ne permettant pas de conclure de manière formelle [37]. Ces facteurs sont : le tabagisme [38], le stress [39], l'hygiène cutanée [40], l'utilisation de produits cosmétiques comédogènes [41], ou bien encore l'exposition solaire [37] ou des facteurs mécaniques (frottements répétés, occlusion) [29]. Le rôle de l'alimentation reste, à ce jour, toujours discuté [42], en particulier l'impact des produits à

index glycémiques élevés [38,43–45] et des produits laitiers [38,44,46]. Les xénobiotiques présents dans l'alimentation pourraient également avoir un rôle aggravant [4].

4. Diagnostics différentiels.

L'acné est un diagnostic clinique qu'il est généralement aisé de faire sans avoir recours à un prélèvement à visée histologique ou à des examens complémentaires. Cependant, en cas d'acné sans lésion rétentionnelle, en particulier sans comédon, plusieurs diagnostics différentiels pourront être discutés : les autres dermatoses faciales (rosacée papulopustuleuse, dermatite péri-orale, démodécidose faciale, lupus miliaire, syndrome FACE (*Facial Afro-caribbean Childhood Eruption*), et parfois sarcoïdose) et les folliculites (folliculite bactérienne, folliculite pityrosporique, pseudo-folliculite de la barbe, folliculite mécanique, ou plus rarement folliculite nécrosante lymphocytaire, folliculite à éosinophiles, et au niveau du cuir chevelu folliculite trichophytique ou candidosique ou folliculite de Quinquaud) [3–5]. En cas de doute diagnostique, le terrain et les éléments sémiologiques associés permettent en règle générale de redresser le diagnostic. Dans le cas des acnés sévères, en particulier les acné conglobata, le diagnostic différentiel avec l'hidradénite suppurée sera parfois difficile, ce d'autant que les deux maladies peuvent être intriquées chez certains patients.

5. Traitements.

L'acné juvénile est une maladie chronique dont l'évolution spontanée, en règle générale, est la guérison après quelques années d'évolution.

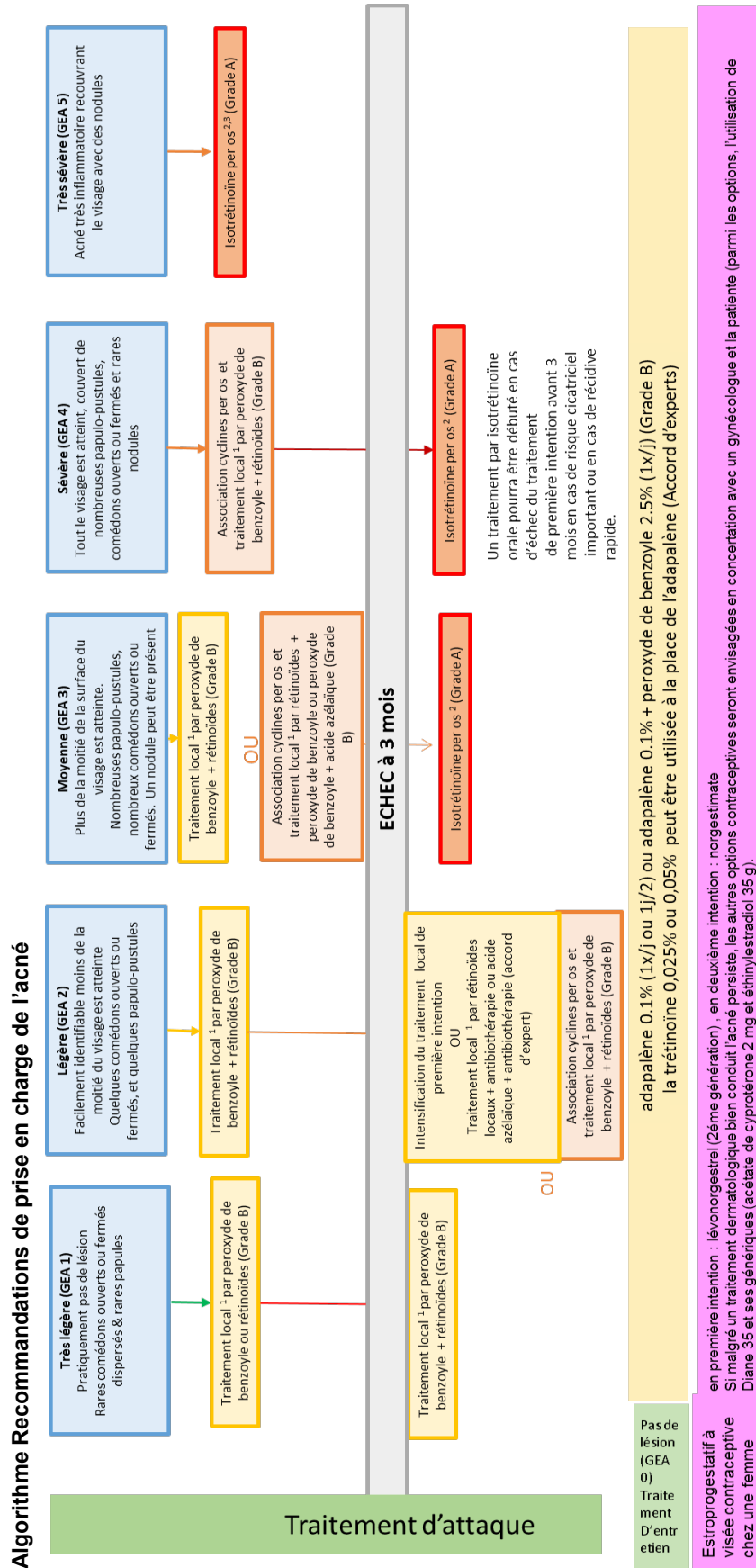
La sévérité de l'atteinte guide le choix du traitement (Figure 6) [47–51]. Celui-ci sera local en cas d'acné minime, tandis qu'on préférera un traitement général dans les formes modérées à sévères. En règle générale, on débutera par un traitement d'attaque, avant de poursuivre par un traitement d'entretien sur une durée prolongée. Hormis l'isotrétinoïne, tous les autres traitements sont suspensifs [52]. De ce fait, l'information et l'éducation des patients sont des éléments clé de la prise en charge [53].

5.1. Traitements locaux.

Le choix du traitement dépend du type d'atteinte. En cas d'acné rétentionnelle, on choisira un rétinoïde topique seul, tandis qu'on l'associera à du peroxyde de benzoyle ou à une antibiothérapie locale en cas d'acné inflammatoire [47–51,54].

Il est important de noter que l'observance aux traitements topiques est souvent mauvaise du fait, d'une part, de la contrainte quotidienne d'appliquer un traitement topique, et d'autre part, des éventuels effets secondaires. L'information des patients est donc essentielle sur la nature des traitements prescrits, les bénéfices attendus et les possibles effets secondaires, les soins de dermocosmétique à associer et, enfin, sur la durée de traitement qui sera obligatoirement prolongée (jusqu'à plusieurs mois ou années, à l'exception des antibiotiques topiques) [53].

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE
Prise en charge de l'acné



1 Rétinoïdes signifie trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1% - peroxyde de benzoyle signifie peroxyde de benzoyle à 2,5 ou 5 ou 10% - acide azélaïque signifie acide azélaïque 15 ou 20%
2 L'isotrétinoïne per os : débuté à au moins 0,5 mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg. En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier, en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées
3 Pour les formes avec forte composante rétionnelle, l'isotrétinoïne doit être débutée à dose plus faible (0,2 à 0,3 mg/kg/jour) afin de réduire les risques d'exacerbation aiguë et sévère (acné fulminans). (Accord d'experts)

Figure 6 : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de l'acné par voie locale et générale éditées par la Société Française de Dermatologie en 2015.

5.1.1. Rétinoïdes topiques.

Les rétinoïdes topiques ont un rôle comédolytique et plus ou moins anti-inflammatoire [52]. Par contre, ils n'ont pas de rôle sébostatique. Les différentes molécules utilisables sont la trétinoïne (acide rétinoïque tout-trans), l'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque) qui est une prodrogue de la trétinoïne, l'adapalène et le tazarotène.

Leur utilisation est parfois limitée par leurs effets secondaires en particulier les irritations cutanées, la photosensibilité et la sécheresse cutanée. Bien que le risque de tératogénicité soit extrêmement faible, il paraît préférable de contre-indiquer les rétinoïdes par voie topique chez la femme enceinte.

A noter, ces spécialités existent en association fixe avec un antibiotique topique ou du peroxyde de benzoyle, de façon à favoriser l'observance et à proposer un traitement unique avec plusieurs modalités d'action.

5.1.2. Peroxyde de benzoyle.

Cette molécule a principalement un rôle antimicrobien, en particulier sur les bactéries anaérobies impliquées dans l'acné, grâce à un effet peroxydant qui n'est pas susceptible d'induire des résistances. Elle dispose également d'une activité kératolytique faible. Au contraire des rétinoïdes topiques, le peroxyde de benzoyle peut être utilisé chez la femme enceinte. Par contre, il est également responsable d'irritations cutanées et de phototoxicité, ainsi que d'eczémas.

5.1.3. Antibiotiques topiques.

Ces molécules ont une action antimicrobienne et, de ce fait, anti-inflammatoire, mais elles sont dépourvues d'action kératolytique ou sébostatique. Il s'agit en France de l'érythromycine et de la clindamycine. Même si bien tolérés par les patients, ces traitements présentent un risque élevé d'induire et de sélectionner des bactéries résistantes en cas d'utilisation prolongée. Ils font, de ce fait, l'objet de règles de prescription : il faut limiter leur prescription à 2 semaines, toujours en association avec un autre traitement topique (rétinoïde ou peroxyde de benzoyle), et leur co-prescription avec un antibiotique systémique est contre-indiquée.

5.1.4. Acide azélaïque.

Moins utilisé que les trois autres topiques anti-acnéiques, l'acide azélaïque a une action kératolytique et anti-inflammatoire.

5.1.5. Traitements locaux associés.

Afin de maximiser les chances de réussite du traitement topique, il est nécessaire d'éduquer le patient afin qu'il abandonne tous les gestes pouvant aggraver ou pérenniser une acné, en particulier la manipulation des lésions et l'utilisation de désinfectants ou de produits cosmétiques irritants ou couvrants. On recommande généralement un nettoyage de la peau avec un syndet et l'application d'une crème hydratante non comédogène le matin, tandis que

Le topique anti-acnéique sera appliqué le soir au coucher. Par ailleurs, une photoprotection est nécessaire afin de prévenir l'effet pro-comédogène de l'exposition solaire.

Enfin, les conseils hygiéno-diététiques prônant le sevrage tabagique, la lutte contre le surpoids, l'équilibre alimentaire, et la lutte contre le stress sont importants [54].

5.2. Traitements systémiques.

Les traitements systémiques sont indiqués dans les acnés modérées à sévères en association avec des traitements topiques [47–51]. Il s'agit des antibiotiques oraux, et de l'isotrétinoïne pour les formes plus sévères et/ou en échec du traitement antibiotique. Par ailleurs, les molécules à activité hormonale anti-androgénique sont également utilisées.

5.2.1. Antibiotiques systémiques.

Du fait de leur action anti-infectieuse et anti-inflammatoire, l'indication privilégiée des antibiotiques oraux est l'acné papulo-pustuleuse modérée à sévère. La molécule la plus fréquemment prescrite est la doxycycline à la dose de 100 mg/j en traitement d'attaque pendant 15 jours, puis 50 mg/j. La limécycline, les tétracyclines, l'érythromycine, ou la minocycline sont moins fréquemment prescrites. Le traitement est habituellement prescrit pour 3 mois, parfois plus longtemps en cas de bonne réponse thérapeutique. Néanmoins les risques d'induire des résistances bactériennes deviennent plus importants au-delà. Les contre-indications aux cyclines sont, outre les allergies, la grossesse à partir du 4^{ème} mois et la co-prescription avec un rétinoïde systémique. Les principaux effets secondaires sont la photosensibilisation, la survenue de candidose et de troubles digestifs.

5.2.2. Rétinoïdes systémiques.

L'isotrétinoïne est le rétinoïde utilisé dans le traitement des acnés sévères en échec du traitement par antibiotiques oraux associés à un traitement topique adapté. L'utilisation dans les acnés d'emblée très sévères avec risque cicatriciel est acceptée. Le traitement est généralement débuté à la dose de 0,5 mg/kg/j et poursuivi jusqu'à la dose cumulée de 120 à 150 mg/kg, dose à laquelle l'efficacité peut être jugée.

L'efficacité de ce traitement est excellente avec 85% des patients en rémission à la dose cumulée de 120 à 150 mg/kg. Pour les patients répondeurs, le risque de rechute, le plus souvent plus modérée que la présentation initiale, est de l'ordre de 20 à 40% et ne nécessite pas forcément de deuxième cure de traitement.

Le principal effet secondaire est la tératogénicité. Ceci impose un encadrement très strict de la prescription, la prise d'une contraception hormonale 1 mois avant le début du traitement et jusqu'à 1 mois après, et le renouvellement de la prescription à un rythme mensuel sous contrôle d'un dosage de β HCG négatif. Les autres effets secondaires sont une sécheresse cutanéomuqueuse dose-dépendante nécessitant des soins adaptés, et des perturbations des bilans lipidique et hépatique nécessitant une surveillance biologique initiale, à 1 mois de traitement, puis tous les 3 mois. Le risque d'augmentation des suicides sous isotrétinoïne n'a pas été statistiquement démontré.

En cas d'acné avec une forte composante rétentionnelle ou en cas d'acné fulminans, il existe un risque d'exacerbation sévère des lésions à l'introduction de l'isotrétinoïne justifiant de débiter à une posologie réduite comprise entre 0,1 et 0,3 mg/kg/j [55].

5.2.3. Hormonothérapie.

L'hormonothérapie n'est pas un traitement de l'acné à proprement parler, néanmoins l'association œstrogène et acétate de cyprotérone peut être utilisée dans les acnés légères à modérées ne justifiant pas d'un traitement systémique chez des jeunes filles qui souhaitent par ailleurs avoir une contraception. Cette association n'est cependant pas utilisable comme contraceptif en parallèle d'un traitement par isotrétinoïne.

A noter, en cas de nécessité d'une contraception, les pilules oestro-progestatives de 3^{ème} génération seront préférées aux pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération du fait de leur moindre activité androgénique.

5.3. Traitements physiques.

Les traitements instrumentaux, tels que les lasers ou la photothérapie dynamique, peuvent être proposés, néanmoins leur utilisation repose sur un niveau de preuves relativement faible, et ils doivent donc pas être utilisés en premier recours [54].

Une microchirurgie visant à évacuer les lésions rétentionnelles pourra parfois également être proposée, notamment avant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne.

II. Physiopathologie de l'acné.

1. Organisation du follicule pilo-sébacé.

La peau est constituée de haut en bas par l'épiderme, d'origine ectodermique, puis le derme et l'hypoderme, d'origine mésodermique. L'épiderme est un épithélium pluristratifié kératinisant formant l'épiderme inter-folliculaire (EIF) et les annexes cutanées : les follicules pileux (FP), les GS et les glandes sudoripares eccrines et apocrines. Les FPS désignent l'association entre un FP et une GS [56,57].

Les FP varient de taille et de morphologie entre les différentes régions du corps et suivant le cycle pileux qui se décompose en trois phases : anagène (phase de croissance), catagène (phase de destruction par apoptose), et télogène (phase de quiescence). Ils sont formés : (i) d'un compartiment supérieur : l'infundibulum (INF), qui est morphologiquement et métaboliquement proche de l'EIF, puis la zone jonctionnelle (ZJ) qui est la zone carrefour entre le FP et la GS ; (ii) d'un compartiment intermédiaire comprenant l'isthme qui s'étend jusqu'au « *bulge* » où les cellules souches (CS) folliculaires résident ; (iii) un compartiment inférieur formé de la matrice pileuse où les CS pileuses, sous l'influence des fibroblastes de la papille dermique, vont se différencier en couches concentriques pour former les couches de la gaine pileuse externe, de la gaine pileuse interne et de la tige pileuse (Figure 7) [58,59].

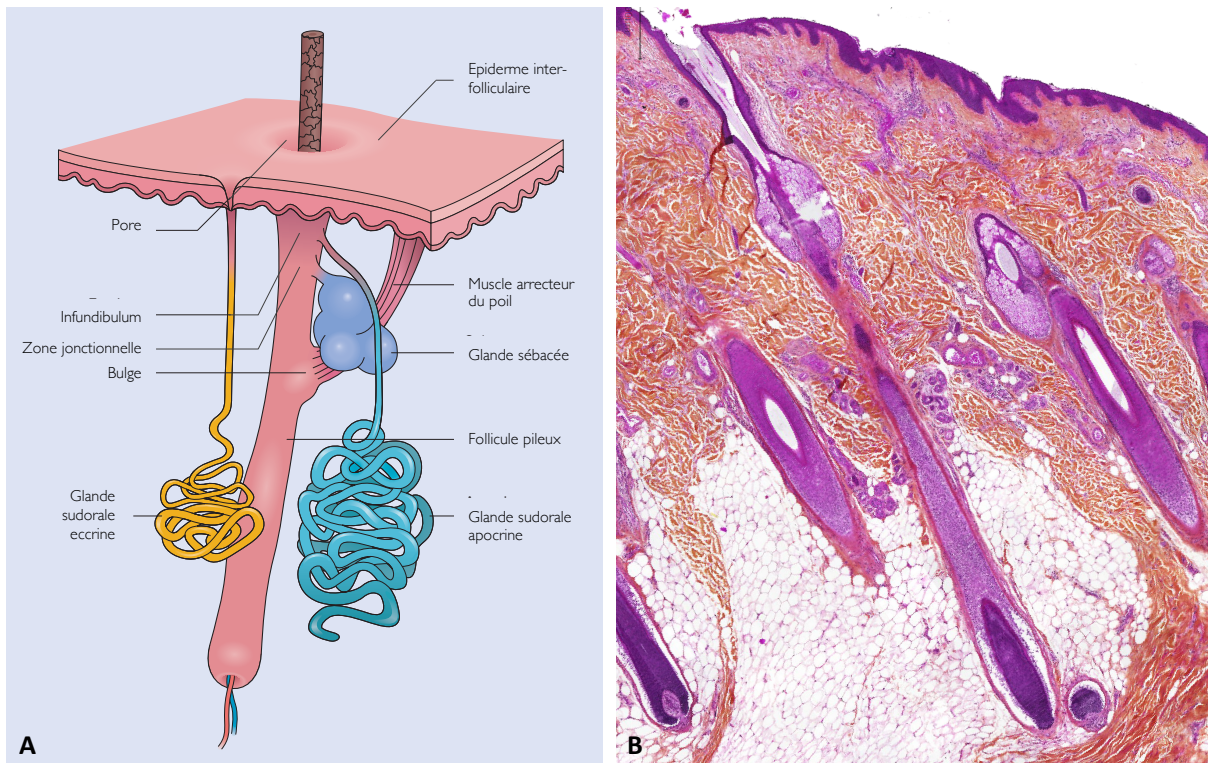


Figure 7 : Organisation de l'épiderme humain. Schéma représentant les différentes régions de l'épiderme (A) et coupe histologique correspondante (B). Adapté de [5].

Les GS sont des glandes holocrines multilobulées le plus souvent associées aux FP. Leur couche cellulaire la plus externe contient les cellules progénitrices proliférantes, tandis que les sébocytes différenciés riches en vacuoles lipidiques se concentrent progressivement au centre de la glande. Ces cellules, en mourant, vont libérer le sébum qui va circuler dans le canal sébacé, puis dans l'INF et enfin agir comme un lubrifiant à la surface de la peau [16,60]. La taille des GS est variable en fonction de la localisation et du type de FPS. Tandis qu'elles sont de petite taille au sein des follicules terminaux et lanugineux associés respectivement aux poils/cheveux ou aux duvets, les GS sont de grande taille au sein des follicules sébacés qui prédominent dans les régions séborrhéiques du visage et du tronc [4]. Dans ces régions, la densité en GS atteindrait 400 à 900 GS par cm^2 de peau [61]. Enfin, le développement de la GS est étroitement couplé avec la morphogénèse du FP comme le montre l'alopecie cicatricielle survenant chez les souris *asebia* qui ont des GS hypoplasiques du fait d'une mutation du gène de la SCD1 (*stearoyl CoA desaturase-1*) [62]. Par ailleurs, les GS sont impliquées dans l'imperméabilisation de la peau, dans la régulation de la température corporelle et la protection vis-à-vis des radiations solaires [63]. Elles ont également un rôle immunomodulateur en produisant des peptides et des lipides antimicrobiens et des cytokines de l'inflammation [64].

Depuis plus d'une trentaine d'années, plusieurs équipes ont contribué à comprendre comment l'épiderme est maintenu [65–67]. A l'état basal, les populations de CS sont déterminées par leur microenvironnement à donner une progéniture spécifique [68]. Cependant, en cas de stress ou de blessure, certaines CS épidermiques et folliculaires sont

plastiques et capables d'acquérir un potentiel de différenciation vers d'autres lignages (« infidélité de lignage ») afin de permettre la régénération du tissu [67,69,70].

A l'intérieur du FPS, la ZJ contient de multiples populations souches caractérisées par l'expression de marqueurs tels que LRIG1 (*Leucine Rich Repeats And Immunoglobulin Like Domains 1*), PLET1 (*Placenta Expressed Transcript 1*), LGR6 (*Leucine Rich Repeat Containing G Protein-Coupled Receptor 6*) et BLIMP1 (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*) [71–74], et qui sont différentes de celles retrouvées dans le *bulge* (Figure 8) [65]. En particulier, LRIG1 est une protéine transmembranaire initialement identifiée comme un marqueur des SC de l'EIF humain maintenant ces cellules dans un état quiescent [75], en régulant négativement la voie de signalisation ErbB/EGF [76,77]. LRIG1 est régulé indirectement par la β -caténine via le facteur de transcription cMyc [71,75]. Chez la souris, LRIG1 marque une population qui apparaît précocement durant le développement embryonnaire, qui exprime un haut niveau d'ITG α 6 (*Integrin alpha 6*), un marqueur de CS, qui a un fort potentiel de clonogénicité et qui peut contribuer à tous les lignages dans des modèles d'épiderme reconstitué [71]. Néanmoins, en condition homéostatique dans un modèle murin « *knock-in* » pour LRIG1, il a été montré que les cellules LRIG1 sont principalement responsable du maintien de l'INF, de la ZJ et, dans une moindre mesure de la GS [78].

SOX9 (*SRY-box 9*) est le premier facteur de transcription nécessaire à l'établissement des GS [79]. A l'âge adulte, les sébocytes peuvent ainsi être générés par les CS exprimant LRIG1 [78] ou LGR6 [74]. Par ailleurs, les cellules exprimant BLIMP1 ont initialement été prises pour des progéniteurs de la GS [72], cependant de nombreux travaux ont par la suite montré que BLIMP1 marquait en fait les cellules différenciées de nombreux compartiments épidermiques [80]. Plus récemment, le rôle des cellules exprimant le facteur de transcription GATA6 (*GATA Binding Protein 6*) a été montré dans la maintenance et la différenciation de la ZJ, des canaux sébacés et de la partie supérieure des GS [81,82].

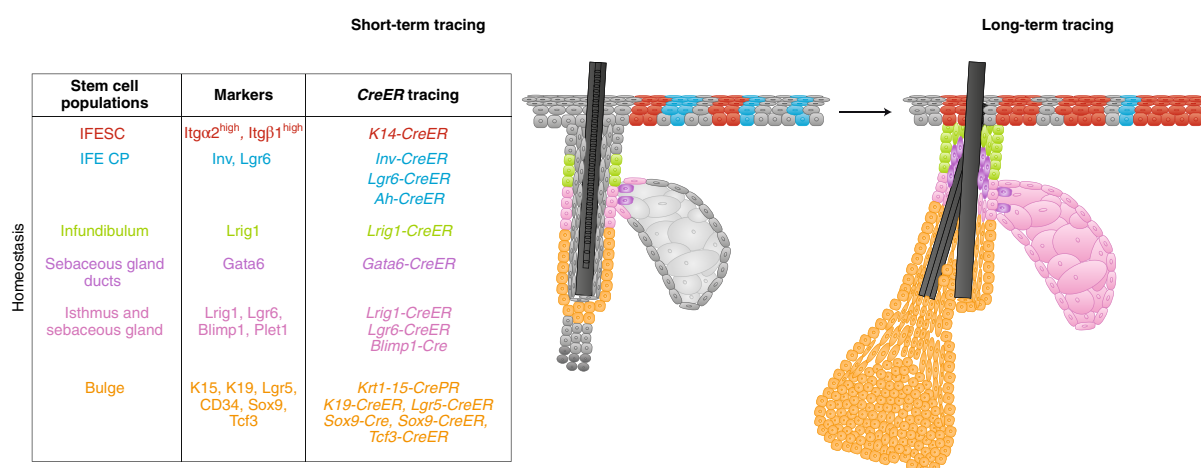


Figure 8 : Marqueurs des différentes populations souches du FPS. Les CS épithéliales expriment certains marqueurs qui permettent de repérer ces cellules et de tracer leur progéniture en utilisant des souris transgéniques CreER. IFESC : CS de l'EIF ; IFE CP : progéniteurs de l'EIF engagés dans la différenciation. Reproduit de [70].

2. Physiopathologie de l'acné.

Bien que l'acné soit une maladie extrêmement fréquente, sa physiopathologie n'est que partiellement comprise. Trois événements physiopathologiques ont été individualisés : (i) la kératinisation de l'INF responsable de la comédogenèse ; (ii) l'hypersécrétion sébacée favorisant la croissance de la bactérie *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*), un germe normalement commensal des FPS ; (iii) le passage à la pathogénicité du *C.acnes* entraînant de l'inflammation et favorisant également la comédogène [2,64,83].

2.1. La comédogenèse.

Le comédon est la lésion élémentaire de l'acné à partir de laquelle les autres lésions évolueraient (Figure 9) [2,4,5,15].

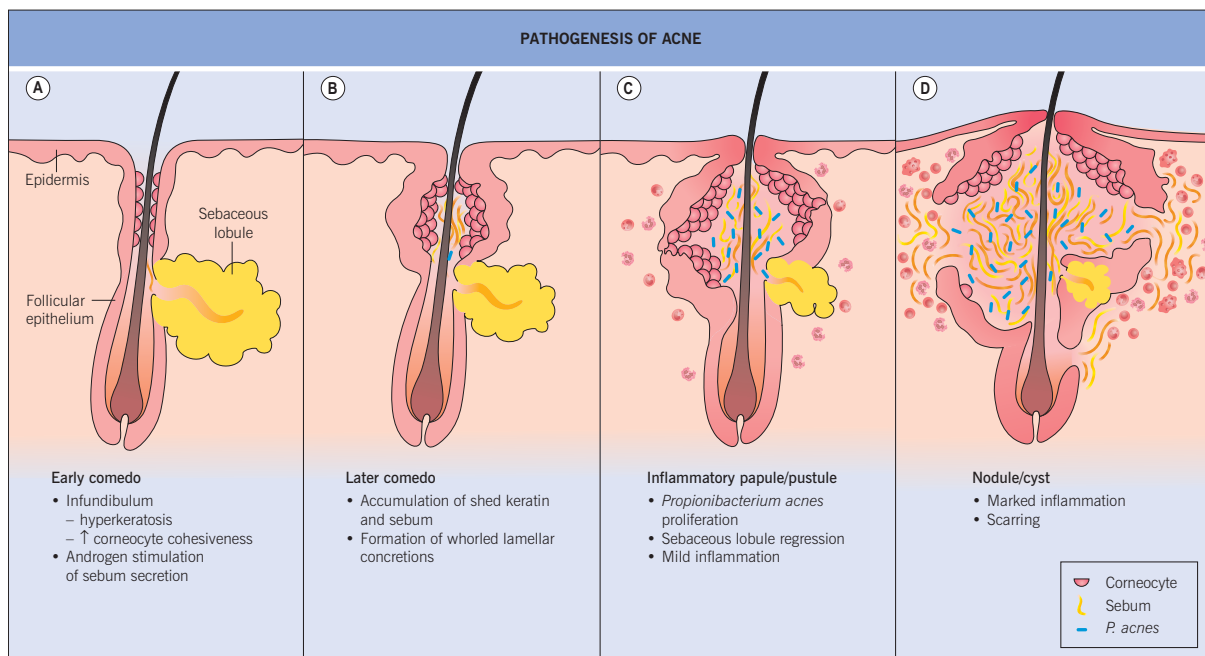


Figure 9 : Étapes de la pathogenèse de l'acné. Les différentes étapes sont le micro-comédon (A), le comédon (B), la papule ou pustule inflammatoire (C) et le nodule (D). Reproduit de [5].

Des travaux observationnels anciens ont montré que les comédons sont associés à une hyperprolifération et à une différenciation anormale des kératinocytes infundibulaires, en particulier ceux de la région inférieure de l'INF [84–88]. Ainsi, le micro-comédon correspond à un FPS où l'INF présente un épaissement des parois du fait d'une prolifération kératinocytaire augmentée. A cela s'ajoute une augmentation de la kératinisation entraînant une rétention de l'hyperkératose au sein de ce FPS dilaté qui devient un comédon cliniquement patent [4,15].

Différents facteurs ont été montrés comme pouvant influencer le processus de comédogenèse.

Le premier facteur est le déficit en vitamine A. En effet, l'hyperkératose folliculaire est un signe clinique de déficit en vitamine A [89], et serait due à une métaplasie de l'épithélium kératinisant de l'EIF au sein du FPS entraînant une alopécie et une atrophie sébacée [90]. Il a été montré que les taux sériques et cutanés de rétinol (vitamine A1) étaient diminués chez des patients acnéiques [91]. Or, les rétinoïdes utilisés en thérapeutique sont des dérivés de la vitamine A et permettent donc de palier à ce déficit en vitamine A. L'isotrétinoïne et les autres rétinoïdes, agissent en activant les récepteurs RAR (*Retinoic Acid Receptor*), des facteurs de transcription qui peuvent soit exercer leur activité après hétérodimérisation avec les RXR (*Retinoid X Receptor*), soit de manière indépendante [92]. De façon intéressante il a été démontré que la synthèse endogène d'acide rétinoïque tout-trans survenait dans les canaux sébacés, la ZJ et l'isthme [90,93], suggérant un rôle central de cette molécule dans la régulation de l'homéostasie de cette région. Par ailleurs, les rétinoïdes entraînent l'expansion du compartiment cellulaire exprimant LRIG1 au sein de la ZJ [71].

Les autres éléments susceptibles d'activer ou d'entretenir la comédogenèse sont : certains lipides du sébum avec une action comédogène, la prolifération de *C.acnes*, certains facteurs inflammatoires tels que l'Interleukine 1 (IL1), l'hyperandrogénie locale au sein du FPS, ainsi que la présence de xénobiotiques alimentaires et environnementaux [15]. Ces derniers sont, en effet, impliqués dans la chloracné, où le récepteur AHR est activé par certains ligands xénobiotiques en particulier les dioxines, et entraîne l'expression du cytochrome P450 (CYP1A1). La suractivation de ce récepteur conduit à une inhibition de la sébogenèse au profit d'une différenciation de type épidermoïde comédonienne [30,94,95].

2.2. L'hypersécrétion sébacée.

Le fonctionnement des GS et la composition du sébum sont très spécifiques à chaque espèce animale. Chez l'homme, les GS produisent du sébum qui est principalement composé de triglycérides et d'acides gras libres, et en moindre quantité de squalène, d'esters d'acides gras et de cholestérol [16]. De nombreuses voies de signalisation sont impliquées dans l'homéostasie sébacée : les rétinoïdes, Wnt et BMP sont principalement des régulateurs négatifs des sébocytes, tandis que SHH, cMyc et les androgènes peuvent déclencher ou augmenter la sébogenèse [96].

L'hypersécrétion sébacée est une condition favorisante, mais non obligatoire au développement de l'acné [2]. La taille des GS au cours de l'acné est discutée, certains auteurs rapportant des GS plus volumineuses [97], tandis que d'autres ont observé des GS atrophiques [86]. Si la taille des GS est débattue, l'augmentation de la production de sébum, conduisant à l'hyperséborrhée clinique, est démontrée [98], et corrèle avec la sévérité des manifestations cliniques en fonction de l'âge et du sexe [99]. Par ailleurs, la composition du sébum est également modifiée [100]. Ainsi, le sébum des patients acnéiques contient moins d'acides gras essentiels, particulièrement d'acide linoléique, tandis qu'il est enrichi en acides gras mono-insaturés, tel que l'acide oléique, et en lipoperoxydes pro-inflammatoires, notamment en peroxydes de squalène, qui contribuent à la formation des comédons en modulant la prolifération et la différenciation des kératinocytes infundibulaires [101–105]. Par ailleurs, ce

sébum altéré peut également supporter la croissance de *C.acnes* favorisant ainsi l'acné [106]. De façon intéressante, le régime alimentaire influencerait sur la composition du sébum et l'alimentation occidentale favoriserait l'acné [107,108], ce qui permettrait de comprendre certaines observations reliant l'alimentation à la survenue des lésions acnéiques. De plus, le tabagisme augmenterait la production de peroxydes lipidiques [109].

Au cours de l'acné, le principal facteur expliquant l'augmentation de la sécrétion sébacée est une stimulation augmentée de la glande par les androgènes. Cela survient d'une part du fait d'un pic d'androgènes circulants à l'initiation de la puberté dans les deux sexes [110–112]. D'autre part, les sébocytes sont également capables de synthétiser des hormones stéroïdes, notamment des androgènes [113]. Les concentrations de testostérone et de 5-alpha dihydrotestostérone (5 α DHT) sont ainsi plus élevées dans des peaux acnéiques que dans des peaux contrôles [114]. Par ailleurs, le Récepteur aux Androgènes (RA) est exprimé dans certains sébocytes progéniteurs et en voie de maturation situés principalement à la partie inférieure de la GS [115]. Or dans l'acné, on observe au niveau de la GS une augmentation de la concentration des RA [116], et de l'activité de certaines enzymes du métabolisme des androgènes telles que la 5-alpha réductase de type 1 [117], contribuant ainsi à augmenter la sensibilité des GS aux androgènes circulants. Le principal rôle des androgènes au sein de la GS est d'activer la prolifération des sébocytes [118], et la sébogenèse mais si ce dernier point reste discuté [119].

En plus de leur action inhibitrice sur la comédogenèse, les rétinoïdes agissent également en diminuant la prolifération et la production lipidique des sébocytes [120–122]. Par contre, de petites doses de rétinoïdes endogènes seraient nécessaires pour promouvoir l'homéostasie sébacée physiologique [64].

Par ailleurs, d'autres voies agissent sur la différenciation sébacée et contribuent à la lipogenèse, notamment les récepteurs PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) et leurs ligands [123]. Les PPARs dimérisent avec les RXRs afin de réguler la transcription des gènes du métabolisme lipidique et ils sont eux-mêmes activés par certains acides gras et eicosanoïdes [124]. Les sébocytes humains expriment toutes les isoformes des PPARs, mais on retrouve préférentiellement du PPAR γ dans les sébocytes en voie de maturation [125–127]. Le traitement par un agoniste de PPAR γ entraîne une augmentation de sébum [126], tandis que l'inactivation chez la souris du gène PPAR γ détermine une atrophie sébacée et une alopecie cicatricielle [128,129]. De façon intéressante, PPAR γ se fixe à la β -caténine dans les adipocytes différenciés afin de faciliter sa dégradation et d'inhiber la voie de signalisation Wnt/ β -caténine [130]. La perte de la signalisation de la β -caténine dans l'épiderme murin conduit, en effet, à une hyperplasie sébacée, voire à la survenue de tumeurs sébacées [131,132], tandis que l'activation aberrante de Wnt est responsable d'une perte des GS [133,134].

Des données contradictoires existent sur la voie de signalisation de l'EGFR et l'homéostasie sébacée. L'activation ectopique de cette voie induit une hyperprolifération sébacée et une augmentation de la production de sébum *in vivo* chez la souris [135], tandis que le traitement de GS humaines *ex vivo* par de l'EGF réduit la synthèse de lipides [136] de même que

l'inhibition de l'EGFR dans des cellules sébacées humaines [137]. Ainsi, un essai clinique a montré l'efficacité sur les lésions inflammatoires et non inflammatoires d'acné d'une préparation topique à base d'EGF humain recombinant [138].

Les glucocorticoïdes peuvent également réguler la production de sébum, notamment en induisant le facteur de transcription SREBP1 (*Sterol Regulatory Element-Binding transcription factor 1*) [139]. On retrouve également une augmentation de l'expression des enzymes du métabolisme du cortisol dans les lésions d'acné [113].

De même, la voie de l'IGF1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) est également clé dans la sébogenèse comme le suggère la présence de ce facteur de croissance dans les sébocytes matures et les cellules canaliculaires [140]. L'IGF1 stimule en effet la synthèse de lipides [141], de même que la prolifération des kératinocytes [142], en induisant SREBP1 et les voies de signalisation des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) et de PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*) [143] et en induisant la phosphorylation et l'inactivation de FOXO, un régulateur négatif de l'adipogenèse [144,145]. Le taux d'IGF circulant est corrélé avec le nombre de lésions acnéiques et l'hyperséborrhée chez des patients acnéiques adultes [146–148]. Les patients ayant un déficit congénital en IGF1 ne développent pas d'acné [149], tandis que des polymorphismes du promoteur de l'IGF1 sont associés à une augmentation du risque d'acné [150,151]. Par ailleurs, un régime alimentaire riche en glucides et en produits laitiers est associé à l'activation d'IGF1 et de mTOR [152].

Enfin, le rôle des neuropeptides apparaît de plus en plus important. Les GS expriment en effet de nombreux récepteurs pour des neuropeptides, tels que, la mélanocortine, la calcitonine, le neuropeptide Y, le CRH, ou les β -endorphines [2]. Notamment impliquée dans la prolifération et la différenciation des GS, la substance P subit un changement de son métabolisme au cours de l'acné [153].

Si l'implication de ces différentes voies de signalisation semble avérée, les données de la littérature ne permettent pas encore de comprendre quelle est leur hiérarchie, ni de développer des thérapies ciblées. D'un point de vue thérapeutique, les rétinoïdes et les œstrogènes entraînent une atrophie sébacée et une réduction de la production de sébum [154]. Néanmoins, le mécanisme d'action sébostatique de l'isotrétinoïne reste, à ce jour, encore non élucidé et ne semble pas lié ces voies de signalisation [2].

2.3. Dysbiose et phénomènes inflammatoires.

La survenue de phénomènes inflammatoires est une part importante de la physiopathologie de l'acné, certains auteurs supportant même la thèse que cela serait le premier événement physiopathologique survenant avant l'hyperkératinisation folliculaire. En effet, l'IL1 serait activée autour des FPS sains avant le début des premières lésions [155]. Néanmoins de nombreux auteurs envisagent plutôt l'inflammation comme un phénomène secondaire à l'hyperkératinisation folliculaire et à la dysbiose.

La dysrégulation du microbiote a été mise en évidence dans l'acné, en particulier concernant la bactérie *C.acnes*, auparavant appelée *Propionibacterium acnes*. Si la quantité de *C.acnes* n'apparaît pas forcément différente, les souches présentes sont différentes dans les peaux

acnéiques par rapport à des peaux contrôles [156]. Certaines des souches de *C.acnes* sont en effet fortement associées avec les lésions d'acné [156] et modulent différemment la réponse immunitaire innée [157]. Les kératinocytes et les sébocytes sont capables de reconnaître *C.acnes* à partir des récepteurs membranaires CD1, CD14 et des TLR (*Toll-Like Receptor*), notamment le TLR2 [158–162]. La stimulation du TLR2 entraîne la synthèse d'IL1 α et d'IL8 par ces cellules [162,163], et il existe, par ailleurs, des différences d'expression du TLR2 dans les lésions d'acné [164]. Les antigènes de *C.acnes* entraînent ainsi une augmentation de synthèse de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL8, l'IL1 α et le TNF α , par les sébocytes *in vitro* [165]. La stimulation par des cultures de *C.acnes* entraîne la libération par les sébocytes ou les cellules immunitaires recrutées d'IL1 α , d'IL8, de GM-CSF (*Granulocyte–Macrophage Colony-Stimulating Factor*), d'IL17a et d'IFN γ reflétant ainsi l'activation des voies T_H1 et T_H17 [166–170]. L'activation de la voie Nf- κ B a été également retrouvée dans l'acné entraînant l'induction de l'IL1 β , IL8, IL10, et du TNF α et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes [171].

Au niveau des FPS, on observe l'expression de plusieurs molécules antibactériennes telles que les peptides anti-microbiens (PAM) (psoriasine, β -défensines 1 et 2, cathélicidine, ...), ou bien encore des acides gras mono-insaturés (acide oléique et l'acide laurique). Ces molécules sont augmentées en cas d'acné et de présence de *C.acnes* afin d'augmenter les capacités de défense immunitaire innée [2,158,165,172–174]. Il est intéressant de réaliser que la lipogenèse peut donc être activée par l'inflammation pilo-sébacée afin d'augmenter la production d'acides gras à activité antibactérienne. Par ailleurs, on retrouve de nombreux médiateurs lipidiques pro-inflammatoires augmentés dans l'acné, en particulier la prostaglandine E2 synthétisée par les enzymes Cyclo-Oxygénase 1 et 2 (COX1 et COX2) qui sont exprimées par les sébocytes [175]. L'expression de COX2 dans l'épiderme de souris transgéniques conduit à une hyperplasie sébacée et une augmentation de la synthèse de sébum [176], soulignant le rôle possible de cette voie de signalisation dans l'acné. De la même manière, le métabolisme sébacé des leukotriènes est modifié dans l'acné [175].

2.4. Facteurs hormonaux dans l'acné.

Le rôle majeur des androgènes dans l'acné est démontré. D'une part, les premiers signes d'acné surviennent quand le niveau sérique d'androgènes s'élève à la puberté [110–112,177], et d'autre part, les patients castrés ou résistants aux androgènes ne développent pas d'acné [178,179] et les thérapies anti-androgènes améliorent l'acné [180]. Dans une étude de 2013, plus de 50% de femmes adultes présentant de l'acné avaient un niveau statistiquement plus élevé de déhydroépiandrostérone associé à des signes d'hyperandrogénie [181]. Par ailleurs, l'étude d'une population de patients acnéiques a révélé des taux sanguins circulants plus élevés d'androsténédione et de testostérone. Enfin, il a été montré que le risque de développer une acné sévère était associé avec une homozygotie du gène CYP17 [182], qui code pour le cytochrome P450C17A qui est impliqué dans la synthèse des androgènes [183].

Par ailleurs, chez les patients acnéiques masculins, le taux de 17α -hydroxyprogestérone était également plus élevé et reflétait la sévérité de la maladie [184]. En effet, le taux de progestérone est corrélé à la production de sébum [185,186].

Les œstrogènes peuvent réduire la quantité de sébum produite par les GS [187], ainsi que la sévérité de l'acné [188]. Le mode d'action des œstrogènes sur le métabolisme sébacé est encore incertain mais pourrait passer par une réduction du taux d'androgènes circulants [189].

2.5. Facteurs génétiques dans l'acné.

Il existe un facteur génétique dans la survenue de l'acné [190,191]. La fréquence de la maladie est plus élevée chez les enfants ayant un antécédent familial d'acné [8,36]. Cela a également été démontré en étudiant la fréquence de la maladie au sein de paires de jumeaux ; celle-ci est plus concordante entre des jumeaux monozygotiques que dizygotiques [192,193].

L'association de certains polymorphismes dans des gènes liés à l'acné (IGF1, PPAR γ , IL1 α et IL6) a été étudiée mais les résultats n'ont pas été reproduits à large échelle [150,194,195].

Plusieurs études de GWAS (*Genome-Wide Association Study*) ont été réalisées dans différentes populations et ont révélé l'existence d'une association entre l'acné et certaines molécules ou voies de signalisation impliquées notamment dans le métabolisme des androgènes, l'inflammation, le remodelage tissulaire ou bien encore les CS épidermiques [192,196–199]. Ces études ont identifié différents loci contenant plusieurs gènes : DDB2 et SELL dans une étude de GWAS chinoise [196] ; OVOL1, FST et TGF β 2 impliqués dans la voie de signalisation du TGF β (*Transforming Growth Factor* β), ainsi que WNT10A, LGR6, SEMA4B, LAMC2, FGF2 et SPECC1L, tous retrouvés dans deux très larges études de GWAS anglaises [197,198] ; et enfin deux plus petites études de GWAS ont suggéré l'association des gènes cMYC, PTPRU, PIK3R1 et DCC mais n'ont pu démontrer fermement leur significativité [192,199].

Par ailleurs, l'acné est un élément clinique présent dans plusieurs syndromes ou maladies génétiques, notamment le syndrome d'Apert lié à une mutation gain-de-fonction de FGFR2 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 2*) [33,34], qui entraîne une activation inappropriée de ce récepteur du fait d'une perte de spécificité pour son ligand [200]. A l'acné s'associent une facio-cranio-sténose et des syndactylies. De manière intéressante, les mutations de FGFR2 en mosaïque sont responsables du syndrome d'Apert localisé, correspondant à la survenue de lésions comédoniennes et inflammatoires suivant une disposition blaschoïde (acné naevus) [201,202]. Le traitement peut utiliser des anti-androgènes et des rétinoïdes [203,204], suggérant un lien entre la signalisation du FGFR2 et ces voies de signalisation. Une des isoformes du FGFR2, le FGFR3IIb, est exprimée dans le FPS, et sa délétion dans la peau entraîne une atrophie pilo-sébacée [205,206]. Par ailleurs, le FGFR3IIb coopère avec le RA afin de promouvoir la prolifération de l'épithélium prostatique [207], et le traitement par un ligand de FGFR3IIb augmente la prolifération du FPS et, en particulier, de la GS [208].

Le syndrome Frank-ter Haar comporte également une acné conglobata ainsi qu'une dysmorphie, des anomalies squelettiques et oculaires et un retard de croissance. Cette

maladie est liée à une mutation autosomique récessive perte de fonction du gène SH3PXD2B codant pour la protéine TKS4 [209], impliquée dans le remodelage de l'actine et la migration cellulaire [210,211]. Le syndrome de Torg-Winchester et les maladies apparentées du spectre « ostéolyse multicentrique, nodulose, arthropathie » (MONA) sont des maladies génétiques rares associant de l'acné à une dysplasie squelettique et des arthropathies destructrices. Elles sont liées à des mutations de MMP14 ou MMP2 conduisant à une baisse d'activité de MMP2 [212–214]. Aussi impliquée dans le remodelage de l'actine durant la migration cellulaire, la protéine PSTPIP1 (*proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1*) est mutée dans le syndrome PAPA [215].

La dystrophie rétinienne progressive par déficit de transport du rétinol, aussi appelée syndrome de dystrophie rétinienne-colobome de l'iris-acné comédogène est notamment caractérisée par une acné comédonienne. Ce syndrome est dû à une mutation perte de fonction du gène RBP4 (*Retinol-Binding Protein 4*), résultant en une déficience en rétinol [216,217].

Enfin, le syndrome des naevus comédonien, caractérisé par le développement d'hamartomes épidermiques avec des comédons, est lié à une mutation gain de fonction dans le domaine protéine kinase de la protéine NEK9, une protéine de régulation du cycle cellulaire [218]. La mutation de NEK9 entraîne une perturbation de la différenciation folliculaire avec une expansion des cellules du bulge exprimant la kératine 15 qui viennent former des kystes [218].

Les principaux acteurs impliqués dans la physiopathologie de l'acné sont présentés ci-dessous (Figures 10 et 11).

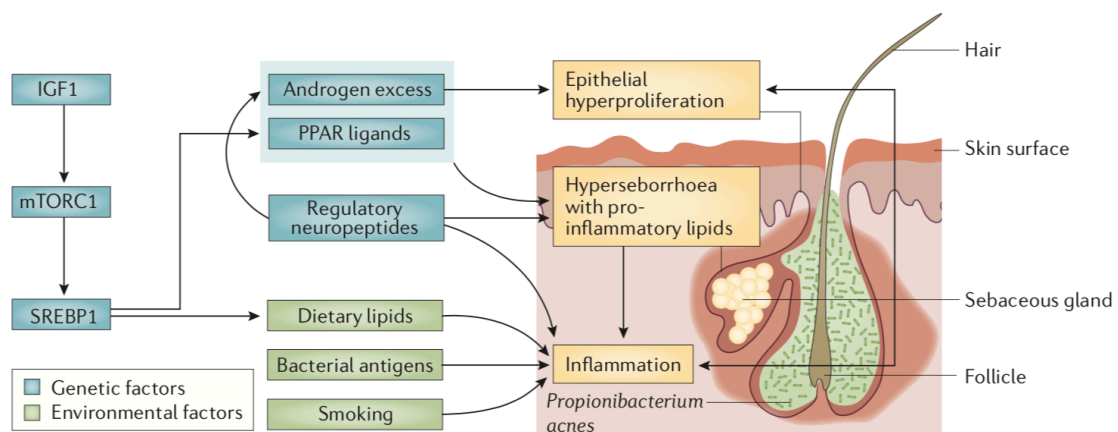


Figure 10 : Facteurs extrinsèques et intrinsèques concourant à la formation des lésions d'acné. Reproduit de [2].

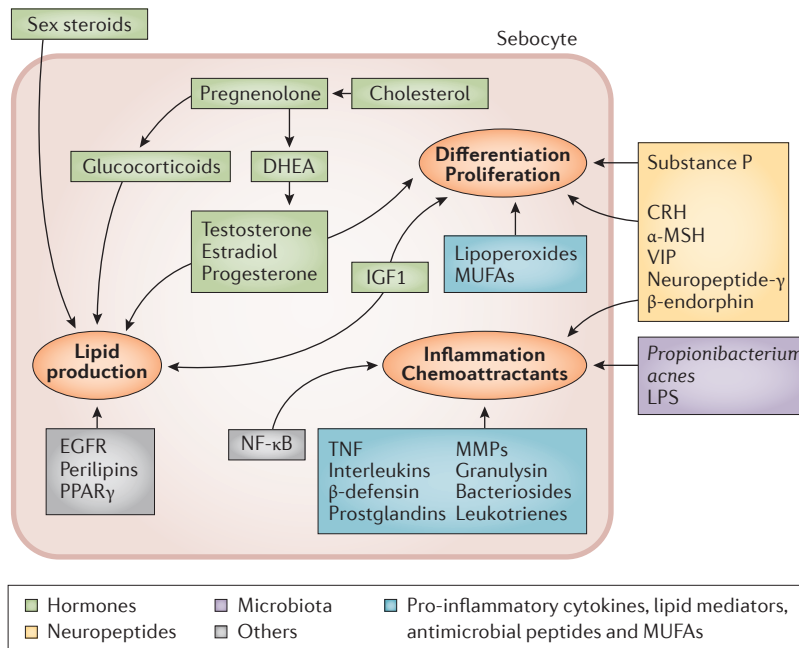


Figure 11 : Principaux acteurs moléculaires impliqués dans la dysfonction sébacée au cours de l'acné. MUFAs: Acide Gras Mono-Insaturés. DHEA : Dihydro EpiAndrostérone. LPS : Lipo-Polysaccharide. Reproduit de [2].

III. Rôle de GATA6 dans la peau.

1. Le facteur de transcription GATA6.

Les protéines GATA sont une famille de facteurs de transcription à doigt de zinc qui sont très conservés au cours de l'évolution et sont impliqués dans le développement et la différenciation des organismes eucaryotes. Chez les mammifères, la famille GATA se compose de 6 membres divisés en 2 sous-groupes : GATA1/2/3 important principalement pour les lignées hématopoïétiques, et GATA4/5/6 exprimés dans divers organes d'origine endodermique et mésodermique [219,220]. Les 6 facteurs de transcription GATA possèdent deux structures en doigts de zinc de configuration Cys-X2-Cys-X17-Cys-X2-Cys qui reconnaissent la séquence (A/T)GATA(A/G). Le doigt de zinc en C-terminal permet la liaison à la séquence d'ADN cible de GATA, tandis que le doigt de zinc en N-terminal stabilise l'interaction avec l'ADN en interagissant avec d'autres séquences [221,222].

Chez l'homme, le gène codant pour la protéine GATA6 est situé sur le chromosome 18 [223]. La traduction de la protéine GATA6 peut être initiée à partir de deux codons d'initiation [224]. Il peut donc exister deux isoformes de GATA6 : une isoforme longue (type L) de 595 acides aminés (64 kDa) et une isoforme courte (type S) de 449 acides aminés (52 kDa). Les deux isoformes possèdent une activité transcriptionnelle qui peut être différente, la forme longue ayant plus d'activité que la forme courte [224,225].

L'activité de GATA6 est essentielle aux stades précoces du développement embryonnaire. L'inactivation complète du gène GATA6 chez la souris entraîne une létalité embryonnaire au stade E6.5 [226]. Son expression est détectée dans tous les blastomères dès le stade d'embryon de 8 cellules. A partir du stade 64 cellules, GATA6 devient responsable de

l'établissement de l'endoderme primitif, tandis que NANOG détermine l'épiblaste [227–229]. L'expression ectopique de GATA6 dans des cellules embryonnaires de souris est suffisante pour les différencier vers de l'endoderme primitif [230–232]. Dans les souris invalidées pour GATA6, l'échec de la différenciation de l'endoderme s'accompagne d'une réduction de l'expression des gènes cibles de GATA6 : GATA4, HNF3 β et HNF4 [233].

GATA6 est principalement exprimé dans les tissus d'origine mésodermique et endodermique, de façon relativement parallèle à l'expression de GATA4. GATA6 agit de concert avec GATA4 pour déterminer la différenciation cardiaque et des tissus digestifs, en particulier du pancréas et du foie. Par ailleurs, GATA6 permet la différenciation du système vasculaire artériel, des voies urinaires, de la vessie et du poumon [223,233]. GATA6 est nécessaire au développement pancréatique [234], à la différenciation hépatique [235], ou bien encore à la maturation de l'épithélium alvéolaire et à la morphogenèse pulmonaire [236,237]. Par ailleurs, l'haploinsuffisance de GATA6 entraîne une agénésie pancréatique et un diabète néonatal chez l'humain [238], ou bien encore des malformations cardiaques [239].

GATA6 interagit avec différents partenaires pour réguler la transcription, par exemple avec p300 dans les cellules musculaires lisses [240], TTF1 dans l'épithélium respiratoire [241], ou bien encore avec GATA4 [242], NFATc1 [243], HNF1 α et Sp1 [244]. Enfin, GATA6 a été montré interagir avec PPARBP (*PPAR Binding Protein*) une protéine de la famille des PPAR [245].

2. Nouveaux rôles de GATA6 dans la peau murine.

En plus de son rôle au sein des CS hématopoïétiques et des lymphocytes T en voie de maturation [220], GATA3 a longtemps été le seul facteur de transcription impliqué dans l'homéostasie cutanée. En effet, GATA3 avait initialement été identifié en tant que régulateur clé de la détermination du lignage de la gaine pileuse interne [246]. La perte de GATA3 était associée à un dysfonctionnement de la barrière cutanée et des anomalies de différenciation dans l'EIF de souris [247]. Enfin, GATA3 est modulé dans différentes néoplasies cutanées bénignes ou malignes [248], et dans le psoriasis [249].

Récemment, le facteur de transcription GATA6 a été identifié dans l'épiderme murin au niveau de la matrice pileuse durant les stades télogène et anagène, ainsi qu'au niveau de l'INF et de l'EIF. En utilisant un modèle murin invalidé pour le gène de GATA6 dans la peau, cette équipe a montré que GATA6 était nécessaire pour permettre la transition de la phase télogène à anagène. La perte de GATA6 entraînait, en effet, une diminution de la prolifération, l'induction de dommages à l'ADN et de phénomènes apoptotiques [250]. D'autres études, en particulier des études utilisant des techniques de transcriptomique en cellule unique, ont permis de mieux préciser l'expression de GATA6 dans le FPS murin. D'une part, il a été confirmé que GATA6 et ses cibles transcriptionnelles (KRT79, PLET1) sont exprimés à la partie basse du FP de façon très transitoire au niveau de la couche « compagnon » au moment du début de la phase anagène, c'est à dire avant que les lignages de la gaine folliculaire interne et de la tige pileuse ne soient déterminés [251,252]. D'autre part, l'expression de GATA6 a été retrouvée

de façon permanente dans la partie supérieure du FPS au niveau de la partie inférieure de l'INF, la ZJ, les canaux sébacés et la partie supérieure des GS (Figure 12) [81,82,253].

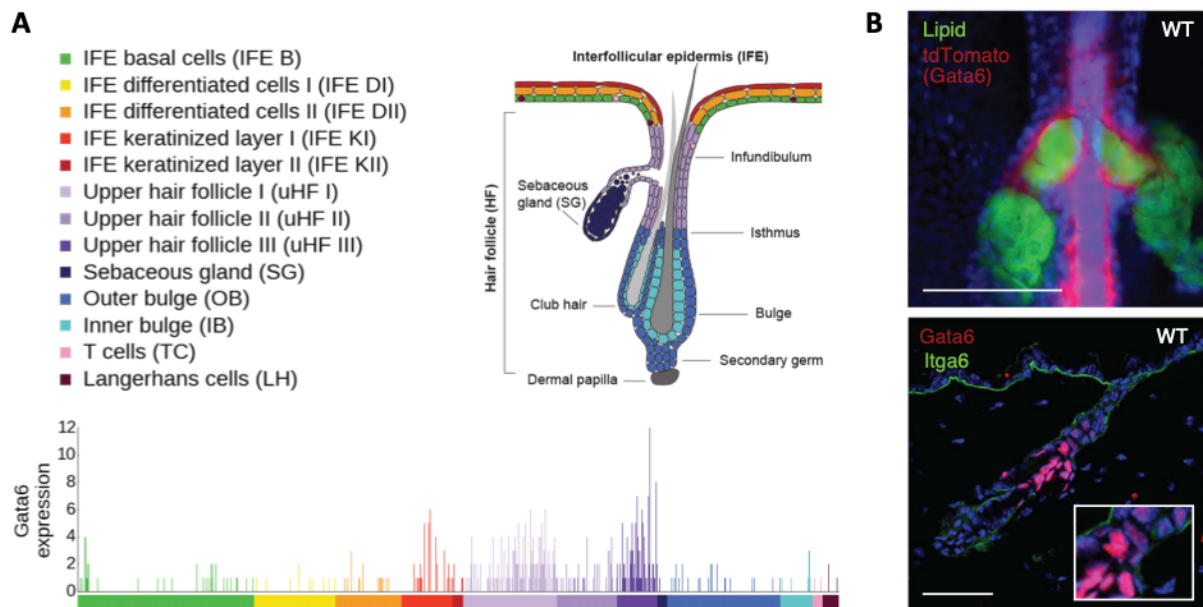


Figure 12 : Expression de GATA6 dans l'épiderme murin. (A) Analyse à l'échelle transcriptionnelle en cellule unique, adapté de [253]. (B) Sections de peaux de souris montrant la fluorescence du rapporteur GATA6-tdTomato et du Lipidtox (en haut), et des immunomarquages contre GATA6 et l'ITG α 6 (en bas), reproduit de [81].

Il a été montré que GATA6 contrôle la différenciation de ces régions du FPS supérieur, à la fois durant l'embryogenèse puisque les cellules GATA6 en sont des progéniteurs, puis durant la vie adulte où GATA6 maintient ces programmes de différenciation [81,82]. De façon très intéressante, les kératinocytes exprimant GATA6, bien que déjà engagés dans un programme de différenciation, sont capables, en cas de plaie, de se dédifférencier, de migrer dans de nouvelles niches, et d'acquies la différenciation de la zone à régénérer, indiquant donc que ces cellules ont une capacité de plasticité importante [81]. Par ailleurs, GATA6 agit au niveau de la GS comme un suppresseur de tumeur en activant certaines voies de réparation de l'ADN [82]. Enfin, la perte d'expression de GATA6 dans les cellules basales de l'épiderme a été récemment associée chez la souris à la survenue de dilatations folliculaires et des canaux sébacés qui se trouvent comblés par de la kératine, pouvant évoquer des micro-comédons [254].

Objectifs

L'acné est une maladie fréquente, parfois sévère, et qui impacte significativement la qualité de vie des patients atteints. Les options thérapeutiques existantes, en particulier l'isotrétinoïne, sont efficaces mais sont associées à des effets secondaires qui compliquent la prise en charge des patients. Ainsi, une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette maladie devrait nous permettre d'identifier de nouveaux acteurs moléculaires et voies de signalisation afin de pouvoir proposer de nouvelles cibles thérapeutiques.

La physiopathologie de l'acné est multifactorielle et implique une altération de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes infundibulaires et des sébocytes, et une dysbiose associée à la survenue d'un environnement pro-inflammatoire. Par ailleurs, si l'hyperséborrhée est le phénomène le plus précoce, la première lésion d'acné à se développer est le micro-comédon, une lésion infra-clinique et non inflammatoire. Ainsi, comprendre quels sont les facteurs qui entraînent la transformation d'un FPS normal en un micro-comédon est essentiel afin d'enrayer l'aggravation des lésions et la progression de la maladie. Jean-Hilaire Saurat, dans sa théorie du « switch comédonien », propose que des CS localisées dans la ZJ ou dans l'isthme, et capable de se différencier à la fois en cellules canalaire/infundibulaires et en cellules sébacées, seraient impactées par un stimulus comédogénique. Cela entraînerait une différenciation anormale expliquant à la fois l'hyperkératinisation infundibulaire et le dysmétabolisme sébacé [15].

Le facteur de transcription GATA6 a été identifié chez la souris dans des cellules de l'IFN, de la ZJ, des canaux sébacés et de la partie supérieure des GS [81]. Durant l'embryogenèse murine, les cellules exprimant GATA6 sont des progénitrices pour ces différentes régions du FPS [82], tandis que durant la vie adulte GATA6 contrôle leur différenciation [81]. Enfin, il existe une boucle de régulation négative entre GATA6 et le RA [81].

Notre hypothèse est que les cellules exprimant GATA6 pourraient être les CS qui subiraient le « switch comédonien ». Suite à l'augmentation des hormones sexuelles mâles au cours de la puberté masculine et féminine [112], l'expression de GATA6 se trouverait diminuée du fait de la boucle de rétrocontrôle avec le RA, entraînant une différenciation anormale du compartiment pilo-sébacé. Le but de ce travail de thèse est donc d'étudier le rôle de GATA6 dans la régulation de l'homéostasie de la partie supérieure du FPS et dans la physiopathologie de l'acné chez l'homme.

Matériels et méthodes

I. Échantillons biologiques humains.

Les échantillons de peau saine ont été obtenus de patients subissant une intervention de chirurgie esthétique. Les échantillons de peau acnéiques et/ou avec des comédons ont été obtenus à partir de patients subissant une biopsie à visée diagnostique. Tous les échantillons humains ont été recueillis après information éclairée des patients et recueil de leur consentement en accord avec les instances officielles des pays d'où provenaient les échantillons (Royaume-Uni, Allemagne et Japon).

II. Plasmides.

L'ORF (*Open Reading Frame*) du gène GATA6 humain (séquence de référence NCBI NM_005257.5) cloné dans un plasmide receveur pReceiver-M02 a été acheté à GeneCopoeia (Tebu-Bio). L'ORF de GATA6 a ensuite été sous-clonée dans un vecteur lentiviral pCW57-GFP-2A-MCS (donation de Adam Karpf ; plasmide Addgene # 71783). Les plasmides tet-pLKO-puro-Scrambled et tet-pLKO-shGATA6-puro ont été donnés respectivement par Charles Rudin (plasmide Addgene # 47541), et Kevin Janes (plasmide Addgene # 72615). Les plasmides de *packaging* viral psPAX2 et pMD2.g ont été donnés par Didier Trono (plasmides Addgene # 12260 and # 12259 respectivement).

III. Culture cellulaire.

Les kératinocytes primaires humains (souche km) ont été isolés à partir d'EIF de prépuce néonatal, et utilisés entre les passages 4 et 8. La lignée cellulaire SebE6E7 a été générée à partir de sébocytes primaires humains obtenus par micro-dissection de GS de peau faciale adulte, et immortalisés par transduction rétrovirale des gènes E6 et E7 de l'HPV 16 [255]. Les kératinocytes km et les sébocytes SebE6E7 ont été cultivés sur une couche de cellules 3T3-J2 traités par de la mitomycine (« *feeders* ») dans un milieu comprenant 1 part de Ham's F12 (Gibco), 3 parts de DMEM (Gibco), 10^{-4} M d'adénine (Gibco), 10% de sérum de veau foetal (Gibco), 1% de pénicilline/streptomycine (Gibco), 1% de L-glutamine (Gibco), 1,8 mM de chlorure de calcium (Sigma-Aldrich), 10 ng/ml d'EGF (Peprotech), 0,5 µg/ml d'hydrocortisone (Sigma-Aldrich), 5 µg/ml d'insuline (Sigma-Aldrich) et 10^{-10} M d'entérotoxine cholérique (Sigma-Aldrich) comme précédemment décrit [256]. Les cellules 3T3-J2 étaient cultivées dans du milieu DMEM riche en glucose (Sigma-Aldrich) avec 10% de sérum bovin adulte et 1% de pénicilline/streptomycine (Gibco) et traitées par 4 µg/ml de mitomycin (Sigma-Aldrich) afin d'être mitotiquement inactivées. Les cellules HEK-293 ont été achetées à l'ATCC et cultivées dans le même milieu que les 3T3-J2. L'absence de contamination par des mycoplasmes était régulièrement vérifiée.

Sauf mention contraire, les expériences utilisant des kératinocytes km et des sébocytes SebE6E7 ont été réalisées en l'absence de 3T3-J2. Pour ce faire, les cellules étaient ensemencées sur des plaques recouvertes de 25 µg/ml de collagène de queue de rat dilué dans du PBS (BD Biosciences) et cultivées dans du milieu KSFM (*Keratinocyte Serum-Free Medium*) supplémenté par 30 µg/ml d'extraits pituitaires bovins et de 0,15 ng/ml d'EGF (Thermo Fisher Scientific).

Les expériences de vidéo-microscopie ont été réalisées en utilisant un IncuCyte Zoom (Essen BioScience) placé dans un incubateur contrôlé en température et en CO₂.

Pour les expériences de différenciation induite par le sérum, les kératinocytes ont été cultivés jusqu'à confluence dans du KSFM, puis traités par du KSFM contenant 10% de sérum de veau foetal. Avant de commencer le test, les kératinocytes précédemment infectés par des lentivirus ont été traités par 1 µg/ml Doxycycline (Dox) ou du solvant (PBS) pendant 16h.

Les tests de clonogénicité ont été réalisés en ensemencant 1000 cellules sur une couche de « *feeders* » 3T3-J2 dans un puit de plaque 6 puits. Après 12 jours, les « *feeders* » étaient retirés, les colonies fixées par 4% de paraformaldéhyde (Sigma-Aldrich) pendant 10 min, puis colorées par 1% de Bleu de Rhodanile (mélange 1:1 entre du Rhodamine B et du chlorure de Nile Blue) (Sigma-Aldrich).

Les souches de *C.acnes* ont été cultivées en conditions anaérobies dans du milieu liquide RCM (Reinforced Clostridial Medium) à 37°C pendant 5 jours. Les sébocytes ont été stimulés 16h par différentes concentrations (densités optiques mesurées à 620 nm de 0,01, 0,1 et 1) de *C.acnes* diluées dans du KSFM.

Afin de réaliser les organoïdes sébacés, des sébocytes SebE6E7 ont été resuspendus à 4°C dans du Matrigel réduit en facteur de croissance (Corning) afin d'obtenir une densité de 0,1 millions de cellules dans 25 µl dans 1 puit de plaque 24 puits. Les gouttelettes de Matrigel étaient posées au centre du puits afin d'éviter qu'elles ne touchent les bords des puits. La solidification du Matrigel a été obtenue après 30 min à 37°C. 500 µl de KSFM contenant 30 µg/ml d'extraits pituitaires bovins et 0,15 ng/ml d'EGF ont été rajoutés par puits. Le lendemain, les traitements étaient débutés pour 6 jours et les milieux changés tous les 2 jours. Après 7 jours de culture, les organoïdes ont été récupérés pour analyse.

IV. Production de lentivirus et infection.

Des cellules HEK-293 ont été transfectées par le lentivecteur et les plasmides de « *packaging* » psPAX2 et pMD2.g (ratio 5,5 :4 :1) en utilisant le réactif de transfection JetPrime (Polyplus transfection) conformément aux instructions fournies. Les surnageants ont été collectés 48h et 72h après la transfection, filtrés à 0,45 µm, concentrés en utilisant du Lenti-X Concentrator (Clontech) et centrifugés à 1500 g pendant 45 min à 4°C.

Le plasmide pCW57-GFP-2A-GATA6 a été utilisé pour produire des lentivirus GATA6, tandis que le plasmide pCW57-GFP-2A-MCS a été utilisé pour produire des lentivirus contrôle. Le plasmide tet-pLKO-puro-Scrambled a été utilisé pour produire des lentivirus shSCR contrôle, et le plasmide pLKO shGATA6 pour produire des lentivirus shGATA6.

Les cellules ont été infectées avec des quantités adéquates de lentivirus dans du KSMF contenant 5 µg/ml de polybrène (EMD Millipore). 2 jours après l'infection, les cellules ont été sélectionnées par 2 µg/ml de puromycine (Thermo Fisher Scientific) pendant 3 jours. Les stocks cellulaires étaient maintenus sans Doxycycline (Sigma-Aldrich). Sauf mention contraire, 1 µg/ml de Doxycycline (diluée dans de l'eau stérile) était ajoutée au milieu de culture pour induire l'expression des transgènes durant les expériences.

V. Traitements.

Afin d'induire la différenciation sébacée, des sébocytes SebE6E7 ont été traités par 1 µM de troglitazone (TRO, agoniste de PPAR γ) (Sigma-Aldrich) avec ou sans 0,1 µM de LG100268 (LG, agoniste de RXR) (Sigma-Aldrich) pendant 4 jours. Où indiqué, des sébocytes SebE6E7 ont été traités par 100 nM de 5 α DHT (Sigma-Aldrich) et/ou 0,1 µM, 1 µM ou 5 µM d'acide rétinoïque tout-trans (AR) (Sigma-Aldrich) pendant 5 (pour les RT-qPCR et immunofluorescences) à 12 jours (pour les tests de clonogénicité). Pour les tests immunologiques, les cellules ont été stimulées par 1 µg/ml de peptidoglycane (PGN) provenant de *Staphylococcus aureus* (Sigma-Aldrich) pendant 72 h ou 1 U/ml d'IFN γ humain recombinant (ThermoFisher Scientific) pendant 72 h. Les organoïdes sébacés ont été traités par 25 µM de RepSox (inhibiteur du récepteur de type I au TGF β /ALK5) (R&D Systems) ou 5 µM d'AR pendant 6 jours.

Tous les produits chimiques ont été dissous dans du DMSO stérile (Sigma-Aldrich) à l'exception du 5 α DHT qui a été dissous dans du méthanol, et du PGN et IFN γ dans de l'eau stérile. La même concentration de solvant a été utilisée comme condition contrôle des expériences réalisées.

VI. Immunofluorescence.

Afin de réaliser les études par immunofluorescence des tissus, les prélèvements de peau ont été soit congelés dans du milieu OCT (*Optimal Cutting Temperature*) (Life Technologies) à -80°C, soit fixés dans 10% de formaline neutre tamponnée (Sigma-Aldrich) à 4°C pendant 24h, puis déshydratées et incluses en paraffine (Thermo Fisher Scientific). Dans le premier cas, des sections de 10 µm ont été coupées en utilisant un cryostat Thermo Cryostar Nx70 (Thermo Fisher Scientific) et fixées pendant 10 min dans 4% de formaldéhyde. Dans le cas des prélèvements en paraffine, des sections de 8 µm ont été coupées en utilisant un microtome Microm HM355s (Thermo Fisher Scientific), chauffées à 60°C pendant une nuit, déparaffinées et soumises à un démasquage antigénique dans une solution de 10 mM de citrate de sodium pH 6.0 pendant 20 min à 95°C (Sigma-Aldrich).

Les sections OCT ou paraffine ont ensuite été perméabilisées et bloquées pendant 1h dans une solution PB (0,5% de lait écrémé en poudre, 0,25% de gélatine de peau de poisson des mers froides, 0,5% de Triton X-100, 20 mM d'HEPES, 0,9% de NaCl, pH 7.2 (Sigma-Aldrich)). Les anticorps primaires ont été dilués dans de la solution PB (ou dans une solution de 10% de sérum d'âne (Sigma-Aldrich) en cas de marquage de phosphoprotéines) et incubés pendant une nuit à 4°C. Les sections ont été rincées avec du PBS (Sigma-Aldrich), puis marquées avec

l'anticorps secondaire et 1 µg/ml de DAPI (Thermo Fisher Scientific) pendant 1h à température ambiante, rincées avec du PBS et montées avec du milieu de montage *Prolong Gold Antifade Mountant* (Thermo Fisher Scientific). Des sections OCT ont été utilisées pour toutes les figures sauf pour la **Figure 13B**.

Afin de réaliser les études par immunofluorescence de cellules, celles-ci ont été cultivées sur des lamelles dans des plaques 24 puits, ou dans des plaques 96 puits à fond de verre. En cas de culture sur une couche de cellules 3T3-J2, celles-ci ont été retirées avant fixation. Les cellules ont été fixées dans 4% de paraformaldehyde. Le protocole de marquage a ensuite été réalisé en utilisant les mêmes étapes et réactifs que pour les tissus.

Les anticorps primaires suivants ont été utilisés à la dilution indiquée : GATA6 (1/200^{ème}, clone D61E4, Cell Signalling 5851) ; ITGα6 (1/200^{ème}, clone GoH3, eBioscience 14-0495-82) ; IVL (1/200^{ème}, clone SY7, fait maison) ; FASN (1/100^{ème}, Santa Cruz sc-48357) ; KRT7 (1/100^{ème}, clone LK1K, Thermo Fisher Scientific MA1-90894) ; KRT14 (1/200^{ème}, Covance SIG-3476-100) ; PanKer (1/400^{ème}, clone LP34, LSBio LS-C95318) ; LOR (1/200^{ème}, Covance PRB145P) ; PLET1 (1/100^{ème}, clone 1D4, EMD Millipore MAB4416) ; P-SMAD2/3 (Phospho-SMAD2 (Ser465/467) / SMAD3 (Ser423/425)) (1/100^{ème}, clone D27F4, Cell Signaling 8828) ; KRT79 (1/100^{ème}, Santa-Cruz sc-243156) ; PPARγ (1/100^{ème}, clone E-8, Santa Cruz sc-7273) ; LRIG1 (1/50^{ème}, R&D Systems, MAB7498) ; SOX9 (1/100^{ème}, R&D Systems, AF3075) ; BLIMP1 (1/100^{ème}, clone 6DE, eBioscience 14-5963-82) ; AR (1/100^{ème}, clone AN1 15, Santa Cruz, sc-56824) ; KI67 (1/100^{ème}, clone 8D5, Cell Signaling 9449). Les anticorps secondaires conjugués à l'Alexa Fluor (ThermoFisher Scientific) ont été utilisés à 1/1000^{ème}. Quand indiqué, des colorants ont été incubés avec les anticorps secondaires : HCS LipidTOX Deep Red Neutral lipid stain (1/500^{ème}, Life Technologies) et Rhodamine Phalloïdine (1/500^{ème}, Life Technologies). Le test TUNEL a été réalisé en suivant les instructions du kit In Situ Cell Death Detection TMR red (Roche).

Les images ont été acquises en utilisant un microscope confocal Nikon A1 ou un système d'imagerie Operetta (Perkin Elmer).

Pour réaliser les immunofluorescences d'organoïdes sébacés, ceux-ci ont été initialement lavés deux fois dans du PBS glacés. Les gouttes de Matrigel ont ensuite été détachées en utilisant le piston d'une seringue de 1 ml (VWR), puis transférées dans 0,5 ml de solution *Cell Recovery Solution* (Corning) dans la glace. Les culots ont été resuspendus dans du DMEM à 4°C, et fixés dans 4% de paraformaldéhyde pendant 45 min dans la glace. Les organoïdes ont ensuite été perméabilisés et bloqués pendant 1h dans de la solution PBO (1% de Triton X-100, 1% de DMSO, 1% de BSA and 5% de sérum d'âne dans du PBS (Sigma-Aldrich)). Les anticorps primaires ont été incubés à 1/100^{ème} dans de la solution PBO pendant la nuit à 4°C. Les lavages et l'incubation avec les anticorps secondaires (dilués au 1/200^{ème}) et le DAPI ont été réalisés dans du PBS contenant 0,05% de BSA pendant 2h. Les images en « Z-stacks » ont été acquises en utilisant un microscope confocal inversé « spinning disk » Nikon Eclipse Ti et un confocal Leica TCS SP8 Leica.

VII. qRT-PCR.

L'ARN total a été isolé de cellules en culture en utilisant le kit Qiagen RNeasy Mini Kit (Qiagen). L'ARN total d'organoïdes sébacés a été isolé, après désagrégation des organoïdes dans 1X de TrypLE Express Enzyme (Gibco) pendant 20 min à 37°C, en utilisant le kit Qiagen RNeasy Micro Kit (Qiagen). Les ADN codants (cDNA) ont été synthétisés en utilisant le kit QuantiTect Reverse Transcription kit (Qiagen). Les réactions de RT (reverse transcription), puis d'amplification par qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) ont été réalisées avec un thermocycleur CFX384 Real-Time System (Bio-Rad Laboratories) en utilisant le SYBR-Green Master Mix (Life Technologies) et des amorces de qPCR désignées grâce au logiciel Primer3Plus (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>). Les valeurs obtenues ont été normalisées à l'expression des « gènes de ménage » (18s, GAPDH, RPL13, et/ou TBP) en utilisant la méthode « CT ». Pour chaque échantillon, deux répliques techniques ont été effectuées. Les séquences des amorces sont disponibles sur demande.

VIII. Cytométrie en flux.

Pour les analyses de cycle cellulaire, des sébocytes ont été fixés par de l'éthanol 70% dans la glace pendant 30 min, puis rincés deux fois avec du PBS et traités avec 50 µl d'une solution de RNase A solution 100 µg/ml (Sigma-Aldrich) pendant 15 min à température ambiante. Les cellules ont ensuite été filtrées sur un filtre de 70 µm et incubées avec 200 µl d'une solution d'iodure de propidium à 50 µg/ml (Sigma-Aldrich) pendant 10 min à température ambiante. Les analyses ont ensuite été réalisées avec un analyseur BD FACSCanto II.

Pour la **Figure 21E**, les cellules ont été resuspendues dans de la solution de FACS (3% de sérum de veau foetal et 1 mM d'EDTA dans du PBS) et bloquées par 5µl de Human TruStain FcX (Fc Receptor Blocking Solution) (BioLegend) pendant 20 min à 4°C. Les anticorps primaires suivants ont été dilués dans de la solution de FACS et incubés avec les cellules pendant 20 min à 4°C : CD40 - APC/ Cy7 (1/50^{ème}, clone 5C3, Biolegend, 334323); HLA-DR - Pacific Blue (1/50^{ème}, clone LN3, Biolegend, 327016); CD274/PD-L1/B7-H1 - PE-Cy7 (1/50^{ème}, clone MIH1, eBioscience, 25-5983-41). Les cellules ont ensuite été rincées deux fois dans de la solution de FACS et filtrées sur un filtre de 70 µm. Pour les paramétrages de l'analyseur et la compensation, des cellules non marquées ainsi que des billes CompBeads (BD Biosciences) marquées par un seul anticorps ont été utilisées comme contrôles. Les analyses ont ensuite été réalisées avec un analyseur BD LSRFortessa.

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel FlowJo version 10.4 (FlowJo).

IX. Western blotting.

Pour l'analyse protéique des cytokines, les cellules ont été lysées dans 1X de solution RIPA (Cell Signaling) supplémenté avec des inhibiteurs de protéases (Complete Protease Inhibitor Cocktail) et de phosphatases (PhosSTOP Phosphatase Inhibitor Cocktail) sur une roue pendant 1h à 4°C. Les surnageants ont été quantifiés en utilisant le kit BCA (Pierce), puis 300 mg de

protéines totales ont été analysés un utilisant le kit Human Cytokine Array (R&D Systems). La visualisation des membranes a été faite sur un ChemiDoc Touch Imaging System (Bio-Rad Laboratories). L'analyse des images a été effectuée avec le logiciel Image Lab (Bio-Rad Laboratories).

X. Analyse d'images.

Les images digitales acquises lors des expériences de microscopie à fluorescence ont été traitées en utilisant les logiciels NIS elements Advanced Research (Nikon), ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>) et Harmony high content analysis software package (Perkin-Elmer). Si nécessaire, la modification des images a été limitée à des changements de luminosité et/ou de contraste et a été réalisée de manière égale entre toutes les images, y compris les contrôles, d'une même expérience.

Pour les analyses d'images, au moins 3 champs par échantillon ont été choisis au hasard et quantifiés.

Pour mesurer le pourcentage de cellules positives, le logiciel NIS elements Advanced Research a été utilisé : une projection de l'intensité maximale a d'abord été réalisée, puis une détection des « spots » a permis de repérer les images de 10 μm ou plus avec une intensité seuil de DAPI. Le compte de ces objets positifs pour le DAPI a permis d'obtenir le nombre total de cellules. Une approche similaire a été effectuée pour détecter les objets dans les autre fluorescences (en utilisant un diamètre de 10 à 20 μm en fonction de la localisation nucléaire ou cytoplasmique de la protéine détectée respectivement). Les seuils d'intensité ont été déterminés pour chacun des marquages, et conservés à l'identique pour toutes les conditions d'une même expérience. Le pourcentage de cellules positives a été calculé en faisant le ratio des cellules positives sur le nombre total de cellules.

Pour mesurer l'intensité des marquages, le logiciel Harmony high content analysis a été utilisé avec des algorithmes d'analyse adaptés à chaque expérience. Brièvement, le DAPI a été utilisé pour localiser les noyaux, l'aire cytoplasmique a été déterminée comme un anneau de taille constante autour de chaque noyau dans lequel la fluorescence moyenne de chaque marquage a été calculée.

Pour les tests de clonogénicité, la détection automatique des colonies dans une plaque 6 puits a été faite par un script Python. Brièvement, les aires d'intérêt ont été sélectionnées, puis un seuil de détection a été choisi pour détecter les colonies et soustraire le bruit. Les colonies ont ensuite été individualisées et leur taille et nombre mesurés. Le script est disponible sur demande.

Pour les analyses à partir de l'IncuCyte Zoom, des images de contraste de phase ont été enregistrées pour chaque champ toutes les heures (avec au moins 2 champs acquis par puits). La confluence a été calculée comme le pourcentage de la surface occupée par les cellules tel que détecté par la fonction masque du logiciel IncuCyte Zoom (Essen Bioscience).

Pour l'analyse protéique des cytokines, l'intensité de chaque spot a été mesurée en utilisant le logiciel Image Lab (Bio-Rad Laboratories). Le bruit de fond a été soustrait de chaque mesure, et elles ont été normalisées par l'intensité des spots des contrôles positifs. Les données

quantitatives ne sont présentées que pour les cibles atteignant une intensité supérieure au bruit de fond.

XI. Analyses computationnelles.

Les expériences d'analyse transcriptionnelle enregistrées dans GEO aux numéros GSE5379525 and GSE647524 ont été réanalysées en utilisant les logiciels NCBI GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>), R (<https://www.r-project.org>) et IPA (Qiagen).

XII. Statistiques.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel Prism 7 software (GraphPad). Aucune méthode de calcul préalable de la taille des échantillons n'a été effectuée. Sauf mention contraire, au moins 3 réplifications biologiques de chaque condition ont été effectuées à partir d'au moins 2 expériences indépendantes et un test statistique adéquat a servi à mesurer la significativité des résultats. Si nécessaire, une normalisation des résultats a été effectuée pour chaque expérience indépendante, et une méthode statistique a été utilisée pour effectuer une correction en cas de comparaison multiple tel que recommandé par le logiciel Prism7.

Résultats

I. GATA6 est exprimé dans la partie supérieure du FPS humain et son expression est diminuée dans l'acné.

Afin de caractériser l'expression de GATA6 dans le FPS humain, plusieurs échantillons de peau normale humaine adulte ont été analysés par immunofluorescence (Figures 13 et 14). Comme attendu [81,82], GATA6 était exprimé dans les cellules supra-basales de la partie inférieure de l'INF, dans la ZJ, le canal sébacé et la partie supérieure de la GS. La co-marquage avec l'ITG α 6 a permis de montrer qu'un faible pourcentage de cellules GATA6+ étaient en position basale (Figure 13A).

GATA6 était, par ailleurs, co-exprimé avec des marqueurs de différenciation de l'INF tels que l'involucrine (IVL, également exprimée dans l'EIF) (Figure 13B) et la kératine (KRT) 79 (KRT79) (Figure 13E). Le marqueur de la ZJ PLET1 était préférentiellement observé dans l'INF inférieur et la ZJ où il co-localisait avec GATA6 (Figure 13F). GATA6 n'était pas exprimé dans les sébocytes matures riches en lipides (Figure 13G), cependant il était co-exprimé avec certains marqueurs de différenciation sébacée tels que FASN (*Fatty Acid synthase*) (Figure 13C), la KRT7 (Figure 13D), PPAR γ (Figure 13H), et BLIMP1 (Figure 13I). Le RA était exprimé à la partie inférieure de la GS à distance des cellules GATA6+ (Figure 13J), de manière cohérente avec le fait que GATA6 et RA se répriment mutuellement [81].

Nous avons observé une corrélation forte entre l'expression de LRIG1 et de GATA6 (Figure 13K), tandis que SOX9 était distribué dans toute le GS et seulement co-localisée avec GATA6 dans la partie supérieure de la GS (Figure 13L). La plupart des cellules GATA6+ était négative pour KI67, indiquant une absence de prolifération (Figure 13M). Enfin GATA6 n'était pas exprimé dans l'EIF, les glandes sudorales et la partie inférieure du FPS (Figure 13N-Q).

Nous avons ensuite analysé une biopsie de peau d'un patient qui présentait des dilatations de l'INF. Tandis que GATA6 était exprimé normalement dans les GS et les INF non dilatés, son expression était diminuée dans les INF dilatés avec une paroi épaissie (Figure 14A). Par ailleurs, l'expression de GATA6 était quasiment absente dans des biopsies cutanées de 4 patients présentant de l'acné et/ou des comédons (Figure 14B). Afin de confirmer ces résultats, nous avons réanalysé des données de « *microarray* » précédemment publiées comparant des biopsies de patients acnéiques avec des biopsies en zone non-lésionnelle des mêmes patients ou des biopsies de patients contrôles [170,257]. Dans les deux études, l'expression de GATA6 était réduite dans les peaux acnéiques, cependant la différence n'était significative que dans l'étude comportant le plus de patients (Figure 14C).

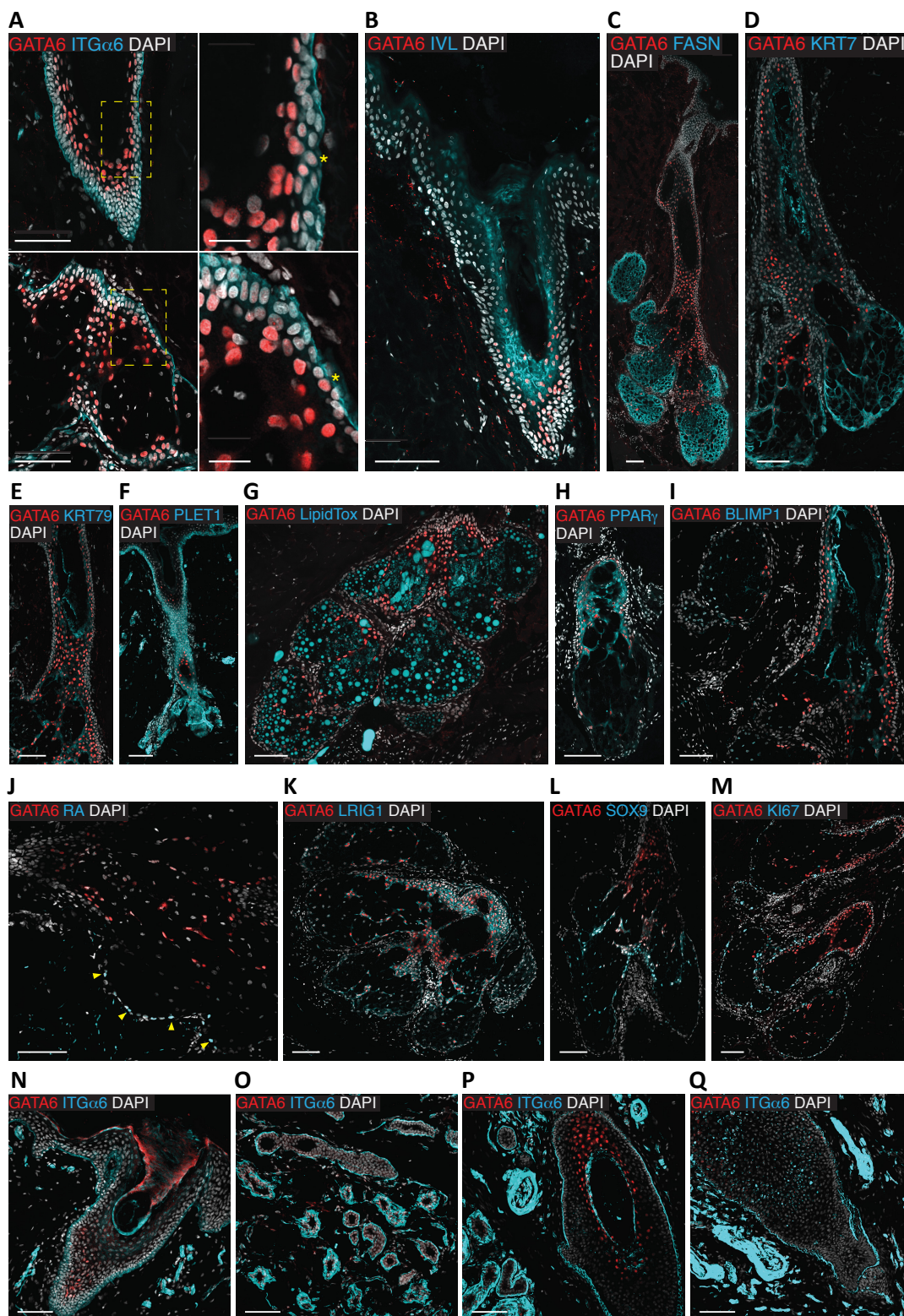


Figure 13 : Caractérisation de l'expression de GATA6 au niveau de la partie supérieure du FPS humain. Immunomarquage de GATA6 et de ITG α 6 (A, N-Q), IVL (B), FASN (C), KRT7 (D), KRT79 (E), PLET1 (F), LipidTox (G), PPAR γ (H), BLIMP1 (I), RA (J), LRIG1 (K), SOX9 (L), KI67 (M). Les noyaux sont contre-colorés par du DAPI. En (A), les images de droite sont des grossissements des zones encadrées dans les images de gauche. Les astérisques jaunes indiquent les cellules basales GATA6+. En (J), les pointes de flèches jaunes indiquent les sébocytes RA+ GATA6-. De (N) à (Q), différents compartiments épidermiques sont représentés : EIF et INF (N), glandes sudoripares (O), glandes sudoripares et INF inférieur (P), et FP inférieur (Q). (A-Q) Échelle : 100 μ m, sauf en (A) image de droite : 25 μ m.

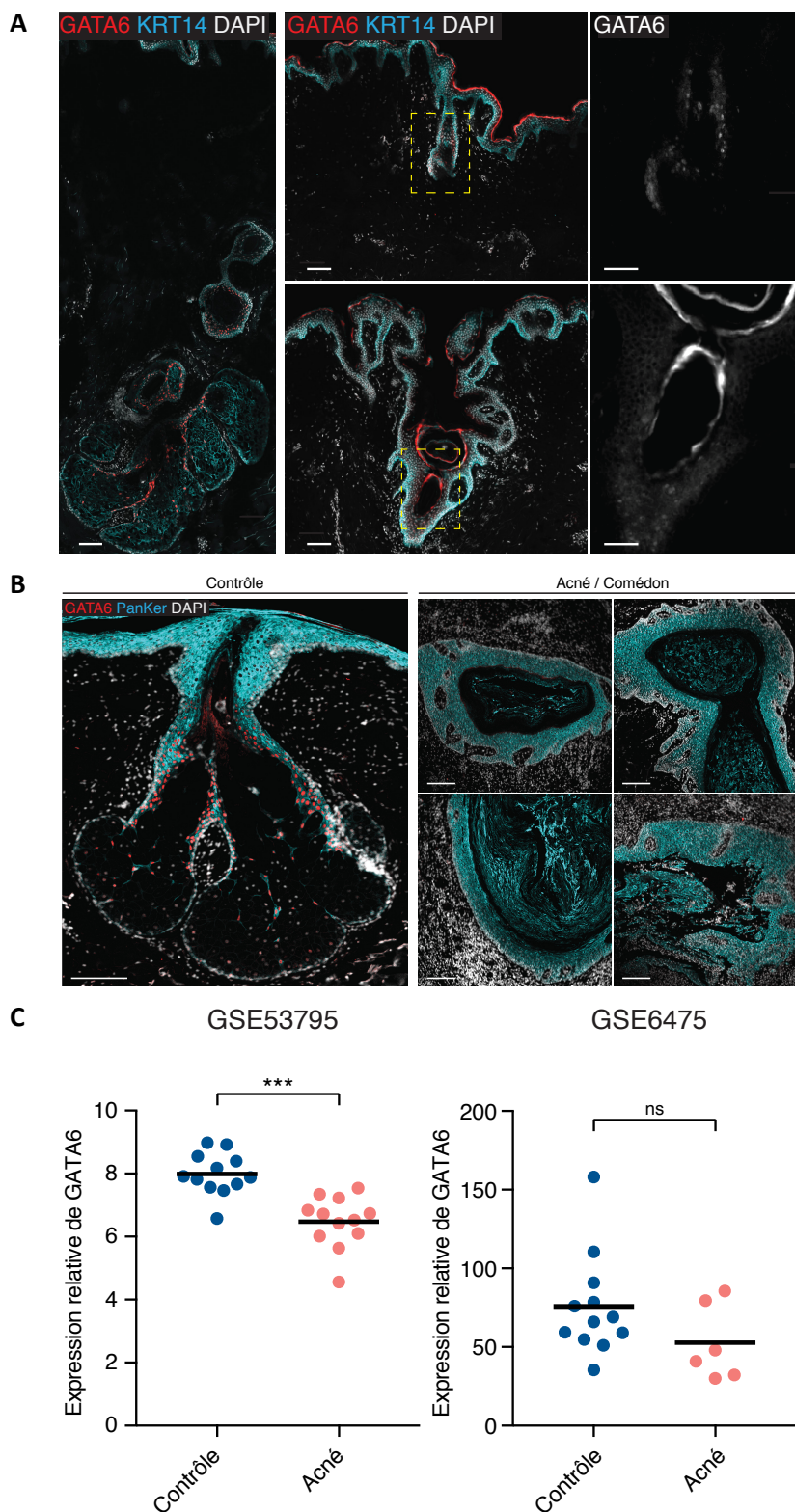


Figure 14 : L'expression de GATA6 est diminuée dans les lésions d'acné. (A) Immunomarquage de GATA6 et de de la KRT14 chez un patient présentant des GS normales (image de gauche), des INF non dilatés (image du milieu droite) et des INF dilatés (image du milieu droite). Les images de droite sont des grossissements des zones encadrées. (B) Sections de peau d'un volontaire sain (image de gauche) et de patients atteints d'acné et/ou de comédons (images de droite) marqués par des anticorps contre GATA6 et pan-kératine (PanKer). (C) Expression des transcrits GATA6 évaluée dans des lésions acnéiques et des peaux contrôles déterminée à partir des expériences GEO GSE53795 et GSE6475. Les valeurs moyennes et individuelles sont présentées. (ns) non significatif ; (***) $p < 0,0005$; test t bilatéral non apparié. (A-B) Contre-coloration des noyaux au DAPI. Échelle : 100 μm , sauf en (A) image de droite : 50 μm .

Ces résultats nous permettent de conclure que GATA6 est un marqueur de la partie supérieure du FPS humain et que son expression est réduite ou perdue dans les lésions d'acné rétentionnelle.

II. GATA6 a un rôle anti-proliférant sur les kératinocytes et les sébocytes.

La diminution d'expression de GATA6 dans les peaux acnéiques suggère que GATA6 pourrait être impliqué dans la physiologie et le fonctionnement de la partie supérieure du FPS chez l'homme. Afin d'étudier cela, nous avons cloné l'ORF du gène GATA6 humain dans un vecteur lentiviral permettant d'induire l'expression de GATA6 par de la doxycycline (Dox). Nous avons ainsi surexprimé GATA6 dans des kératinocytes primaires d'EIF humain, qui sont phénotypiquement et métaboliquement proches des kératinocytes de l'INF [258], ainsi que dans une lignée de sébocytes humains immortalisés SebE6E7 qui ont la double potentialité de se différencier à la fois en sébocytes matures et en kératinocytes de l'INF/ZJ [255].

L'infection de kératinocytes primaires humains de l'EIF par des lentivirus GATA6 a permis d'obtenir une expression de GATA6 à l'échelle transcriptionnelle de manière dose-dépendante (Figure 15A), et à l'échelle traductionnelle (Figure 15B).

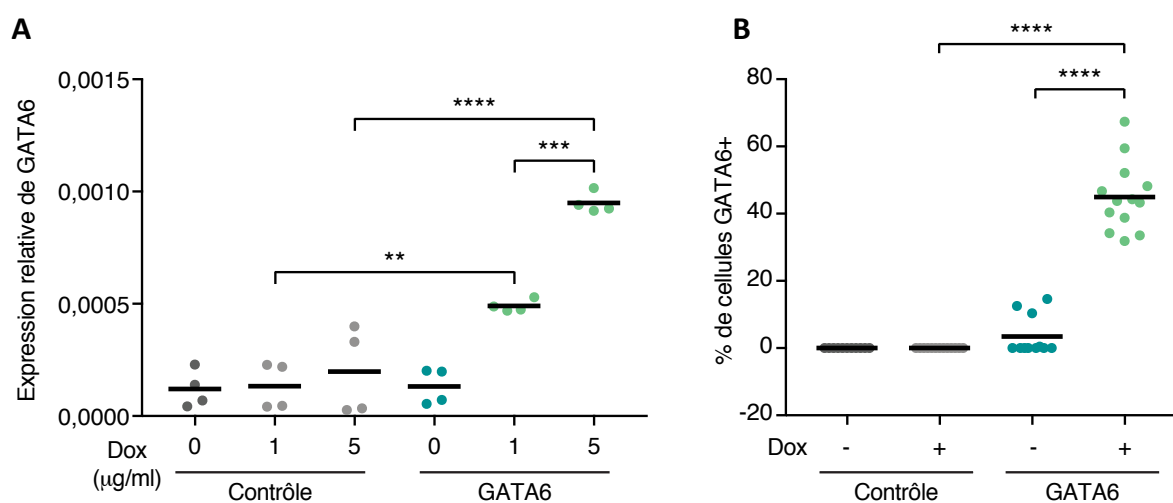


Figure 15 : Mise au point de l'expression de GATA6 dans des kératinocytes primaires humains. (A) Effet dose-réponse du traitement par la Dox sur l'expression du transcrite GATA6. Des kératinocytes infectés par un lentivirus contrôle ou GATA6 ont été traités avec de la Dox aux concentrations indiquées pendant 48h. L'ARNm de la protéine GATA6 a été quantifié par RT-qPCR. (B) Les kératinocytes ont été traités comme en (A) et les cellules GATA6+ ont été quantifiées par immunofluorescence. (A-B) Sont présentées les valeurs moyennes et individuelles provenant de deux (A) ou trois (B) expériences indépendantes. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide d'un test ANOVA unidirectionnel. (**) $p < 0,005$; (***) $p < 0,0005$; (****) $p < 0,00005$.

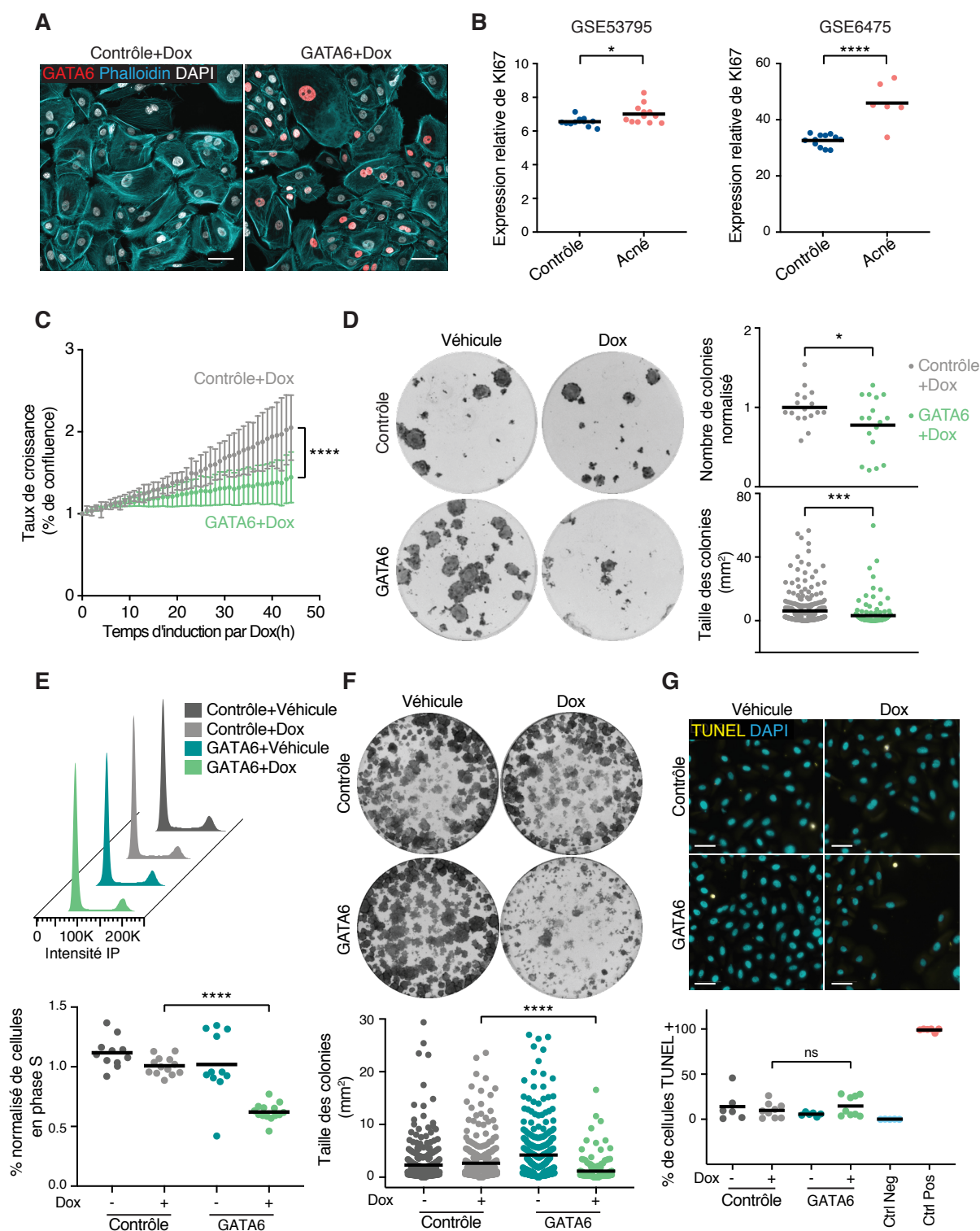


Figure 16 : Effets de GATA6 sur la prolifération, la clonogénicité et l'apoptose. (A) Kératinocytes humains de l'EIF exprimant un vecteur contrôle ou GATA6 après un traitement par 1µg/ml de Dox pendant 16h, marqués avec un anticorps contre GATA et de la phalloïdine. (B) Expression du transcrit KI67 dans des lésions d'acné et des peaux contrôles déterminée à partir des expériences GEO GSE53795 et GSE6475. (C) Prolifération des kératinocytes contrôle ou GATA6 évaluée en % de confluence à l'aide d'un vidéomicroscope Incucyte (une image/h pendant 48h). Les valeurs ont été normalisées par rapport au premier point de la condition contrôle+Dox. (D) Nombre de colonies (normalisé au nombre de colonies dans la condition contrôle+Dox), aire des colonies et images représentatives des colonies de kératinocytes surexprimant un vecteur contrôle ou GATA6. (E) Des

sébocytes contrôles ou GATA6 ont été traités avec 1 µg/ml de Dox pendant 4 jours. Quantification et diagrammes représentatifs du pourcentage de cellules en phase S après marquage par l'iodure de propidium, en comparaison avec la condition Contrôle+Dox. (F) Aire des colonies et images représentatives des cellules SebE6E7 contrôles ou GATA6. (G) Quantification de l'apoptose et images représentatives obtenues par un test TUNEL effectué sur des sébocytes contrôles ou GATA6. (A, G) Les noyaux sont marqués par le DAPI. Échelle : 50 µm. (B-G) Les données sont présentées sous forme de moyenne ± SD (C) ou de valeurs individuelles (B, D-G) et proviennent de deux (F), trois (C, G), quatre (D) ou cinq (E) expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées par des test t (B, D), de régression linéaire (C) ou ANOVA unidirectionnel (E-G). (ns) non significatif ; (*) p<0,05 ; (***) p<0,0005 ; (****) p< 0,00005.

La localisation correcte de GATA6 au sein du noyau a été confirmée par immunomarquage (Figure 16A). Comme attendu, les kératinocytes de l'EIF non infectés ou infectés par un vecteur contrôle n'exprimaient pas GATA6 (Figures 15B et 16A).

Comme publié précédemment [87], les kératinocytes de l'INF sont hyperprolifératifs dans les comédons. En effet, on observe une augmentation du transcrite KI67 dans des biopsies de patients acnéiques (Figure 16B). En accord avec cela, nous avons observé une diminution de la vitesse de croissance des kératinocytes exprimant GATA6 par rapport à des kératinocytes contrôles (Figure 16C), ainsi qu'une réduction du nombre et de la taille des colonies obtenues par un test de clonogénicité (Figure 16D). La surexpression de GATA6 dans les sébocytes SebE6E7 a montré des résultats similaires, en réduisant d'une part le pourcentage de cellules en phase S du cycle cellulaire (Figure 16E) et en réduisant d'autre part la clonogénicité (Figure 16F). Par ailleurs, l'expression de GATA6 n'était pas associée à une induction de l'apoptose comme montré par le test TUNEL (Figure 16G). Ces résultats montrent que GATA6 régule négativement la prolifération des kératinocytes et des sébocytes.

III. GATA6 est un régulateur de la différenciation des kératinocytes et des sébocytes.

Afin d'induire leur différenciation, nous avons traité les sébocytes SebE6E7 par un agoniste de PPARγ (troglitazone, TRO), en présence ou non d'un agoniste de RXR (LG100268, LG). Comme attendu [255], ces traitements ont induit à la fois des marqueurs de différenciation de l'INF/ZI et de la GS (Figure 17A). Par ailleurs, la différenciation terminale des sébocytes a été obtenue à la suite du traitement par TRO+LG, comme montré par le marquage de vacuoles lipidiques par le LipidTOX (Figure 17B).

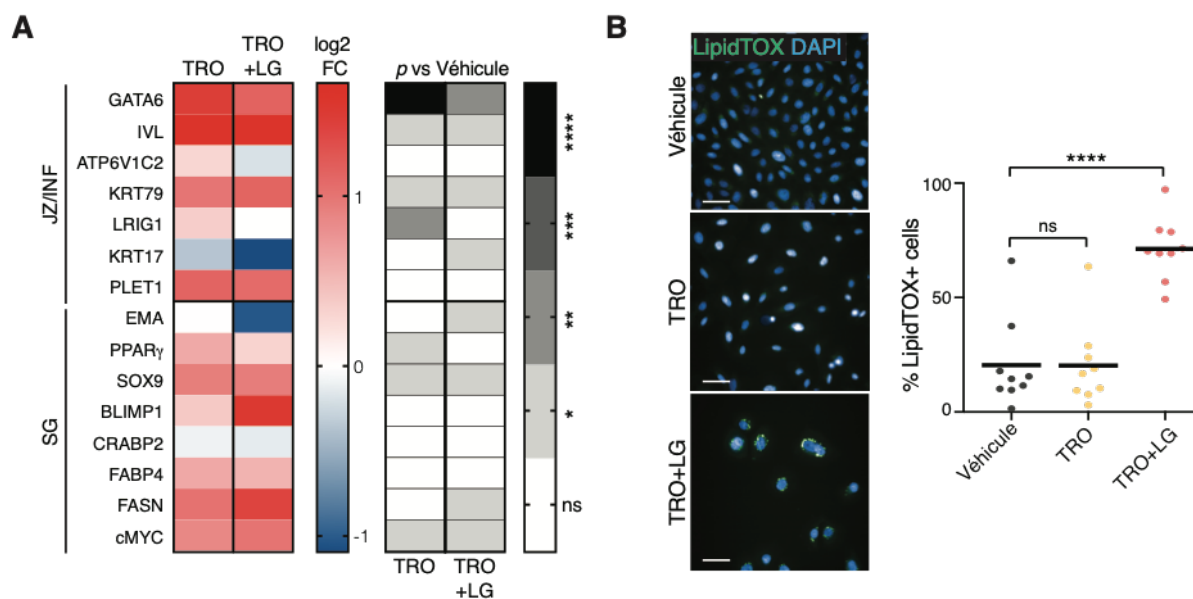


Figure 17 : Mise au point de la différenciation des sébocytes SebE6E7. (A) Des sébocytes SebE6E7 ont été traités par du DMSO (Véhicule), 1 μ M de TRO ou 1 μ M de TRO + 0,1 μ M de LG pendant 4 jours. L'expression des marqueurs de la JZ/INF et de la GS a été évaluée par RT-qPCR et normalisée par rapport aux gènes de ménage. Les données sont présentées comme le log2 de la variation (FC, Fold Change) par rapport aux cellules traitées par le contrôle. (B) Des cellules, traitées comme en (A), ont été marquées avec du LipidTOX et comptées. Les noyaux sont contre-marqués par du DAPI. Échelle : 50 μ m. (A-B) Les données sont représentées sous forme de moyenne (A) ou de moyenne et valeurs individuelles (B) et proviennent de trois expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'un test t multiple (A) ou d'une ANOVA unidirectionnelle (B). (ns) non significatif ; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,005$; (***) $p < 0,0005$; (****) $p < 0,00005$.

Dans les kératinocytes de l'EIF, l'expression de GATA6 a entraîné une diminution d'expression des marqueurs de différenciation terminale de l'EIF, l'IVL et la loricine (LOR) (Figure 18A), sans pour autant induire l'expression des marqueurs de la ZJ, tels que KRT79 et ATP6V1C2 (Figure 18B).

Cependant, lorsque la surexpression de GATA6 a été réalisée dans les cellules SebE6E7, plusieurs marqueurs de différenciation de l'INF, de la ZJ et des canaux sébacés, en particulier KRT79, IVL et ATP6V1C2, et de la GS, notamment EMA (*Epithelial Membrane Antigen*), BLIMP1 et CRABP2 (*Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2*), ont été induits (Figure 19A). GATA6 a aussi induit l'expression de LRIG1 et de SOX9, marqueurs des CS de la ZJ et de la GS respectivement (Figure 19A). Le traitement par TRO ou TRO+LG n'a pas eu d'action synergique avec la surexpression de GATA6 (Figure 19B), suggérant que GATA6 est le principal effecteur de ces traitements. Nous avons également vérifié que GATA6 entraîne l'expression des marqueurs canaux et sébacés à l'échelle protéique en réalisant des immunomarquages pour PLET1, KRT7 et SOX9 (Figure 19C-D).

Par ailleurs, l'expression de GATA6 dans les cellules SebE6E7 a conduit à l'induction de plusieurs gènes du métabolisme lipidique, tels que la squalène epoxidase (SQLE), une enzyme clé du métabolisme du squalène, ainsi que plusieurs récepteurs de la super-famille des récepteurs nucléaires (LXR β , RAR α , RXR β , PPAR α and PPAR γ) (Figure 19E) [259,260]. Néanmoins, le marquage par le LipidTOX a révélé une diminution du nombre de vacuoles

lipidiques dans les sébocytes exprimant GATA6 et traités par TRO+LG en comparaison aux contrôles (Figure 19F).

Ces observations permettent de penser que GATA6 est un régulateur clé de l'homéostasie de la ZJ et de la GS chez l'homme. GATA6 régule en effet négativement la différenciation des kératinocytes de l'EIF, mais n'est pas suffisant pour changer leur programme de différenciation. Par contre, quand GATA6 est exprimé dans les progéniteurs de la ZJ et de la GS, il déclenche les phases initiales de la différenciation sébacée, tout en réprimant la sébogenèse survenant dans les sébocytes complètement matures.

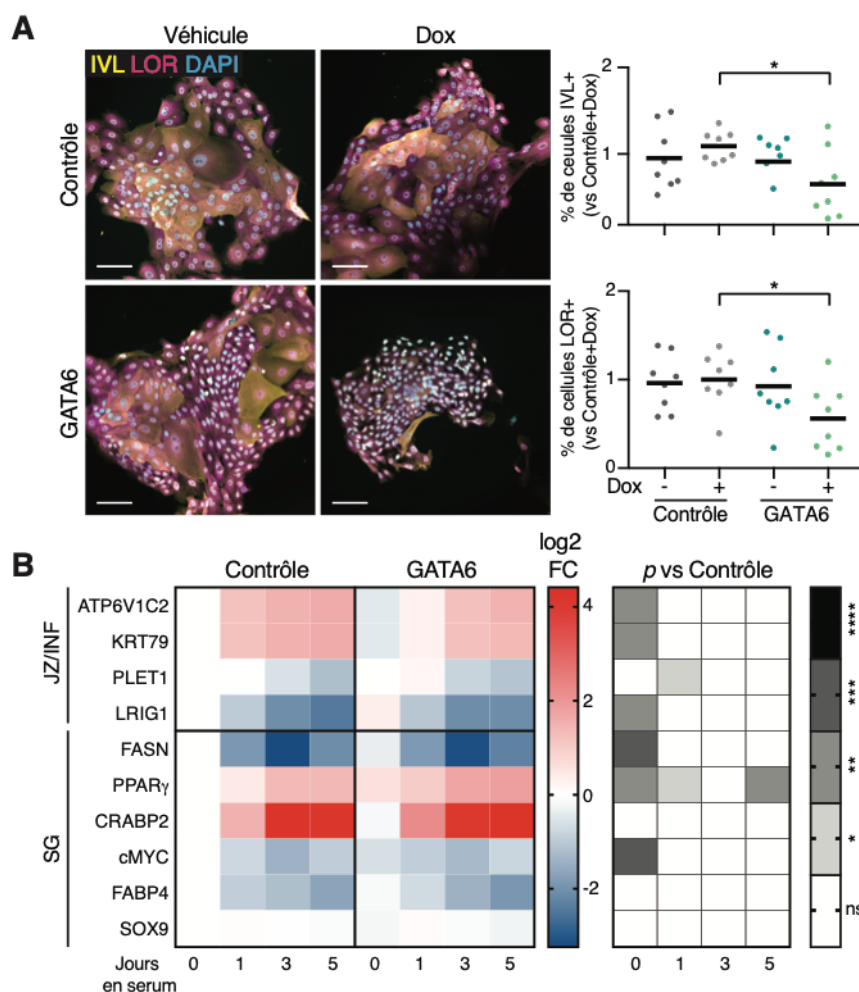


Figure 18 : GATA6 inhibe la différenciation kératinisante de l'EIF. (A) Kératinocytes primaires de l'EIF contrôles ou GATA6 traités par 1 $\mu\text{g/ml}$ de Dox pendant 5 jours puis analysés par immunofluorescence révélant l'expression de IVL et LOR. Contre-coloration des noyaux par le DAPI. Des images représentatives et une quantification sont présentés. (B) Des kératinocytes contrôles ou GATA6 ont été traités avec 1 $\mu\text{g/ml}$ de Dox pendant 16 heures, puis induits à se différencier dans un sérum pendant 0, 1, 3 ou 5 jours. L'expression des marqueurs de la ZJ/INF et de la GS a été évaluée par RT-qPCR et normalisée par rapport aux gènes de ménage. Les valeurs sont exprimées en \log_2 FC par rapport aux valeurs à 0h. (A-B) Les données sont représentées sous forme de moyenne (B) ou de moyenne avec les valeurs individuelles (A) et proviennent de deux (B) ou trois (A) expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle (A) ou d'un test t multiple (B). (ns) non significatif ; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,005$; (***) $p < 0,0005$; (****) $p < 0,00005$.

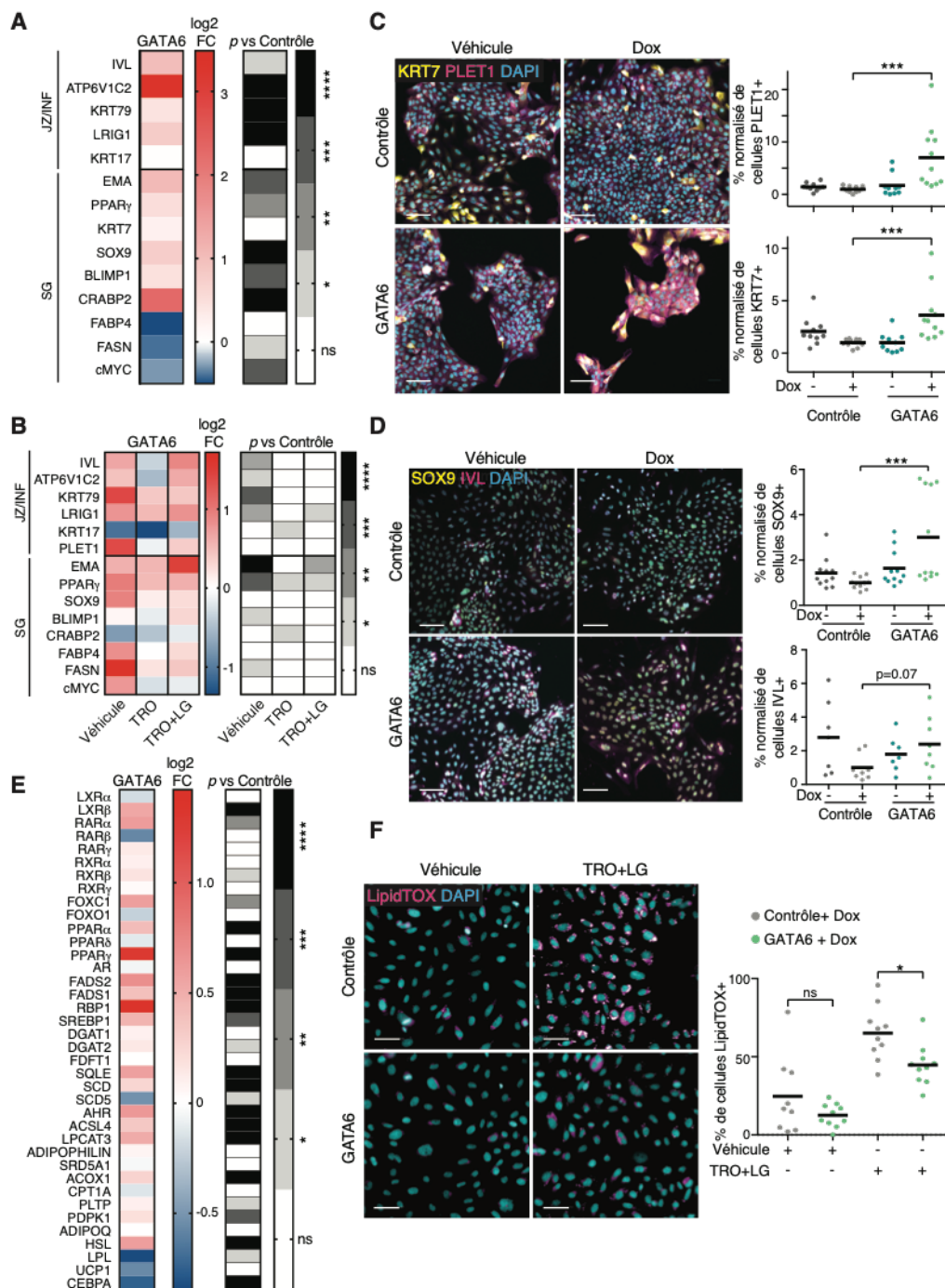


Figure 19 : GATA6 régule la différenciation canalaire et sébacée des sébocytes. (A-F) Sébocytes SebE6E7 contrôles ou GATA6 traités avec 1 μ g/ml de Dox pendant 4 (A, E) ou 5 (C, D) jours ; 1 μ g/ml de Dox et du DMSO (véhicule) ou 1 μ M de TRO ou 1 μ M de TRO + 0,1 μ M de LG (B) ; 1 μ g/ml de Dox et du DMSO ou 1 μ M de TRO + 0,1 μ M de LG pendant 4 jours (F). (A, B, E) L'expression génique dans les sébocytes GATA6+Dox est représentée par le log2 FC par rapport aux sébocytes Mock+Dox. L'expression des marqueurs de la JZ/INF et de la GS a été évaluée par RT-qPCR et normalisée par rapport aux gènes de ménage. (C, D) Images représentatives et quantification du marquage de KRT7 et PLET1 (C) et de SOX9 et IVL (D). (F) Images représentatives et quantification du marquage de LipidTOX. (C, D, F) Les noyaux sont marqués par le DAPI. Échelle : 50 μ m (F), 100 μ m (C, D). Les données sont représentées sous forme de moyenne (A, B, E) ou de moyenne avec les valeurs individuelles (C, D, F) et proviennent de deux (A, B), trois (C, D, F) ou cinq (E) expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'ANOVA unidirectionnelle (C, D, F) ou de t-tests multiples (A, B, E). (ns) non significatif ; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,005$; (***) $p < 0,0005$; (****) $p < 0,00005$.

IV. GATA6 joue un rôle dans l'effet thérapeutique de l'acide rétinoïque.

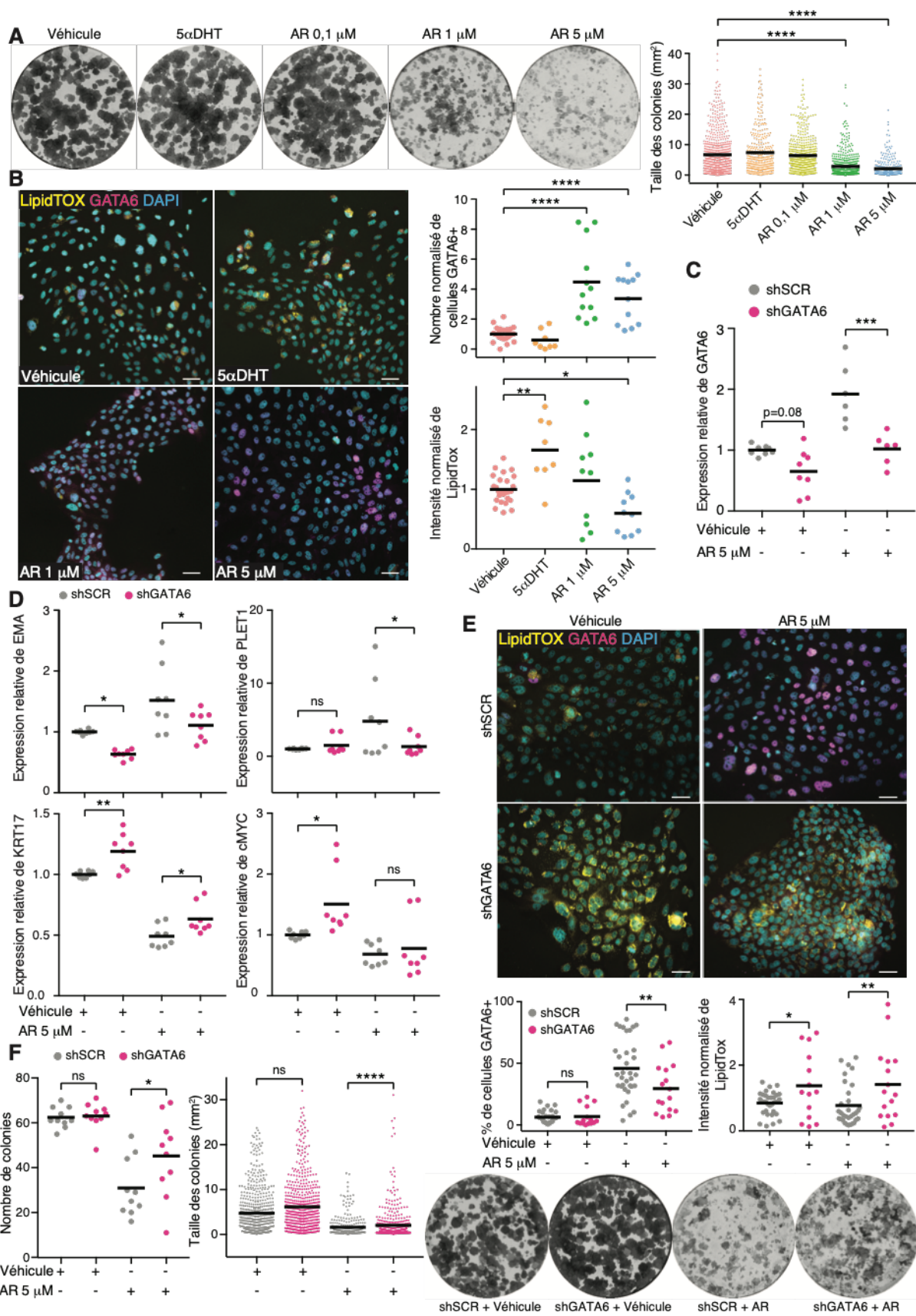
L'acide rétinoïque a déjà été démontré être un inducteur de GATA6 dans des contextes non cutanés [261,262], ainsi que dans l'épiderme de souris [81]. Afin d'explorer le lien entre l'acide rétinoïque et GATA6, nous avons traité des cellules SebE6E7 par des concentrations croissantes d'acide rétinoïque tout-trans (AR) et de la 5 α DHT et réalisé un test de clonogénicité. Tandis que le 5 α DHT a augmenté de manière non significative la taille des colonies, celle-ci était statistiquement réduite par les traitements avec 1 μ M ou 5 μ M d'AR, phénocopiant ainsi les résultats obtenus en surexprimant GATA6 (Figure 20A). A la dose de 5 μ M d'AR, l'expression de GATA6 était statistiquement augmentée, tandis que l'accumulation de vacuoles lipidiques était réduite. Au contraire, dans les sébocytes traités par 5 α DHT, l'expression de GATA6 était réduite et la quantité de lipides augmentée (Figure 20B).

Afin de tester si l'effet de l'AR sur les sébocytes pouvait être médié par GATA6, nous avons utilisé des vecteurs lentiviraux afin de permettre l'expression de shRNA ciblant GATA6 (shGATA6) ou une séquence contrôle (shSCR) sous le contrôle d'un promoteur dépendant de la doxycycline. Comme attendu, les sébocytes infectés par le shGATA6 présentaient une diminution du transcrite de GATA6 après traitement par l'AR (Figure 20C). Par ailleurs, l'inhibition de GATA6 a permis de partiellement compenser l'induction d'EMA et PLET1 et la diminution de KRT17 et cMYC induites par l'AR (Figure 20D). La baisse de l'expression de GATA6 a également entraîné une augmentation de la production de lipides (Figure 20E), et une correction partielle de la baisse de clonogénicité induite par l'AR (Figure 20F).

Ces résultats indiquent que GATA6 joue un rôle dans l'effet de l'AR sur la prolifération et la différenciation des sébocytes.

Figure 20 (page suivante) : Le traitement par l'AR phénocopie la surexpression de GATA6 dans les sébocytes.

(A) Aire des colonies formées par des sébocytes SebE6E7 cultivés en présence de véhicule ou de 100 nM de 5 α DHT, de 0,1 μ M, 1 μ M ou 5 μ M d'AR. (B) Sébocytes traités pendant 5 jours avec le véhicule ou 100 nM de 5 α DHT, 1 μ M ou 5 μ M d'AR. Images représentatives et quantification de l'intensité du LipidTOX et du pourcentage de cellules GATA6+. Les valeurs sont exprimées par rapport à la condition contrôle. (C) Inhibition de l'expression de GATA6 par les lentivirus shGATA6. Les sébocytes ont été infectés par des lentivirus shSCR ou shGATA6 et traités par 1 μ g/ml de Dox en présence de 5 μ M d'AR ou de véhicule pendant 5 jours. La quantification par RT-qPCR de l'expression de GATA6 a été normalisée par rapport aux gènes de ménage. Les valeurs sont exprimées par rapport à la condition shSCR+Dox+véhicule. (D-F) L'inhibition de GATA6 par le shGATA6 réduit les effets de l'AR sur les sébocytes. Les cellules ont été traitées comme en (C). (D) Expression des transcrits de EMA, PLET1, KRT17 et cMYC. (E) Quantification et images représentatives des marquages par le LipidTOX et l'anticorps anti-GATA6. Les valeurs sont exprimées par rapport à la condition shSCR+Dox+véhicule. (F) Nombre et aire des colonies avec images représentatives. (B, E). Les noyaux sont marqués par le DAPI. Échelle : 50 μ m. (A-F) Les données sont représentées sous forme de moyenne avec les valeurs individuelles obtenues à partir de trois (A, B, E) ou quatre (C, D, F) expériences indépendantes. L'analyse statistique a été effectuée par des ANOVA unidirectionnelles (A-F). (ns) non significatif ; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,005$; (***) $p < 0,0005$; (****) $p < 0,00005$.



V. GATA6 module l'environnement immunitaire de la partie supérieure du FPS.

La partie supérieure du FPS est une région immunologiquement active. En effet, les kératinocytes canaux et les sébocytes expriment des récepteurs pouvant reconnaître des antigènes de pathogènes tels que les récepteurs TLR2 et TLR4, sécrètent des cytokines et des peptides antimicrobiens (PAM), et sont capables d'interagir avec les cellules immunitaires [258]. Comme discuté précédemment, l'activation de cascades pro-inflammatoires contribue à la physiopathologie de l'acné [2,64,83] et pourrait être impliquée dans les stades précoces de la maladie [155].

L'expression de GATA6 est responsable d'une augmentation à l'échelle transcriptionnelle de l'expression de TLR2 et TLR4, de plusieurs PAM, tels que la dermcidine (DCD) ou les β -défensines 1 and 4 (β DEF1, β DEF4), ou bien encore de la cytokine anti-inflammatoire IL10 et de l'adipokine IL6, tandis que l'expression de l'IL17 et de l'IL8 était réduite (Figure 21A).

Afin de mimer l'infection par *C.acnes*, nous avons traité des sébocytes exprimant GATA6 ou un vecteur contrôle par du peptidoglycane (PGN), le principal composant des parois des bactéries Gram+ reconnu par le récepteur TLR2. Le traitement par le PGN a entraîné une réponse globalement similaire des sébocytes contrôles et GATA6. Cependant, GATA6 a entraîné une baisse d'expression de l'IL8, et une augmentation modérée de l'IFN γ , de l'IL4 et du TLR4. GATA6 a également augmenté l'expression de DCD tout en limitant la production de S100A7 (Figure 21B).

Nous avons ensuite évalué l'expression des cytokines au niveau protéique dans des lysats de cellules contrôles ou GATA6 traitées par du PGN ou le véhicule. La plupart des cytokines testées étaient exprimées à un très faible niveau. Néanmoins la présence de GATA6 a entraîné une augmentation notable de l'IL10 que ce soit en présence ou non du PGN (Figure 21C). Par ailleurs, GATA6 a également augmenté la production d'IFN γ et de SDF-1/CXCL12 en présence de PGN (Figure 21C).

Nous avons ensuite testé l'effet du traitement par des bactéries *C.acnes* sur des sébocytes contrôles et GATA6. En présence de GATA6, nous avons constaté une augmentation de l'IL6, de TSLP, TLR2, TLR4 et de la β DEF4 par rapport aux contrôles. En parallèle, l'expression de l'IL17 était réduite sous l'influence de GATA6 (Figure 21D).

Afin d'évaluer la capacité des sébocytes à communiquer avec les cellules immunitaires, nous avons testé l'impact de l'expression de GATA6 sur des cellules SebE6E7 stimulées ou non par l'IFN γ . Indépendamment du traitement par l'IFN γ , les sébocytes GATA6 exprimaient plus de PD-L1, le principal ligand du récepteur immunosuppresseur PD1 [263]. L'HLA-DR était réduit dans les sébocytes GATA6 traités par l'IFN γ , tandis que son expression était discrètement augmentée en l'absence de traitement par l'IFN γ . En parallèle, le CD40 était non significativement diminué dans les sébocytes GATA6 traités par l'IFN γ (Figure 21E).

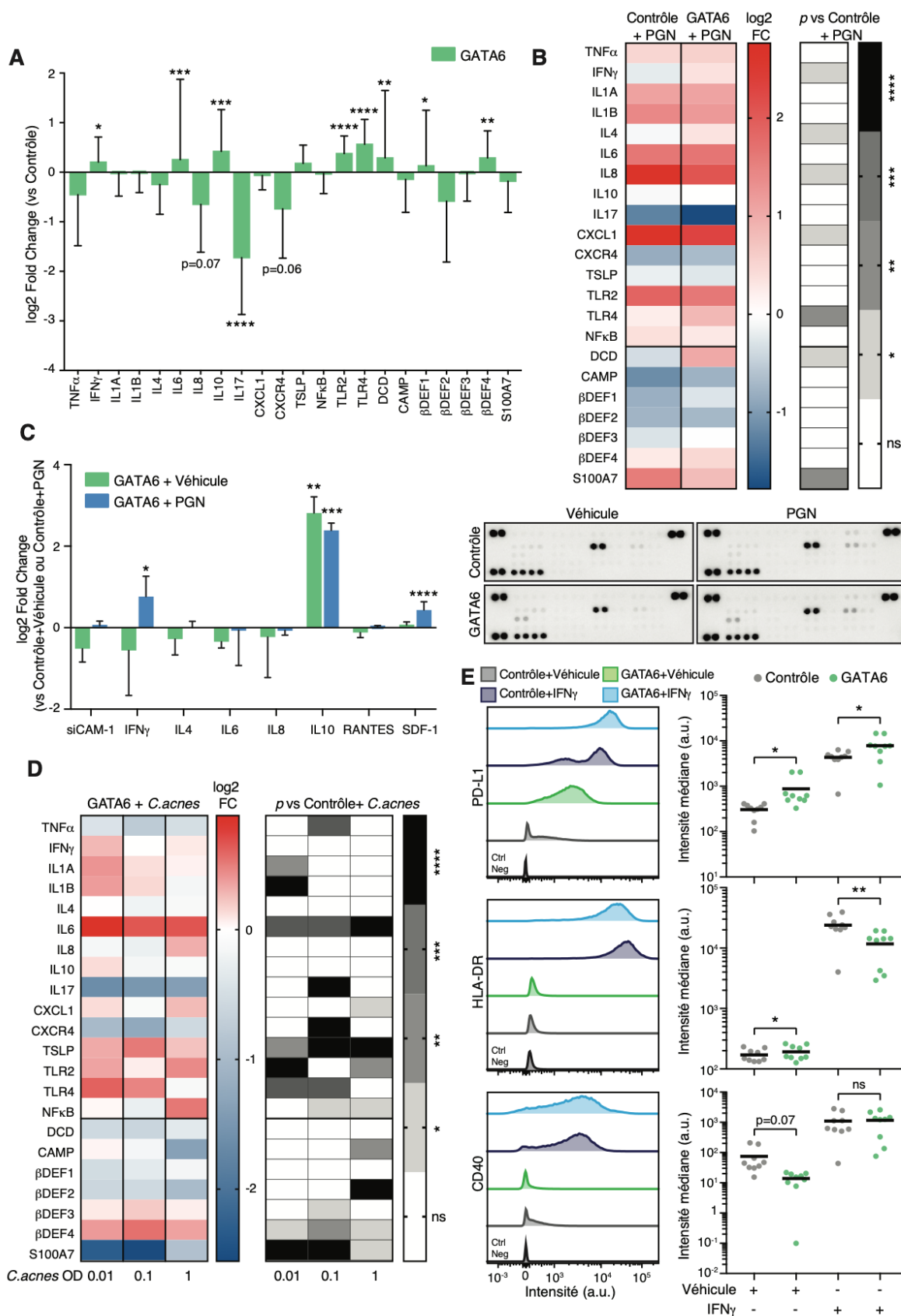


Figure 21 : Effets de GATA6 sur le répertoire immunologique des sébocytes. (A) Des cellules SebE6E7 contrôles ou GATA6 ont été traitées avec 1 μ g/ml de Dox pendant 3 à 4 jours. L'expression des cytokines et des PAM a été évaluée par RT-qPCR et normalisée par rapport à l'expression des gènes de ménage. Les valeurs sont exprimées en log2 FC par rapport aux valeurs contrôles. (B-E) Les sébocytes contrôle ou GATA6 ont été traités avec 1 μ g/ml

de Dox pendant 3 jours. (B, C) L'effet de 1 µg/ml de PGN a été mesuré. (B) L'analyse a été effectuée comme en (A). (C) L'expression des cytokines a été évaluée et quantifiée à l'aide de puces à cytokines. Les résultats sont exprimés en log₂ FC par rapport à la condition Contrôle+Dox+véhicule pour les valeurs de GATA6+Dox+véhicule, ou par rapport à Contrôle +Dox+PGN pour les valeurs de GATA6+Dox+PGN. (D) Les sébocytes ont été co-traités avec de la Dox et différentes concentrations de *C.acnes* (DO 0,01, 0,1 ou 1) pendant 16h. Les résultats sont exprimés en log₂ FC par rapport aux conditions Mock+Dox+C.acnes correspondantes. (E) Les sébocytes contrôles ou GATA6 ont été traités avec 1 µg/ml de Dox et 1 U/ml d'IFN γ humain recombinant pendant 3 jours. L'intensité médiane du marquage de PD-L1, HLA-DR et CD40 a été analysée par cytométrie en flux. Les résultats sont représentés sous forme de moyenne (B, D) ou moyennes \pm SD (A, C) ou avec des valeurs individuelles (E) et proviennent de deux (C), quatre (B, D, E) ou huit (A) expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées par des ANOVA unidirectionnelles (A, C, E) ou des test t (B, D). (ns) non significatif ; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,005$; (***) $p < 0,0005$; (****) $p < 0,00005$.

Enfin, nous avons retrouvé une induction forte de GATA6 par le PGN et *C.acnes* suggérant que l'expression de GATA6 est un élément de la réponse de défense des sébocytes aux attaques d'agents pathogènes (Figure 22A-B).

Nos résultats suggèrent un nouveau rôle pour GATA6 dans la régulation immunitaire de la partie supérieure du FPS humain. D'une part, GATA6 entraîne l'expression de molécules anti-inflammatoires (IL10, PD-L1), et d'autre part il maintient l'expression des acteurs de la réponse immunitaire (PAM, TLR, IFN γ). En cas d'attaque bactérienne, son effet semble être de limiter les voies pro-inflammatoires de l'IL8 et l'IL17 et donc de juguler l'inflammation délétère impliquée dans la physiopathologie de l'acné.

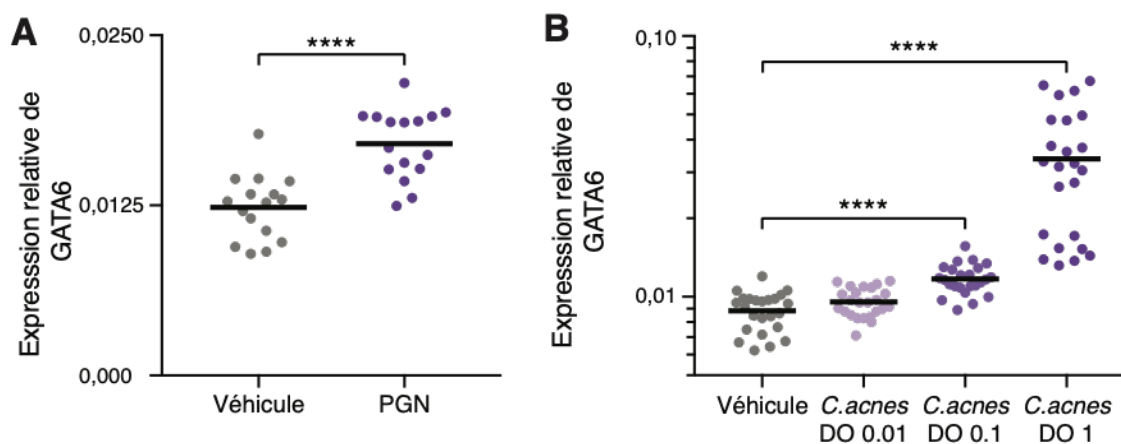


Figure 22 : GATA6 est induit par des antigènes bactériens dans les sébocytes. Des sébocytes SebE6E7 ont été traités avec 1 µg/ml de PGN pendant 3 jours (A) ou par des cultures de *C.acnes* (DO 0,01, 0,1 ou 1) pendant 16 heures (B). (A-B) L'expression de GATA6 a été évaluée par RT-qPCR et normalisée par rapport à l'expression des gènes de ménage. Les données sont représentées sous forme de moyennes et valeurs individuelles et ont été obtenues à partir de quatre expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'un test t (A) ou d'un test ANOVA unidirectionnel (B). (****) $p < 0,00005$.

VI. La voie du TGF β est activée par GATA6 pour inhiber la différenciation de l'EIF

Bien que les lignées cellulaires de sébocytes humains soient communément utilisées pour étudier la biologie sébacée, ces dernières ont des limites telles que l'incapacité de reproduire l'architecture de la glande [264]. Pour cette raison, nous avons développé un modèle d'organoïde sébacé en 3 dimensions (3D) afin de mieux reproduire l'architecture et l'homéostasie des GS [265]. Nous avonsensemencé les cellules SebE6E7 dans des sphères de Matrigel dans un milieu basal supplémenté en EGF et extraits bovins pituitaires. Après 24h, des structures 3D de 2 à 3 cellules se sont formées (Figure 23A). Après 1 semaine en culture, des organoïdes s'étaient développés avec des cellules en périphérie exprimant PLET1, un marqueur de la ZJ et des canaux sébacés, et des cellules au centre exprimant l'enzyme du métabolisme lipidique FASN (Figure 23A). Ainsi, ces organoïdes, bien que basiques, permettaient de modéliser l'organisation de la GS.

Nous avons ensuite décidé de comparer l'action de l'AR à celle du RepSox (un inhibiteur du TGF β qui cible ALK5) puisque le TGF β a également un rôle dans la kératinisation de l'épiderme [266]. Les organoïdes traités par l'AR étaient plus petits, et ceux traités par le RepSox plus grands, que les organoïdes contrôles (Figure 23B). Comme attendu, le traitement par l'AR a été responsable d'une induction des marqueurs canaux et sébacés, tout en réprimant le programme transcriptionnel de l'EIF. De manière surprenante, le traitement par RepSox a déclenché une importante induction de gènes de différenciation de l'EIF et de la partie supérieure de l'INF, tels que l'IVL, la TGM1 (*Transglutaminase 1*) et SBSN (*Suprabasin*) (Figure 23C). Nous avons ensuite comparé des organoïdes formés à partir de cellules SebE6E7 surexprimant les vecteurs GATA6 ou shGATA6 à des organoïdes contrôles surexprimant des vecteurs contrôles. Comme attendu, les organoïdes GATA6 étaient transcriptionnellement proches des organoïdes traités par l'AR, tandis que les organoïdes shGATA6 ressemblaient aux organoïdes traités par le RepSox (Figure 23D). Ces résultats suggéraient que l'inhibition de GATA6 phénotypait l'inhibition du TGF β . Afin de tester cette hypothèse, nous avons surexprimé GATA6 ou shGATA6 dans des organoïdes traités par du RepSox. En comparaison avec les organoïdes contrôles traités par le RepSox, l'expression de GATA6 a conduit à une inhibition de la signature transcriptionnelle de l'EIF induite par le RepSox et à une augmentation des marqueurs canaux et sébacés. A l'opposé, l'inhibition de GATA6 a accentué l'expression des gènes liés à la différenciation de l'EIF (Figure 23E). La réalisation d'un immunomarquage de PLET1 a mis en évidence les similitudes entre les organoïdes exprimant le shGATA6 et ceux traités par le RepSox. En comparaison avec les contrôles, ils étaient plus grands, et présentaient une désorganisation architecturale importante avec une ballonnisation des membranes, et une augmentation de l'expression de l'IVL traduisant un phénotype de l'EIF (Figure 23F). Au contraire, les organoïdes GATA6 exprimaient plus de PLET1 et de CK7 (Figure 23F-G).

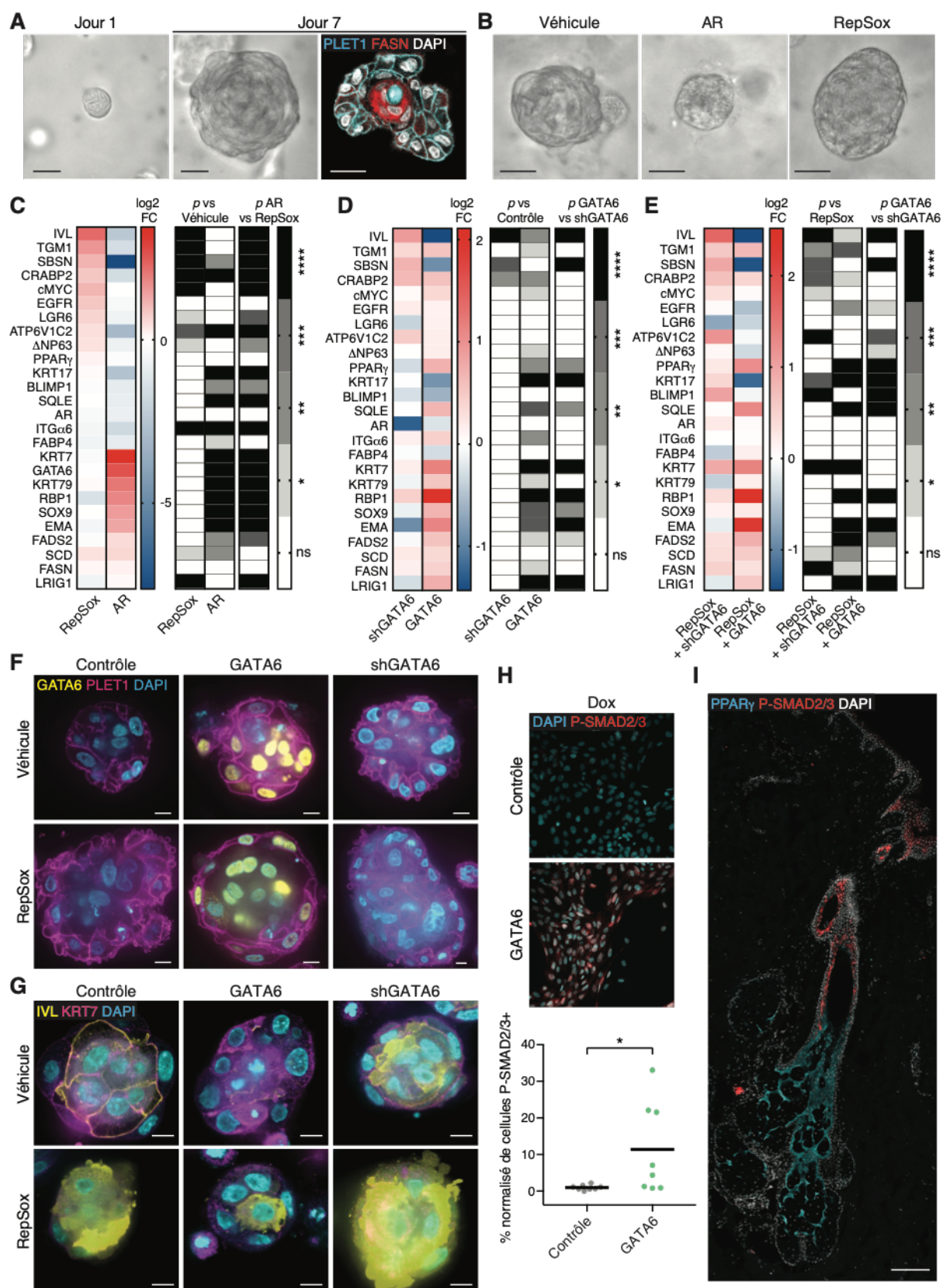


Figure 23 : Mise au point et analyse des organoïdes sébacés. (A, B). Image des organoïdes SebE6E7 en microscopie visible et à fluorescence. (A) Des organoïdes sébacés non traités ont été marqués pour PLET1 et FASN avec un contre-marquage nucléaire par le DAPI. (B) Des organoïdes ont été traités avec du DMSO (véhicule), 5 μ M d'AR ou 25 μ M de RepSox pendant 6 jours. (C) Des organoïdes sébacés ont été cultivés comme en (B) et analysés par RT-qPCR. Les valeurs ont été normalisées par rapport aux gènes de ménage et sont présentées sous forme de

log₂ FC par rapport au contrôle. (D) Des organoïdes sébacés ont été développés à partir de sébocytes SebE6E7 exprimant un vecteur contrôle, GATA6, shSCR ou shGATA6 et ont été cultivés pendant 7 jours en présence de 1 µg/ml de Dox. L'analyse a été effectuée comme en (C) et les valeurs sont représentées sous forme de log₂ FC par rapport aux conditions contrôle ou shSCR. (E) Des organoïdes sébacés ont été cultivés comme en (D) en présence de 25 µM de RepSox. L'analyse a été effectuée comme en (D) et les valeurs sont représentées sous forme de log₂ FC par rapport aux conditions Mock+Dox+RepSox ou shSCR+Dox+RepSox. (F-G) Les cellules ont été traitées comme en (D) et (E). Images représentatives pour les marquages GATA6 et PLET1 (F) ou IVL et KRT7 (G). (H) Des sébocytes contrôles ou GATA6 ont été traités avec 1 µg/ml de Dox pendant 5 jours, puis l'expression de P-SMAD2/3 a été quantifiée par immunofluorescence. (I) Section de peau humaine normale marquée pour PPARγ et P-SMAD2/3. (A-B, F-I) Les noyaux sont marqués par le DAPI. Échelle : 10 µm (F-G), 25 µm (A-B), 100 µm (H) et 200 µm (I). (C-E, H) Les données sont représentées par les moyennes (C-E) ou les moyennes avec les valeurs individuelles (H) et proviennent de deux (H), trois (D-E) ou cinq (C) expériences indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées par des ANOVA unidirectionnelles (C-E) ou un test t (H). (ns) non significatif ; (*) p<0,05 ; (**) p<0,005 ; (***) p<0,0005 ; (****) p<0,00005.

En parallèle, nous avons observé une augmentation de l'expression de la forme phosphorylée de SMAD2/3 dans des cellules SebE6E7 surexprimant GATA6 (Figure 23F), reflétant l'activation de la voie de signalisation du TGFβ. De plus, un immuno-marquage de peau humaine adulte normale a montré que la forme phosphorylée de SMAD2/3 était exprimée dans les cellules supra-basales de l'INF où GATA6 est également exprimé. Enfin, l'analyse de « microarrays » précédemment publiés a montré que la voie du TGFβ était inhibée dans la peau acnéique (Figure 24A-B).

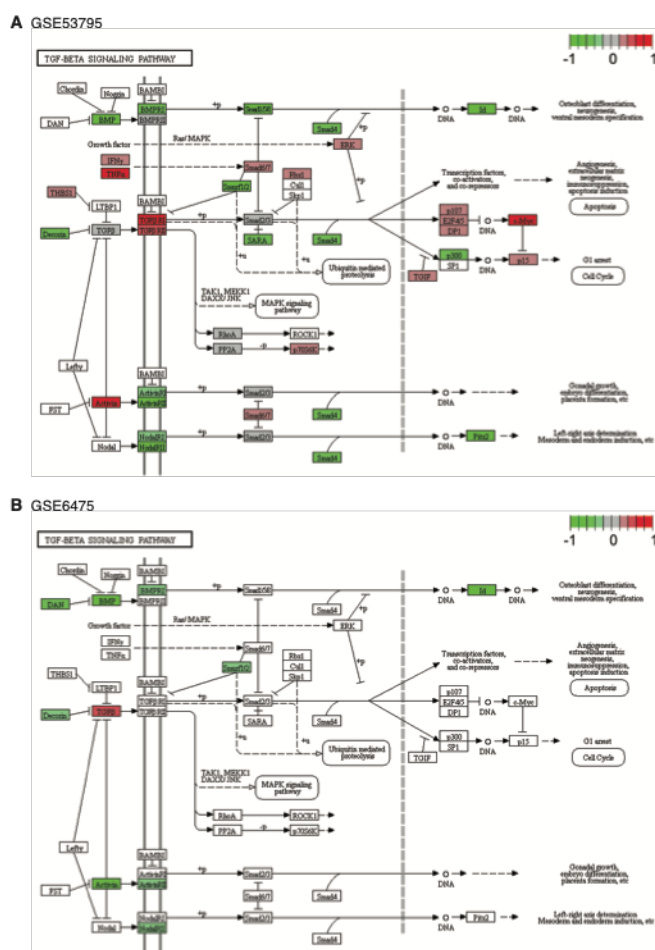


Figure 24 : La voie de signalisation du TGFβ est modulée dans l'acné. (A-B) L'expression des transcrits liés à la signalisation du TGFβ a été évaluée dans des lésions d'acné et des peaux contrôles à partir des données des puces GSE53795 (A) et GSE6475 (B). Les transcrits significativement modifiés (p<0,05) sont codés en couleur (vert : FC négatif ; rouge : FC positif) et reportés sur la voie du TGFβ selon le graphique KEGG obtenu par Pathview.

Discussion

Ce travail démontre que GATA6 contrôle plusieurs processus physiologiques contribuant à l'homéostasie de la partie supérieure du FPS humain et que son expression est nettement réduite dans la peau acnéique. GATA6 contrôle la différenciation canalaire et sébacée mais limite également la prolifération cellulaire et la production de lipides diminuant l'hyper-séborrhée. Il oriente également les sébocytes vers un phénotype anti-inflammatoire. Enfin, nos résultats suggèrent que GATA6 pourrait empêcher la formation de comédons en réprimant la différenciation kératinisante de l'EIF via l'activation de la voie de signalisation du TGF β .

L'acné est une maladie qui survient chez les adolescents au début de la puberté. Il existe un lien épidémiologique clair entre les androgènes et l'acné [2]. Bien que les œstrogènes confèrent une protection contre l'acné, comme le démontre l'effet thérapeutique des pilules contraceptives orales œstro-progestatives [267], les patients atteints d'acné présentent fréquemment des signes cliniques d'hyperandrogénisme et une augmentation des taux sériques et cutanés de testostérone et des androgènes associés comme la déhydroépiandrostérone [114,181,268]. L'acné survient également chez une majorité de femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques, qui est lié à un excès d'androgènes [269]. De plus, le 5 α DHT, le métabolite périphérique de la testostérone, augmente la prolifération des sébocytes et la production de lipides par liaison aux récepteurs androgéniques présents à la surface des sébocytes [270].

De façon intéressante, GATA6, en coopération avec GATA4 et Sp1, module l'expression du cytochrome P450c17, impliqué dans le métabolisme de la testostérone [271]. Alors que l'expression de GATA6 est limitée à la partie supérieure de la GS, les RA sont exprimés dans la partie inférieure de la glande chez la souris et dans la peau humaine (Figure 13J et [81]). Il a précédemment été montré que GATA6 réprime directement l'expression du gène RA dans la peau de souris et que les RA sont induits par l'inactivation de GATA6 [81]. Il existe donc une boucle d'auto-régulation négative entre GATA6 et les RA, définissant deux compartiments distincts dans la GS. Au début de la puberté, l'augmentation temporaire de la voie de signalisation des androgènes explique donc la diminution de GATA6 observée au cours de l'acné (Figure 14 B-C).

GATA6 contrôle un réseau de gènes impliqués dans l'homéostasie de l'INF, de la ZJ et de la GS, tels que la KRT79 et le PPAR γ chez la souris et dans la peau humaine (Figure 19A et [81,272]). Par conséquent, il est attendu que les cibles en aval de GATA6 soient moins exprimées en cas d'acné puisque GATA6 est lui-même diminué. Or, en effet, il a été montré que l'expression de la KRT79 est perdue dans des biopsies de comédons prélevées chez des patients atteints d'acné [273]. Par contre, l'expression de la KRT17, une autre kératine infundibulaire qui est

régulée négativement par GATA6 dans nos expériences (Figure 19A), est maintenue dans les comédons d'acné [273]. Étant donné son rôle inducteur sur la sébogenèse, PPAR γ a été impliqué dans la pathogenèse de l'acné [126]. Cependant, PPAR γ et deux de ses gènes cibles sont moins exprimés dans les GS de patients acnéiques par rapport à des peaux saines [274], conformément à nos données qui montrent que l'expression de PPAR γ corrèle à celle de GATA6. Ces résultats appuient donc notre observation d'une régulation négative de GATA6 durant l'acné. Le traitement par des rétinoïdes exogènes permet de compenser la diminution de la synthèse endogène folliculaire observée au cours de l'acné et permet de restaurer au moins en partie l'expression de GATA6 et de ses gènes cible (Figure 20).

Les sébocytes et les kératinocytes canaux participent activement à la signalisation immunitaire de la partie supérieure du FPS [275–277]. Comme nous l'avons montré (Figure 21), GATA6 augmente l'expression des acteurs de la réponse immunitaire innée, tels que TLR2, TR4, IL6, IFN γ et certains PAM. D'autre part, GATA6 augmente l'expression des molécules immunosuppressives telles que l'IL10 et le PD-L1, tandis qu'il réduit l'expression de l'IL17 et de l'IL8, principaux médiateurs pro-inflammatoires dans l'acné [170,257]. Par ailleurs, des données récentes suggèrent que la régulation immunitaire à la suite d'une infection à *C.acnes* pourrait être plus complexe que précédemment envisagé [161,162,278]. Il sera ainsi intéressant à l'avenir d'explorer comment les cellules exprimant GATA6 interagissent avec les autres composants du système immunitaire, notamment les cellules de l'immunité innée et adaptative. L'activation des voies de signalisation immunitaire peut être une réaction à double tranchant, nécessaire pour éliminer les pathogènes, mais nuisible lorsqu'elle est trop soutenue ou incontrôlée. Des données récentes soulignent que la persistance de l'inflammation dans les lésions acnéiques est en effet liée à des lésions prolongées, à la formation de cicatrices, et à l'atrophie des GS [279]. Cela suggère que la suractivation immunitaire est nuisible dans l'acné et confirme que des traitements anti-inflammatoires sont nécessaires.

GATA6 régule positivement la différenciation canalaire et sébacé. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que GATA6 a également un rôle en inhibant la différenciation de l'EIF, notamment au sein de l'INF. Prévenir la survenue d'une différenciation kératinisante au sein de l'INF et le maintenir peu proliférant, est en effet nécessaire afin d'empêcher l'occlusion folliculaire. Nous avons montré que l'activation de la voie de signalisation du TGF β a un rôle clé dans ce processus (Figure 23) en utilisant un modèle d'organoïdes sébacés traités par du RepSox, un inhibiteur du TGF β RI qui bloque les trois principales voies de la super-famille du TGF β : activin, BMP et TGF β [280].

Le rôle de la super-famille du TGF β dans le contrôle du comportement des CS folliculaires [281] et des fibroblastes dermiques [282] a été largement analysé. Cependant, peu d'études ont envisagé un rôle possible de la signalisation du TGF β dans la partie supérieure du FPS. L'inhibition réversible de la signalisation du TGF β dans les cellules exprimant le TGF β 3 (lignées folliculaires et cellules épidermiques suprabasales) de la peau de souris entraîne des défauts

des FP, ainsi qu'une différenciation épithéliale aberrante dans la partie supérieure du FP, en particulier des kystes infundibulaires exprimant l'IVL et la filaggrine et contenant des lipides marqués par la coloration Oil-Red-O. De plus, dans ce modèle, la prolifération des kératinocytes isthmiques était augmentée et l'expression de LRIG1 était perdue [283]. Une dilatation de l'INF et la formation de kystes dermiques kératinisants a également été observée dans un modèle murin de « *knock-out* » de SMAD4 dans les cellules exprimant la KRT5 [284].

Plusieurs rapports indiquent que la perte du TGF β déclenche l'hyperprolifération des kératinocytes et peut participer à l'initiation de tumeurs [285–287]. Cela corrobore nos conclusions selon lesquelles GATA6 diminue la différenciation et la prolifération de l'EIF en activant la signalisation du TGF β . De manière intéressante, l'AR induit une augmentation du TGF β 2 dans la papille dermique, ce qui pourrait expliquer la perte de cheveux associée au traitement rétinol [288].

Une étude de GWAS comparant des cas d'acné sévères à des individus sains a identifié trois nouvelles cibles génétiques potentielles impliquées dans la voie du TGF β [198]. L'expression de deux de ces gènes a été retrouvée significativement réduite dans des échantillons d'acné [198], validant notre propre observation d'une régulation négative de la voie du TGF β dans l'acné. Enfin, nous avons montré que l'expression de GATA6 conduisait à une augmentation de P-SMAD2/3, marqueur de l'activation de la signalisation par le TGF β , l'activine ou nodal [280]. Ainsi, l'acné est l'un des principaux effets secondaires du bimagrumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'activine ACVR1B [289].

Conclusion

L'acné est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente. Le siège de la maladie est la partie supérieure du follicule pilo-sébacé, constituée de canaux (infundibulum, zone jonctionnelle, canaux sébacés) et des glandes sébacées. Cette maladie altère significativement la qualité de vie des patients atteints et génère des coûts de santé directs et indirects non négligeables. Malgré cela, les mécanismes physiopathologiques impliqués restent encore partiellement méconnus.

Ce travail de thèse a permis d'identifier le facteur de transcription GATA6 comme un régulateur essentiel de la partie supérieure du follicule pilo-sébacé humain. Il est exprimé au niveau de l'infundibulum, de la zone jonctionnelle, des canaux sébacés et de la partie supérieure des glandes sébacées. Son expression est diminuée dans des biopsies de patients atteints d'acné, tant au niveau transcriptionnel, que traductionnel.

L'utilisation de cultures primaires de kératinocytes humains nous a permis de déterminer que GATA6 contrôle la prolifération et la différenciation des kératinocytes infundibulaires, afin de prévenir l'hyperkératinisation responsable de la formation du comédon, le premier événement pathologique survenant au cours de l'acné. Par ailleurs, l'expression de GATA6 dans des sébocytes humains immortalisés induit un programme de différenciation canalaire et sébacé tout en limitant la production de lipides et la prolifération cellulaire. GATA6 module également le répertoire immunologique des sébocytes en augmentant la synthèse de PDL-1 et d'IL10 et en modifiant leur réponse à la bactérie *Cutibacterium acnes*. GATA6 contribue à l'effet thérapeutique de l'acide rétinoïque, le principal traitement de l'acné. Enfin, la mise au point d'un modèle d'organoïde sébacé nous a permis de montrer que l'inhibition de la différenciation infundibulaire kératinisante déterminée par GATA6 est dépendante de l'induction de la voie de signalisation du TGF β , ouvrant ainsi de nouvelles pistes de recherche et options thérapeutiques.

En conclusion, GATA6 est un régulateur clé de l'homéostasie du follicule pilo-sébacé et sa perte contribue à la survenue des événements pathologiques au cours de l'acné, tandis que son induction par l'acide rétinoïque participe à la résolution de la maladie.

Bibliographie

- 1 Williams, H.C. *et al.* (2012) Acne vulgaris. *Lancet* 379, 361–372
- 2 Tuchayi, S.M. *et al.* (2015) Acne vulgaris. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15029
- 3 Saint-Jean, M. and Dreno, B. (2016) Acné. *EMC - Dermatología* 50, 1–14
- 4 Saurat, J.-H. *et al.* (2017) *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 6th Edition*
- 5 Bologna, J.L. *et al.* (2012) *Dermatology*
- 6 Vos, T. *et al.* (2012) Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2163–2196
- 7 Daniel, F. *et al.* (2000) [Descriptive epidemiological study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 127, 273–8
- 8 Tan, J.K.L. and Bhate, K. A global perspective on the epidemiology of acne. , *British Journal of Dermatology*, 172. Jul-(2015) , 3–12
- 9 Svensson, A. *et al.* (2018) Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br. J. Dermatol.* 178, 1111–1118
- 10 Silverberg, J.I. and Silverberg, N.B. (2014) Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: A U.S. population-based study. *Br. J. Dermatol.* 170, 1136–1142
- 11 Karimkhani, C. *et al.* (2017) Global skin disease morbidity and mortality an update from the global burden of disease study 2013. *JAMA Dermatology* 153, 406–412
- 12 Halvorsen, J.A. *et al.* (2011) Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: A population-based study. *J. Invest. Dermatol.* 131, 363–370
- 13 Singam, V. *et al.* (2019) The mental health burden in acne vulgaris and rosacea: an analysis of the US National Inpatient Sample. *Clin. Exp. Dermatol.* DOI: 10.1111/ced.13919
- 14 Lim, H.W. *et al.* (2017) The burden of skin disease in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 958-972.e2
- 15 Saurat, J.H. (2015) Strategic Targets in Acne: The Comedone Switch in Question. *Dermatology* 231, 105–111
- 16 Zouboulis, C.C. *et al.* (2016) Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 17, 319–334
- 17 Dreno, B. *et al.* (2006) ECCA grading scale: An original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology* 214, 46–51
- 18 Dréno, B. *et al.* (2011) Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 25, 43–48
- 19 Revuz, J. and Poli, F. (2019) L'acne conglobata existe-t-elle ? *Ann. Dermatol. Venereol.* 146, 1–3
- 20 Goldschmidt, H. (1977) Acne fulminans: investigation of acute febrile ulcerative acne. *Arch. Dermatol.* 113, 444–449
- 21 Zaba, R. *et al.* (2011) Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 25, 501–507
- 22 Maroñas-Jiménez, L. and Krakowski, A.C. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. , *Dermatologic Clinics*, 34. Apr-(2016) , 195–202
- 23 Eichenfield, L.F. *et al.* (2013) Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics* 131, S163–S186
- 24 Dréno, B. *et al.* (2013) Adult female acne: a new paradigm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27, 1063–70
- 25 Dréno, B. *et al.* (2015) Large-scale international study enhances understanding of an emerging

- acne population: adult females. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29, 1096–106
- 26 Cibula, D. *et al.* (2000) The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br. J. Dermatol.* 143, 399–404
- 27 Lizneva, D. *et al.* (2016) Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 37, 98–118
- 28 Essah, P.A. *et al.* (2006) Dermatology of androgen-related disorders. *Clin. Dermatol.* 24, 289–298
- 29 Seneschal, J. *et al.* (2012) Exogenous inflammatory acne due to combined application of cosmetic and facial rubbing. *Dermatology* 224, 221–3
- 30 Saurat, J.H. *et al.* (2012) The cutaneous lesions of dioxin exposure: Lessons from the poisoning of Victor Yushchenko. *Toxicol. Sci.* 125, 310–317
- 31 Sorg, O. (2014) AhR signalling and dioxin toxicity. *Toxicol. Lett.* 230, 225–33
- 32 Chen, W. *et al.* (2011) Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 25, 637–46
- 33 Higgins, R. *et al.* (2017) Generalized Comedones, Acne, and Hidradenitis Suppurativa in a Patient with an FGFR2 Missense Mutation. *Front. Med.* 4, 16
- 34 Wilkie, A.O. *et al.* (1995) Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat. Genet.* 9, 165–72
- 35 Cugno, M. *et al.* (2017) PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 18, 555–562
- 36 Zahra Ghodsi, S. *et al.* (2009) Prevalence, Severity, and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils: A Community-Based Study. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2136–2141
- 37 Magin, P. *et al.* A systematic review of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: Diet, face-washing and sunlight. , *Family Practice*, 22. 04-Nov-(2005) , 62–70
- 38 Di Landro, A. *et al.* (2012) Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67, 1129–1135
- 39 Chiu, A. *et al.* (2003) The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch. Dermatol.* 139, 897–900
- 40 Choi, J.M. *et al.* (2006) A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr. Dermatol.* 23, 421–427
- 41 Singh, S. *et al.* (2013) Acne cosmetica revisited: A case-control study shows a dose-dependent inverse association between overall cosmetic use and post-adolescent acne. *Dermatology* 226, 337–341
- 42 Claudel, J.P. *et al.* (2018) Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 32, 1631–1637
- 43 Kaymak, Y. *et al.* (2007) Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57, 819–823
- 44 Ismail, N.H. *et al.* (2012) High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol.* 12, 13
- 45 Smith, R.N. *et al.* (2007) A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 107–115
- 46 Adebamowo, C.A. *et al.* (2005) High school dietary dairy intake and teenage acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 52, 207–214
- 47 Nast, A. *et al.* European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. , *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26. Feb-(2012) , 1–29
- 48 Nast, A. *et al.* (2016) European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 30, 1261–1268
- 49 Zaenglein, A.L. *et al.* (2016) Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad.*

- Dermatol.* 74, 945-973.e33
- 50 Asai, Y. *et al.* (2016) Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *Can. Med. Assoc. J.* 188, 118–126
- 51 Thiboutot, D.M. *et al.* (2018) Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78, S1-S23.e1
- 52 Leyden, J. *et al.* (2017) Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. DOI: 10.1007/s13555-017-0185-2
- 53 Feldman, S.R. *et al.* (2017) Treatment Adherence Intervention Studies in Dermatology and Guidance on How to Support Adherence. *Am. J. Clin. Dermatol.* 18, 253–271
- 54 Marson, J.W. and Baldwin, H.E. An Overview of Acne Therapy, Part 1: Topical therapy, Oral Antibiotics, Laser and Light Therapy, and Dietary Interventions. , *Dermatologic Clinics*, 37. Apr- (2019) , 183–193
- 55 Greywal, T. *et al.* (2017) Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J. Am. Acad. Dermatol.* 77, 109–117
- 56 Kanitakis, J. (2002) Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J. Dermatology* 12, 390–400
- 57 Lai-Cheong, J.E. and McGrath, J.A. (2017) Structure and function of skin, hair and nails. *Med. (United Kingdom)* 45, 347–351
- 58 Won Oh, J. *et al.* (2015) A guide to Studying Human Hair Follicle Cycling In Vivo. *J Invest Dermatol* 136, 34–44
- 59 Schneider, M.R. and Schmidt-ullrich, R. (2009) The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Curr. Biol.* 19, R132–R142
- 60 Niemann, C. and Horsley, V. (2012) Development and homeostasis of the sebaceous gland. *Semin. Cell Dev. Biol.* 23, 928–936
- 61 Montagna, W. (1963) The sebaceous glands in man. In *The Sebaceous Glands* pp. 19–31, Elsevier
- 62 Sundberg, J.P. *et al.* (2000) Asebia-2J (Scd1(ab2J)): a new allele and a model for scarring alopecia. *Am. J. Pathol.* 156, 2067–75
- 63 Dahlhoff, M. *et al.* (2016) Sebaceous lipids are essential for water repulsion, protection against UVB-induced apoptosis and ocular integrity in mice. *Dev.* 143, 1823–1831
- 64 Clayton, R.W. *et al.* Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. , *British Journal of Dermatology*. 06-May-(2019) , bjd.17981
- 65 Solanas, G. and Benitah, S.A. (2013) Regenerating the skin: a task for the heterogeneous stem cell pool and surrounding niche. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14, 737–48
- 66 Donati, G. and Watt, F.M. (2015) Stem cell heterogeneity and plasticity in epithelia. *Cell Stem Cell* 16, 465–476
- 67 Wells, J.M. and Watt, F.M. (2018) Diverse mechanisms for endogenous regeneration and repair in mammalian organs. *Nature* 557, 322–328
- 68 Ge, Y. *et al.* (2017) Stem Cell Lineage Infidelity Drives Wound Repair and Cancer. *Cell* 169, 636-650.e14
- 69 Ge, Y. and Fuchs, E. (2018) Stretching the limits: From homeostasis to stem cell plasticity in wound healing and cancer. *Nat. Rev. Genet.* 19, 311–325
- 70 Dekoninck, S. and Blanpain, C. (2019) Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat. Cell Biol.* 21, 18–24
- 71 Jensen, K.B. *et al.* (2009) Lrig1 Expression Defines a Distinct Multipotent Stem Cell Population in Mammalian Epidermis. *Cell Stem Cell* 4, 427–439
- 72 Horsley, V. *et al.* (2006) Blimp1 Defines a Progenitor Population that Governs Cellular Input to the Sebaceous Gland. *Cell* 126, 597–609
- 73 Nijhof, J.G.W. *et al.* (2006) The cell-surface marker MTS24 identifies a novel population of follicular

- keratinocytes with characteristics of progenitor cells. *Development* 133, 3027–3037
- 74 Snippert, H.J. *et al.* (2010) Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science* (80-.). 327, 1385–1389
- 75 Jensen, K.B. and Watt, F.M. (2006) Single-cell expression profiling of human epidermal stem and transit-amplifying cells: Lrig1 is a regulator of stem cell quiescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 11958–63
- 76 Laederich, M.B. *et al.* (2004) The leucine-rich repeat protein LRIG1 is a negative regulator of ErbB family receptor tyrosine kinases. *J. Biol. Chem.* 279, 47050–47056
- 77 Wong, V.W.Y. *et al.* (2012) Lrig1 controls intestinal stem-cell homeostasis by negative regulation of ErbB signalling. *Nat. Cell Biol.* 14, 401–8
- 78 Page, M.E. *et al.* (2013) The epidermis comprises autonomous compartments maintained by distinct stem cell populations. *Cell Stem Cell* 13, 471–482
- 79 Nowak, J.A. *et al.* (2008) Hair Follicle Stem Cells Are Specified and Function in Early Skin Morphogenesis. *Cell Stem Cell* 3, 33–43
- 80 Magnúsdóttir, E. *et al.* (2007) Epidermal terminal differentiation depends on B lymphocyte-induced maturation protein-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 14988–93
- 81 Donati, G. *et al.* (2017) Wounding induces dedifferentiation of epidermal Gata6+ cells and acquisition of stem cell properties. *Nat. Cell Biol.* 19, 603–613
- 82 Oulès, B. *et al.* (2019) Mutant Lef1 controls Gata6 in sebaceous gland development and cancer. *EMBO J.* DOI: 10.15252/embj.2018100526
- 83 Dréno, B. (2017) What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 31, 8–12
- 84 Knutson, D.D. (1974) Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J. Invest. Dermatol.* 62, 288–307
- 85 Plewig, G. (1974) Follicular keratinization. *J. Invest. Dermatol.* 62, 308–315
- 86 Kligman, A.M. (1974) An overview of acne. *J. Invest. Dermatol.* 62, 268–287
- 87 Knaggs, H.E. *et al.* (1994) Quantification of Cellular Proliferation in Acne Using the Monoclonal Antibody Ki-67. *J. Invest. Dermatol.* 102, 89–92
- 88 Hughes, B.R. *et al.* (1996) Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. *Br. J. Dermatol.* 134, 247–56
- 89 Girard, C. *et al.* (2006) Vitamin A deficiency phrynodema associated with chronic giardiasis. *Pediatr. Dermatol.* 23, 346–349
- 90 Everts, H.B. Endogenous retinoids in the hair follicle and sebaceous gland. , *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821. Jan-(2012) , 222–229
- 91 Rollman, O. and Vahlquist, A. (1985) Vitamin A in skin and serum—studies of acne vulgaris, atopic dermatitis, ichthyosis vulgaris and lichen planus. *Br. J. Dermatol.* 113, 405–413
- 92 Allenby, G. *et al.* (1993) Retinoic acid receptors and retinoid X receptors: Interactions with endogenous retinoic acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 30–34
- 93 Everts, H.B. *et al.* (2007) Immunolocalization of enzymes, binding proteins, and receptors sufficient for retinoic acid synthesis and signaling during the hair cycle. *J. Invest. Dermatol.* 127, 1593–1604
- 94 Saurat, J.H. and Sorg, O. Chloracne, a misnomer and its implications. , *Dermatology*, 221. Aug-(2010) , 23–26
- 95 Furue, M. *et al.* Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. , *Archives of Dermatological Research*, 306. 26-Nov-(2014) , 769–779
- 96 Schneider, M.R. and Paus, R. (2010) Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42, 181–185
- 97 Plewig, G. (1974) Acne vulgaris: proliferative cells in sebaceous glands. *Br. J. Dermatol.* 90, 623–30
- 98 Youn, S.W. *et al.* (2005) Does facial sebum excretion really affect the development of acne? *Br. J.*

- Dermatol.* 153, 919–924
- 99 Cunliffe, W. (1989) The acne. *London: Dunitz*
- 100 Camera, E. *et al.* (2016) Use of lipidomics to investigate sebum dysfunction in juvenile acne. *J. Lipid Res.* 57, 1051–8
- 101 Kligman, A.M. and Kwong, T. (1979) An improved rabbit ear model for assessing comedogenic substances. *Br. J. Dermatol.* 100, 699–702
- 102 Motoyoshi, K. (1983) Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br. J. Dermatol.* 109, 191–198
- 103 Downing, D.T. *et al.* (1986) Essential fatty acids and acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 14, 221–225
- 104 Ottaviani, M. *et al.* (2006) Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2430–2437
- 105 Kim, Y.J. *et al.* (2019) Oleic acid enhances keratinocytes differentiation via the upregulation of miR-203 in human epidermal keratinocytes. *J. Cosmet. Dermatol.* 18, 383–389
- 106 Xu, H. and Li, H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. , *American Journal of Clinical Dermatology*, 20. 10-Jun-(2019) , 335–344
- 107 Smith, R.N. *et al.* (2008) The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J. Dermatol. Sci.* 50, 41–52
- 108 Melnik, B.C. and Schmitz, G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. , *Experimental Dermatology*, 18. Oct-(2009) , 833–841
- 109 Yang, Y.S. *et al.* (2014) Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann. Dermatol.* 26, 11–16
- 110 Stewart, M.E. *et al.* (1992) Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch. Dermatol.* 128, 1345–8
- 111 Lucky, A.W. *et al.* (1994) Acne Vulgaris in Premenarchal Girls: An Early Sign of Puberty Associated With Rising Levels of Dehydroepiandrosterone. *Arch. Dermatol.* 130, 308–314
- 112 Ankarberg-Lindgren, C. *et al.* (2018) High-sensitivity quantification of serum androstenedione, testosterone, dihydrotestosterone, estrone and estradiol by gas chromatography–tandem mass spectrometry with sex- and puberty-specific reference intervals. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 183, 116–124
- 113 Slominski, A. *et al.* Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. , *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137. Sep-(2013) , NIH Public Access, 107–123
- 114 Sansone, G. and Reisner, R.M. (1971) Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin—a possible pathogenic factor in acne. *J. Invest. Dermatol.* 56, 366–372
- 115 Cottle, D.L. *et al.* (2013) C-MYC-Induced Sebaceous Gland Differentiation Is Controlled by an Androgen Receptor/p53 Axis. *Cell Rep.* 3, 427–441
- 116 Schmidt, J.B. *et al.* (1986) Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol. Obstet. Invest.* 22, 206–211
- 117 Thiboutot, D. *et al.* (1998) , Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. , in *Dermatology*, 196, pp. 38–42
- 118 Akamatsu, H. *et al.* (1992) Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J. Invest. Dermatol.* 99, 509–511
- 119 Chen, W. *et al.* (2003) Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and CCAAT/Enhancer Binding Protein Transcription Factors in Cultured Human Sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 121, 441–447

- 120 Zouboulis, C.C. *et al.* (1991) Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 96, 792–797
- 121 Tsukada, M. *et al.* (2000) 13-Cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans Retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J. Invest. Dermatol.* 115, 321–327
- 122 Nelson, A.M. *et al.* (2006) 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2178–2189
- 123 Rosenfield, R.L. *et al.* (1999) Rat preputial sebocyte differentiation involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J. Invest. Dermatol.* 112, 226–232
- 124 Icre, G. *et al.* (2006) Functions of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and beta in skin homeostasis, epithelial repair, and morphogenesis. *J. Invest. dermatology. Symp. Proc.* 11, 30–5
- 125 Downie, M.M.T. *et al.* (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor and farnesoid X receptor ligands differentially regulate sebaceous differentiation in human sebaceous gland organ cultures in vitro. *Br. J. Dermatol.* 151, 766–775
- 126 Trivedi, N.R. *et al.* (2006) Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2002–2009
- 127 Dozsa, A. *et al.* (2014) PPAR γ -mediated and arachidonic acid-dependent signaling is involved in differentiation and lipid production of human sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 134, 910–920
- 128 Sardella, C. *et al.* (2018) Delayed Hair Follicle Morphogenesis and Hair Follicle Dystrophy in a Lipoatrophy Mouse Model of Pparg Total Deletion. *J. Invest. Dermatol.* 138, 500–510
- 129 Karnik, P. *et al.* (2009) Hair follicle stem cell-specific PPAR γ deletion causes scarring alopecia. *J. Invest. Dermatol.* 129, 1243–1257
- 130 Prestwich, T.C. and Macdougald, O.A. (2007) Wnt/beta-catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 612–7
- 131 Merrill, B.J. *et al.* (2001) Tcf3 and Lef1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Dev.* 15, 1688–1705
- 132 Niemann, C. *et al.* (2002) Expression of DeltaNlcf1 in mouse epidermis results in differentiation of hair follicles into squamous epidermal cysts and formation of skin tumours. *Development* 129, 95–109
- 133 Kretzschmar, K. *et al.* (2016) Compartmentalized Epidermal Activation of β -Catenin Differentially Affects Lineage Reprogramming and Underlies Tumor Heterogeneity. *Cell Rep.* 14, 269–281
- 134 Lo Celso, C. *et al.* (2004) Transient activation of beta-catenin signalling in adult mouse epidermis is sufficient to induce new hair follicles but continuous activation is required to maintain hair follicle tumours. *Development* 131, 1787–1799
- 135 Dahlhoff, M. *et al.* (2013) Ligand-independent epidermal growth factor receptor hyperactivation increases sebaceous gland size and sebum secretion in mice. *Exp. Dermatol.* 22, 667–9
- 136 Guy, R. *et al.* (1996) The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: Modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. *J. Invest. Dermatol.* 106, 454–460
- 137 Dahlhoff, M. *et al.* (2015) EGFR/ERBB receptors differentially modulate sebaceous lipogenesis. *FEBS Lett.* 589, 1376–82
- 138 Kim, H.K. *et al.* (2014) Topical epidermal growth factor for the improvement of acne lesions: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, split-face trial. *Int. J. Dermatol.* 53, 1031–1036
- 139 Lee, S.E. *et al.* (2013) 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is expressed in human sebaceous glands and regulates glucocorticoid-induced lipid synthesis and toll-like receptor 2 expression in SZ95 sebocytes. *Br. J. Dermatol.* 168, 47–55
- 140 Rudman, S.M. *et al.* (1997) The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well

- as mitogen? *J. Invest. Dermatol.* 109, 770–7
- 141 Smith, T.M. *et al.* (2006) Insulin-Like Growth Factor-1 Induces Lipid Production in Human SEB-1 Sebocytes Via Sterol Response Element-Binding Protein-1. *J. Invest. Dermatol.* 126, 1226–1232
- 142 Tavakkol, A. *et al.* (1999) Maintenance of human skin in organ culture: role for insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor. *Arch. Dermatol. Res.* 291, 643–51
- 143 Smith, T.M. *et al.* (2008) IGF-1 Induces SREBP-1 Expression and Lipogenesis in SEB-1 Sebocytes via Activation of the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway. *J. Invest. Dermatol.* 128, 1286–1293
- 144 Mirdamadi, Y. *et al.* (2015) Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 415, 32–44
- 145 Fan, W. *et al.* (2009) FOXO1 transrepresses peroxisome proliferator-activated receptor gamma transactivation, coordinating an insulin-induced feed-forward response in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 284, 12188–97
- 146 Aizawa, H. and Niimura, M. (1995) Elevated Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels in Women with Postadolescent Acne. *J. Dermatol.* 22, 249–252
- 147 Vora, S. *et al.* (2008) Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br. J. Dermatol.* 159, 990–1
- 148 Ji, J. *et al.* (2018) Correlations of SOX9 expression with serum IGF1 and inflammatory cytokines IL-1 α and IL-6 in skin lesions of patients with acne. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 22, 2549–2555
- 149 Ben-Amitai, D. and Laron, Z. (2011) Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 25, 950–954
- 150 Tasli, L. *et al.* (2013) Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27, 254–7
- 151 Rahaman, S.M.A. *et al.* (2016) Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 75, 768–773
- 152 Melnik, B.C. and Zouboulis, C.C. (2013) Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp. Dermatol.* 22, 311–315
- 153 Ganceviciene, R. *et al.* (2009) The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol.* 1, 170–6
- 154 Zouboulis, C.C. and Bettoli, V. (2015) Management of severe acne. *Br. J. Dermatol.* 172, 27–36
- 155 Jeremy, A.H.T. *et al.* (2003) Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J. Invest. Dermatol.* 121, 20–27
- 156 Fitz-Gibbon, S. *et al.* (2013) Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J. Invest. Dermatol.* 133, 2152–60
- 157 Jasson, F. *et al.* (2013) Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp. Dermatol.* 22, 587–592
- 158 Kim, J. (2005) Review of the Innate Immune Response in Acne vulgaris: Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *Dermatology* 211, 193–198
- 159 Georgel, P. *et al.* (2005) A Toll-Like Receptor 2-Responsive Lipid Effector Pathway Protects Mammals against Skin Infections with Gram-Positive Bacteria. *Infect. Immun.* 73, 4512–4521
- 160 Oeff, M.K. *et al.* (2006) Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology* 213, 266
- 161 Jugeau, S. *et al.* (2005) Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *Br. J. Dermatol.* 153, 1105–1113
- 162 Lheure, C. *et al.* (2016) TLR-2 Recognizes Propionibacterium acnes CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. *PLoS One* 11, e0167237
- 163 Selway, J.L. *et al.* (2013) Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol.* 13, 10
- 164 Bakry, O.A. *et al.* (2014) Toll-like receptor 2 and P. acnes: do they trigger initial acne vulgaris

- lesions? *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* 36, 100–10
- 165 Nagy, I. *et al.* (2006) Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 8, 2195–205
- 166 Nagy, I. *et al.* (2005) Distinct Strains of Propionibacterium acnes Induce Selective Human β -Defensin-2 and Interleukin-8 Expression in Human Keratinocytes Through Toll-Like Receptors. *J. Invest. Dermatol.* 124, 931–938
- 167 Schaller, M. *et al.* (2005) Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with Propionibacterium acnes and coproporphyrin III. *Br. J. Dermatol.* 153, 66–71
- 168 Agak, G.W. *et al.* (2014) Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J. Invest. Dermatol.* 134, 366–373
- 169 Kistowska, M. *et al.* (2015) Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 135, 110–118
- 170 Kelhala, H.L. *et al.* (2014) IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One* 9,
- 171 Kang, S. *et al.* (2005) Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am. J. Pathol.* 166, 1691–9
- 172 Lee, D.-Y. *et al.* (2008) Sebocytes Express Functional Cathelicidin Antimicrobial Peptides and Can Act to Kill Propionibacterium Acnes. *J. Invest. Dermatol.* 128, 1863–1866
- 173 Chronnell, C.M.T. *et al.* (2001) Human β Defensin-1 and -2 Expression in Human Pilosebaceous Units: Upregulation in Acne Vulgaris Lesions. *J. Invest. Dermatol.* 117, 1120–1125
- 174 Nakatsuji, T. *et al.* (2009) Antimicrobial Property of Lauric Acid Against Propionibacterium Acnes: Its Therapeutic Potential for Inflammatory Acne Vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2480–2488
- 175 Alestas, T. *et al.* (2006) Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J. Mol. Med. (Berl).* 84, 75–87
- 176 Neufang, G. *et al.* (2001) Abnormal differentiation of epidermis in transgenic mice constitutively expressing cyclooxygenase-2 in skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 7629–34
- 177 Pochi, P.E. *et al.* (1977) Skin Surface Lipid Composition, Acne, Pubertal Development, and Urinary Excretion of Testosterone and 17-Ketosteroids in Children. *J. Invest. Dermatol.* 69, 485–489
- 178 Hamilton, J.B. (1941) Male hormone substance: a prime factor in acne. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1, 570–592
- 179 Imperato-McGinley, J. *et al.* (1993) The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 524–8
- 180 Miller, J.A. *et al.* (1986) Anti-androgen treatment in women with acne: a controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 114, 705–16
- 181 Da Cunha, M.G. *et al.* (2013) Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology* 226, 167–171
- 182 He, L. *et al.* (2006) The Relationship between CYP17 –34T/C Polymorphism and Acne in Chinese Subjects Revealed by Sequencing. *Dermatology* 212, 338–342
- 183 Bekaert, C. *et al.* (1998) Acne neonatorum and familial hyperandrogenism. *Dermatology* 196, 453–4
- 184 Wei, B. *et al.* (2014) Higher 17 α -hydroxyprogesterone levels aggravated the severity of male adolescent acne in Northeast China. *Dermatology* 229, 359–62
- 185 Lueberding, S. *et al.* (2013) Skin physiology in men and women: *in vivo* evaluation of 300 people including TEWL, SC hydration, sebum content and skin surface pH. *Int. J. Cosmet. Sci.* 35, 477–483
- 186 Guinot, C. *et al.* (2005) Effect of hormonal replacement therapy on skin biophysical properties of menopausal women. *Ski. Res. Technol.* 11, 201–204

- 187 STRAUSS, J.S. *et al.* (1962) The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands. *J. Invest. Dermatol.* 39, 139–55
- 188 Pochi, P.E. and Strauss, J.S. (1973) Sebaceous gland suppression with ethinyl estradiol and diethylstilbestrol. *Arch. Dermatol.* 108, 210–4
- 189 Schulster, M. *et al.* (2016) The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J. Androl.* 18, 435
- 190 Evans, D.M. *et al.* (2005) Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br. J. Dermatol.* 152, 579–81
- 191 Common, J.E.A. *et al.* (2019) What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br. J. Dermatol.* DOI: 10.1111/bjd.17721
- 192 Mina-Vargas, A. *et al.* (2017) Heritability and GWAS Analyses of Acne in Australian Adolescent Twins. *Twin Res. Hum. Genet.* 20, 541–549
- 193 Suggs, A. *et al.* (2018) An Acne Survey from the World’s Largest Annual Gathering of Twins. *J. Drugs Dermatol.* 17, 380–382
- 194 Amr, K. *et al.* (2014) The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin. Exp. Dermatol.* 39, 741–745
- 195 Younis, S. and Javed, Q. (2015) The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 307, 365–370
- 196 He, L. *et al.* (2014) Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat. Commun.* 5, 2870
- 197 Petridis, C. *et al.* (2018) Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nat. Commun.* 9, 5075
- 198 Navarini, A.A. *et al.* (2014) Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat. Commun.* 5, 1–6
- 199 Zhang, M. *et al.* (2014) A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum. Genet.* 133, 259–264
- 200 Yu, K. *et al.* (2000) Loss of fibroblast growth factor receptor 2 ligand-binding specificity in Apert syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 14536–41
- 201 Rees, J. FGFR2 mutations and acne. , *Lancet*, 352. 29-Aug-(1998) , 668–669
- 202 Munro, C.S. and Wilkie, A.O. (1998) Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet (London, England)* 352, 704–5
- 203 Hsieh, T. and Ho, N. (2005) Resolution of acne following therapy with an oral contraceptive in a patient with Apert syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 53, 173–4
- 204 Campanati, A. *et al.* Pronounced and early acne in Apert’s syndrome: a case successfully treated with oral isotretinoin. *Eur. J. Dermatol.* 12, 496–8
- 205 Yang, J. *et al.* (2010) Fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in keratinocytes control the epidermal barrier and cutaneous homeostasis. *J. Cell Biol.* 188, 935–952
- 206 Grose, R. *et al.* (2007) The role of fibroblast growth factor receptor 2b in skin homeostasis and cancer development. *EMBO J.* 26, 1268–78
- 207 Lin, Y. *et al.* (2007) Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase is required for prostatic morphogenesis and the acquisition of strict androgen dependency for adult tissue homeostasis. *Development* 134, 723–734
- 208 Danilenko, D.M. *et al.* (1995) Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am. J. Pathol.* 147, 145–54
- 209 Iqbal, Z. *et al.* (2010) Disruption of the Podosome Adaptor Protein TKS4 (SH3PXD2B) Causes the Skeletal Dysplasia, Eye, and Cardiac Abnormalities of Frank-Ter Haar Syndrome. *Am. J. Hum.*

- Genet.* 86, 254–261
- 210 Lányi, Á. *et al.* (2011) The homolog of the five SH3-domain protein (HOF1/SH3PXD2B) regulates lamellipodia formation and cell spreading. *PLoS One* 6, e23653
- 211 Bögel, G. *et al.* (2012) Frank-ter Haar syndrome protein Tks4 regulates epidermal growth factor-dependent cell migration. *J. Biol. Chem.* 287, 31321–9
- 212 de Vos, I.J.H.M. *et al.* (2018) Functional analysis of a hypomorphic allele shows that MMP14 catalytic activity is the prime determinant of the Winchester syndrome phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 27, 2775–2788
- 213 Evans, B.R. *et al.* (2012) Mutation of Membrane Type-1 Metalloproteinase, MT1-MMP, Causes the Multicentric Osteolysis and Arthritis Disease Winchester Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 91, 572–576
- 214 Zankl, A. *et al.* (2007) Torg syndrome is caused by inactivating mutations in MMP2 and is allelic to NAO and Winchester syndrome. *J. Bone Miner. Res.* 22, 329–33
- 215 Wise, C.A. (2002) Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum. Mol. Genet.* 11, 961–969
- 216 Seeliger, M.W. *et al.* (1999) Phenotype in retinol deficiency due to a hereditary defect in retinol binding protein synthesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 3–11
- 217 Cukras, C. *et al.* (2012) Exome Analysis Identified a Novel Mutation in the RBP4 Gene in a Consanguineous Pedigree with Retinal Dystrophy and Developmental Abnormalities. *PLoS One* 7, e50205
- 218 Levinsohn, J.L. *et al.* (2016) Somatic Mutations in NEK9 Cause Nevus Comedonicus. *Am. J. Hum. Genet.* 98, 1030–1037
- 219 Viger, R.S. *et al.* (2008) Role of the GATA family of transcription factors in endocrine development, function, and disease. *Mol. Endocrinol.* 22, 781–98
- 220 Lentjes, M.H. *et al.* (2016) The emerging role of GATA transcription factors in development and disease. *Expert Rev. Mol. Med.* 18, e3
- 221 Trainor, C.D. *et al.* (1996) A palindromic regulatory site within vertebrate GATA-1 promoters requires both zinc fingers of the GATA-1 DNA-binding domain for high-affinity interaction. 16,
- 222 Martin, D.I. and Orkin, S.H. (1990) Transcriptional activation and DNA binding by the erythroid factor GF-1/NF-E1/Eryf 1. *Genes Dev.* 4, 1886–98
- 223 Suzuki, E. *et al.* (1996) The Human GATA-6 Gene: Structure, Chromosomal Location, and Regulation of Expression by Tissue-Specific and Mitogen-Responsive Signals. *Genomics* 38, 283–290
- 224 Brewer, A. *et al.* (1999) The human and mouse GATA-6 genes utilize two promoters and two initiation codons. *J. Biol. Chem.* 274, 38004–16
- 225 Takeda, M. *et al.* (2004) A unique role of an amino terminal 16-residue region of long-type GATA-6. *J. Biochem.* 135, 639–50
- 226 Koutsourakis, M. *et al.* (1999) The transcription factor GATA6 is essential for early extraembryonic development. *Development* 126, 723–32
- 227 Chazaud, C. *et al.* (2006) Early lineage segregation between epiblast and primitive endoderm in mouse blastocysts through the Grb2-MAPK pathway. *Dev. Cell* 10, 615–24
- 228 Plusa, B. *et al.* (2008) Distinct sequential cell behaviours direct primitive endoderm formation in the mouse blastocyst. *Development* 135, 3081–91
- 229 Schrode, N. *et al.* (2014) GATA6 levels modulate primitive endoderm cell fate choice and timing in the mouse blastocyst. *Dev. Cell* 29, 454–67
- 230 Artus, J. *et al.* (2011) The primitive endoderm lineage of the mouse blastocyst: sequential transcription factor activation and regulation of differentiation by Sox17. *Dev. Biol.* 350, 393–404
- 231 Fujikura, J. *et al.* (2002) Differentiation of embryonic stem cells is induced by GATA factors. *Genes ...* 16, 784–789
- 232 Shimosato, D. *et al.* (2007) Extra-embryonic endoderm cells derived from ES cells induced by GATA

- factors acquire the character of XEN cells. *BMC Dev. Biol.* 7, 80
- 233 Morrisey, E.E. *et al.* (1996) GATA-6: a zinc finger transcription factor that is expressed in multiple cell lineages derived from lateral mesoderm. *Dev. Biol.* 177, 309–22
- 234 Decker, K. *et al.* (2006) Gata6 is an important regulator of mouse pancreas development. *Dev. Biol.* 298, 415–29
- 235 Zhao, R. *et al.* (2005) GATA6 is essential for embryonic development of the liver but dispensable for early heart formation. *Mol. Cell. Biol.* 25, 2622–31
- 236 Keijzer, R. *et al.* (2001) The transcription factor GATA6 is essential for branching morphogenesis and epithelial cell differentiation during fetal pulmonary development. *Development* 128, 503–11
- 237 Zhang, Y. *et al.* (2008) A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration. *Nat. Genet.* 40, 862–70
- 238 Allen, H.L. *et al.* (2011) GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat. Genet.* 44, 20–22
- 239 Chao, C.S. *et al.* (2015) Novel GATA6 mutations in patients with pancreatic agenesis and congenital heart malformations. *PLoS One* 10, e0118449
- 240 Wada, H. *et al.* (2000) A p300 Protein as a Coactivator of GATA-6 in the Transcription of the Smooth Muscle-Myosin Heavy Chain Gene. *J. Biol. Chem.* 275, 25330–25335
- 241 Liu, C. *et al.* (2002) GATA-6 and Thyroid Transcription Factor-1 Directly Interact and Regulate Surfactant Protein-C Gene Expression. *J. Biol. Chem.* 277, 4519–4525
- 242 Charron, F. *et al.* (1999) Cooperative interaction between GATA-4 and GATA-6 regulates myocardial gene expression. *Mol. Cell. Biol.* 19, 4355–65
- 243 Wada, H. *et al.* (2002) Calcineurin-GATA-6 pathway is involved in smooth muscle-specific transcription. *J. Cell Biol.* 156, 983–91
- 244 Divine, J.K. *et al.* (2004) GATA-4, GATA-5, and GATA-6 activate the rat liver fatty acid binding protein gene in concert with HNF-1alpha. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287, G1086-99
- 245 Crawford, S.E. *et al.* (2002) Defects of the heart, eye, and megakaryocytes in peroxisome proliferator activator receptor-binding protein (PBP) null embryos implicate GATA family of transcription factors. *J. Biol. Chem.* 277, 3585–3592
- 246 Kaufman, C.K. *et al.* (2003) GATA-3: An unexpected regulator of cell lineage determination in skin. *Genes Dev.* 17, 2108–2122
- 247 Strong, C.D.G. *et al.* (2006) Lipid defect underlies selective skin barrier impairment of an epidermal-specific deletion of Gata-3. *J. Cell Biol.* 175, 661–670
- 248 Mertens, R.B. *et al.* (2015) GATA3 Expression in Normal Skin and in Benign and Malignant Epidermal and Cutaneous Adnexal Neoplasms. *Am. J. Dermatopathol.* 37, 885–91
- 249 Rácz, E. *et al.* (2011) GATA3 expression is decreased in psoriasis and during epidermal regeneration; induction by narrow-band UVB and IL-4. *PLoS One* 6, e19806
- 250 Wang, A.B. *et al.* (2017) Gata6 promotes hair follicle progenitor cell renewal by genome maintenance during proliferation. *EMBO J.* 36, 61–78
- 251 Yang, H. *et al.* (2017) Epithelial-Mesenchymal Micro-niches Govern Stem Cell Lineage Choices. *Cell* 169, 483-496.e13
- 252 Mesler, A.L. *et al.* (2017) Hair Follicle Terminal Differentiation Is Orchestrated by Distinct Early and Late Matrix Progenitors. *Cell Rep.* 19, 809–821
- 253 Joost, S. *et al.* (2016) Single-Cell Transcriptomics Reveals that Differentiation and Spatial Signatures Shape Epidermal and Hair Follicle Heterogeneity. *Cell Syst.* 3, 221-237.e9
- 254 Swanson, J.B. *et al.* (2018) Loss of Gata6 causes dilation of the hair follicle canal and sebaceous duct. DOI: 10.1111/exd.13757
- 255 Lo Celso, C. *et al.* (2008) Characterization of bipotential epidermal progenitors derived from human sebaceous gland: contrasting roles of c-Myc and beta-catenin. *Stem Cells* 26, 1241–1252
- 256 Watt, F.M. *et al.* (2006) Cultivation and Retroviral Infection of Human Epidermal Keratinocytes. In

- Cell Biology (Third Edition) A Laboratory Handbook* pp. 133–138
- 257 Trivedi, N.R. *et al.* (2006) Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J. Invest. Dermatol.* 126, 1071–1079
- 258 Schneider, M.R. and Paus, R. Deciphering the functions of the hair follicle infundibulum in skin physiology and disease. , *Cell and Tissue Research*, 358. (2014) , 697–704
- 259 Smith, K.R. and Thiboutot, D.M. (2008) *Thematic review series: Skin Lipids*. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J. Lipid Res.* 49, 271–281
- 260 Dahlhoff, M. *et al.* (2015) Characterization of the sebocyte lipid droplet proteome reveals novel potential regulators of sebaceous lipogenesis. *Exp. Cell Res.* 332, 146–155
- 261 Zito, G. *et al.* (2017) Retinoic Acid affects Lung Adenocarcinoma growth by inducing differentiation via GATA6 activation and EGFR and Wnt inhibition. *Sci. Rep.* 7, 4770
- 262 Tiyaboonchai, A. *et al.* (2017) GATA6 Plays an Important Role in the Induction of Human Definitive Endoderm, Development of the Pancreas, and Functionality of Pancreatic β Cells. *Stem Cell Reports* 8, 589–604
- 263 Sharpe, A.H. and Pauken, K.E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. , *Nature Reviews Immunology*, 18. (2018) , 153–167
- 264 Schneider, M.R. and Zouboulis, C.C. Primary sebocytes and sebaceous gland cell lines for studying sebaceous lipogenesis and sebaceous gland diseases. , *Experimental Dermatology*, 27. (2018) , 484–488
- 265 Rossi, G. *et al.* (2018) Progress and potential in organoid research. *Nat. Rev. Genet.* DOI: 10.1038/s41576-018-0051-9
- 266 Choi, Y. and Fuchs, E. (1990) TGF-beta and retinoic acid: regulators of growth and modifiers of differentiation in human epidermal cells. *Cell Regul.* 1, 791–809
- 267 Arowojolu, A. *et al.* (2012) Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.www.cochranelibrary.com
- 268 Uysal, G. *et al.* (2017) Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 211, 21–25
- 269 Schmidt, T.H. *et al.* (2016) Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Dermatology* 152, 391
- 270 Zouboulis, C.C. *et al.* (1994) Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacol.* 7, 33–40
- 271 Flück, C.E. and Miller, W.L. (2004) GATA-4 and GATA-6 modulate tissue-specific transcription of the human gene for P450c17 by direct interaction with Sp1. *Mol. Endocrinol.* 18, 1144–57
- 272 Ghahramani, A. *et al.* (2018) Generative adversarial networks uncover epidermal regulators and predict single cell perturbations. *bioRxiv* DOI: 10.1101/262501
- 273 Veniaminova, N. a *et al.* (2013) Keratin 79 identifies a novel population of migratory epithelial cells that initiates hair canal morphogenesis and regeneration. *Development* 140, 4870–80
- 274 Doza, A. *et al.* (2016) Decreased peroxisome proliferator-activated receptor γ level and signalling in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Clin. Exp. Dermatol.* 41, 547–551
- 275 Nagao, K. *et al.* (2012) Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat. Immunol.* 13, 744–752
- 276 Reithmayer, K. *et al.* (2009) Human hair follicle epithelium has an antimicrobial defence system that includes the inducible antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) and RNase 7. *Br. J. Dermatol.* 161, 78–89
- 277 Mattii, M. *et al.* (2018) Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells. *Br. J. Dermatol.* 178, 722–730
- 278 Agak, G.W. *et al.* (2018) Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by

- Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J. Invest. Dermatol.* 138, 316–324
- 279 Carlavan, I. *et al.* (2018) Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands. *Br. J. Dermatol.* DOI: 10.1111/bjd.16680
- 280 Akhurst, R.J. and Padgett, R.W. (2015) Matters of context guide future research in TGFbeta superfamily signaling. *Sci Signal* 8, re10
- 281 Oshimori, N. and Fuchs, E. The harmonies played by TGF- β in stem cell biology. , *Cell Stem Cell*, 11. (2012) , Elsevier Inc., 751–764
- 282 Sorrell, J.M. and Caplan, A.I. Chapter 4 Fibroblasts-A Diverse Population at the Center of It All. , *International Review of Cell and Molecular Biology*, 276. (2009) , 161–214
- 283 Lin, H. and Yang, L. (2012) Differential response of epithelial stem cell populations in hair follicles to TGF- β signaling. *Dev. Biol.* 373, 394–406
- 284 Yang, L. *et al.* (2005) Targeted disruption of Smad4 in mouse epidermis results in failure of hair follicle cycling and formation of skin tumors. *Cancer Res.* 65, 8671–8678
- 285 Glick, A.B. *et al.* (1993) Loss of expression of transforming growth factor beta in skin and skin tumors is associated with hyperproliferation and a high risk for malignant conversion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 6076–6080
- 286 Wang, X.J. *et al.* (1997) Expression of a dominant-negative type II transforming growth factor beta (TGF-beta) receptor in the epidermis of transgenic mice blocks TGF-beta-mediated growth inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 2386–91
- 287 Guasch, G. *et al.* (2007) Loss of TGFbeta signaling destabilizes homeostasis and promotes squamous cell carcinomas in stratified epithelia. *Cancer Cell* 12, 313–27
- 288 Foitzik, K. *et al.* (2005) Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: All-trans retinoic acid induces premature hair follicle regression (catagen) by upregulation of transforming growth factor- β 2 in the dermal papilla. *J. Invest. Dermatol.* 124, 1119–1126
- 289 Amato, A.A. *et al.* (2014) Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 83, 2239–2246

RÔLE DE GATA6 DANS L'HOMÉOSTASIE DE LA PARTIE SUPÉRIEURE DU FOLLICULE PILO-SÉBACÉ HUMAIN ET DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNÉ

RÉSUMÉ : Bien que l'acné soit la dermatose inflammatoire la plus fréquente, sa physiopathologie demeure partiellement méconnue. Le siège de la maladie est la partie supérieure du follicule pilo-sébacé, constituée de canaux (infundibulum, zone jonctionnelle, canaux sébacés) et des glandes sébacées. GATA6 est exprimé dans la partie supérieure du follicule pilo-sébacé et son expression est diminuée dans l'acné. GATA6 contrôle la prolifération et la différenciation des kératinocytes infundibulaires, afin de prévenir l'hyperkératinisation responsable de la formation du comédon, le premier événement pathologique survenant au cours de l'acné. L'expression de GATA6 dans des sébocytes humains immortalisés induit un programme de différenciation canalaire et sébacé tout en limitant la sébogenèse et la prolifération cellulaire. GATA6 module le répertoire immunologique des sébocytes en augmentant la synthèse de PD-L1 et d'IL10 et en modifiant leur réponse à *Cutibacterium acnes*. GATA6 contribue à l'effet thérapeutique de l'acide rétinoïque, le principal traitement de l'acné. Dans un modèle d'organoïde sébacé 3D, l'inhibition de la différenciation infundibulaire déterminée par GATA6 est dépendante de l'induction de la voie de signalisation du TGF β . En conclusion, GATA6 est un régulateur clé de l'homéostasie du follicule pilo-sébacé et sa perte contribue à la pathogenèse de l'acné.

MOTS CLÉS : Acné ; GATA6 ; glande sébacée ; zone jonctionnelle ; infundibulum ; acide rétinoïque ; voie de signalisation du TGF β

ROLE OF GATA6 IN THE MAINTENANCE OF THE UPPER PILO-SEBACEOUS UNIT AND IN ACNE PATHOGENESIS IN HUMAN SKIN

ABSTRACT: Although acne vulgaris is the most common human inflammatory skin disease, its pathogenic mechanisms remain incompletely understood. It is a disease of the upper part of the pilo-sebaceous unit which is made of ducts (infundibulum, junctional zone, sebaceous ducts) and of sebaceous glands. GATA6 is expressed in the upper pilosebaceous unit of normal human skin and is down regulated in acne. GATA6 controls keratinocyte proliferation and differentiation to prevent the hyperkeratinisation of the epidermal infundibulum, which is the primary pathological event in acne. When overexpressed in immortalised human sebocytes, GATA6 triggers a junctional zone and sebaceous differentiation program whilst limiting lipid production and cell proliferation. It modulates the immunological repertoire of sebocytes, upregulating PD-L1 and IL10, and controlling their ability to respond to *Cutibacterium acnes*. GATA6 expression contributes to the therapeutic effect of retinoic acid, the main treatment for acne. In a human 3D sebaceous organoid model, GATA6-mediated down-regulation of the infundibular differentiation program is mediated by induction of TGF β signalling. We conclude that GATA6 is a key regulator of homeostasis in the upper pilosebaceous unit and an actionable target in the treatment of acne.

KEYWORDS: Acne; GATA6; sebaceous gland; junctional zone; infundibulum; retinoic acid; TGF β pathway

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06