



HAL
open science

Mode de vie et impact du régime méditerranéen sur la sévérité de l'acné du visage chez la femme en France : une étude cas-témoin

Laurie Ah-Thiane

► **To cite this version:**

Laurie Ah-Thiane. Mode de vie et impact du régime méditerranéen sur la sévérité de l'acné du visage chez la femme en France : une étude cas-témoin. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03778816

HAL Id: dumas-03778816

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03778816>

Submitted on 16 Sep 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES DERMATOLOGIE et VENEROLOGIE

par

Laurie AH-THIANE

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2022

**Mode de vie et impact du régime méditerranéen sur la sévérité de l'acné du visage
chez la femme en France : une étude cas-témoin**

Président : Madame le Professeur Brigitte DRENO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

Membres du jury : Monsieur le Professeur Stéphane CORVEC
Monsieur le Docteur Jean-Michel NGUYEN
Monsieur le Docteur Amir KHAMMARI

Remerciements

Ce travail de thèse représente une des dernières étapes à ces longues études de médecine. Je souhaite donc remercier les personnes qui m'ont entourée tout au long de ce parcours.

Merci à :

Madame la Présidente du Jury, le Professeur Brigitte Dréno, de me faire l'honneur de présider ma thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat ;

Membres de mon Jury de me faire l'honneur d'écouter et de porter un œil critique sur mon travail ;

Mes chefs de dermatologie du CHU de Nantes : Pr Quereux, Pr Barbarot, Pr Boussebart, Dr Aubert, Dr Frénard, Dr Bernier, Dr Soenen, Dr Moutaghfir, Dr Sellah, Dr Lemoigne et Dr Loll ;

Mes anciennes CCA : Dr Brégeon et Dr Paugam (Je ne saurais toujours pas dire qui était ma préférée) et **ma CCA actuelle** : Dr Le Naour ;

Mes co-internes actuel(le)s et passé(e)s : Marie-Emeline, Marie D, Marie S, Marie P, Romain, EP, Clément, Julia, Alizée, Lucille, Camille B, Camille S, Cécile, Eve, Fanny et **surtout Nono** qui est devenue une de mes amies les plus proches ;

Toute l'équipe paramédicale et administrative du service de dermatologie du CHU de Nantes ;

Tout le service de médecine polyvalente du CH de St Nazaire dirigé par Dr Hamelin et à mes co-internes de med po avec qui j'ai eu mes plus gros fous rires ;

Tout le service de dermatologie du CH du Mans, notamment Dr Maillard, Dr Bara, Dr Beneton, les assistants et mes co-internes ;

Tout le service d'allergologie du CHU de Nantes et surtout Nicolas, mon « chef » improbable et **Hobi et Victor** mes co-internes d'allergo improbables 974dans44 #intallergo ;

Tous mes amis nantais, dont certains avec qui ça a matché dès le premier jour sur Nantes ;

Mes bouchons préférés (Audrey, Hugo et Marion) et **Johan**, grâce à vous, je n'ai que de bons souvenirs de mon externat à Toulouse ; et **Fanny**, ma guide touristique préférée qui me fait découvrir mon île et qui est toujours partante et motivée ;

Tous mes amis réunionnais et surtout Laure qui m'a soutenue depuis ma P1 jusqu'à aujourd'hui, qui est toujours là lors de mes plans foireux et qui m'a rendue turbulente ... ;

Et enfin, **mes parents et ma sœur** qui m'ont toujours soutenue malgré les 10000 kms qui nous séparent et **mon frère jumeau** qui me conseille et me supporte depuis 26 ans.

Maman, Papa, Muriel, Loïc : vous êtes la clé de ma réussite, **merci!**

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	5
Liste des abréviations.....	6
I. GENERALITES.....	7
A. EPIDEMIOLOGIE.....	7
B. PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
1. <i>Hyperkératinisation du follicule pilosébacé</i>	7
2. <i>Altération qualitative et quantitative du sébum</i>	8
3. <i>Dysbiose du microbiote cutané</i>	10
4. <i>Immunité innée</i>	11
5. <i>Immunité acquise</i>	12
C. ASPECT CLINIQUE.....	12
D. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	15
II. TRAITEMENTS MEDICAUX.....	15
A. TRAITEMENTS TOPIQUES.....	16
B. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES.....	17
III. EXPOSOME ET ACNE.....	19
A. FACTEURS INTERNES.....	19
1. <i>Prédisposition génétique</i>	19
2. <i>Facteurs hormonaux</i>	19
B. FACTEURS EXTERNES.....	20
1. <i>Le stress</i>	20
2. <i>Les cosmétiques</i>	20
3. <i>Le tabac</i>	21
4. <i>Les traitements médicaux (cf. chapitre II)</i>	21
5. <i>Les rayons UV</i>	21
6. <i>L'alimentation (cf. chapitre IV)</i>	21
IV. ALIMENTATION.....	21
A. LES SUCRES RAPIDES.....	22
B. LE LAIT.....	22
C. LE REGIME MEDITERRANEEN (RM).....	23
V. ARTICLE.....	24
VI. DISCUSSION.....	30
Bibliographie.....	32
Serment d'hippocrate.....	40

Liste des figures

Figure 1 : Coupes histologiques d'un follicule pilosébacé normal (à gauche) et d'un comédon (à droite) (Degitz et al., 2017)	8
Figure 2 : Coupe schématique longitudinale d'un follicule pilosébacé (issue du site wix.com)	8
Figure 3 : Les différents récepteurs et leurs ligands à la surface d'un follicule pilosébacé (Dréno, 2017)	9
Figure 4 : Lésions d'acné rétentionnelle (Photo issue du site soinacne.com).....	12
Figure 5: Lésions d'acné inflammatoire superficielles du visage (Photo issue du site dermatoinfo.fr)	13
Figure 6: Lésions d'acné nodulaire du menton (Photo issue du site DermNetNZ.org).....	13
Figure 7: Cicatrices d'acné hypertrophiques (Photo issue du site dermatoinfo.fr)	14
Figure 8 :Les 3 types de cicatrices atrophiques : A) en V ; B) en U ; C) en W (Connolly, 2017)	14
Figure 9 : Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'acné selon le grade GEA validé par la Société Française de Dermatologie	16

Liste des tableaux

Tableau 1 : Echelle GEA (Tableau issu du site reco.sfdermato.org)	13
Tableau 2 : Résumé de l'action des traitements médicamenteux sur les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'acné (Farrah et Tan, 2016).....	19

Liste des abréviations

BAL: bacille à acide lactique

C. acnes: *Cutibacterium acnes*

COX: cyclooxygénase

CRH: hormone corticotrophine

DHT: dihydrotestostérone

FoxO1: forkhead box protein O1

GM-CSF: granulocytes monocytes colony-stimulating factor

IGF1: insulin-like growth factor-1

IL: interleukine

LAM: lipoarabinomannanes

LOX: lipoxygénase

LPS: lipopolysaccharides

LTA: acide lipotéichoïque

MAPK: mitogen-activated protein kinase

MMP: métalloprotéase matricielle

mTOR1: mammalian target of rapamycin-1

NF- κ B: nuclear factor-kappa B

NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain-containing-3

Nrf-2: nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

NQO1: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [NAD(P)H]:quinone oxidoreductase

PAM: peptides antimicrobiens

PAMP: pathogen-associated molecular patterns

PGN : peptidoglycane

PPAR: récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes

PRR: pattern recognition receptor

SREBP1: sterol response element-binding protein-1

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

S. epidermitis: *Staphylococcus epidermitis*

S. pyogenes: *Streptococcus pyogenes*

TGF: transforming growth factor

TLR: toll like receptor

TNF: tumor necrosis factor

I. Généralités

A. Epidémiologie

D'après l'étude « Objectifs peau » publiée par la Société Française de Dermatologie(1), l'acné est l'affection cutanée la plus fréquente en France, avec 3.3 millions de Français concernés. Elle touche principalement les adolescents, mais également l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Chez les jeunes de 12 à 24 ans, la prévalence est de 65% en Europe. Aux Etats-Unis, ce nombre atteint les 85% des jeunes âgés de 12 à 24 ans(2). Chez les femmes de plus de 25 ans, l'acné représente 1/3 des motifs de consultation de dermatologie de ville(3).

61 200 000 résultats sont retrouvés par le moteur de recherche Google quand on tape « acné » dans la barre de recherche en mai 2022, témoignant de l'intérêt de la population générale sur le sujet. En effet, l'acné fait l'objet de nombreux articles publiés dans des revues grand public, forums de sites internet, livres d'auteurs indépendants(4) et plus récemment vidéos postées sur les réseaux sociaux(5).

B. Physiopathologie

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilosébacé, causée par quatre mécanismes étroitement intriqués : une hyperkératinisation du follicule pilosébacé, une altération du sébum, une dysbiose du microbiote cutané et une activation du système immunitaire.

1. Hyperkératinisation du follicule pilosébacé

Le microcomédon est la lésion initiale dans l'acné, caractérisé histologiquement par la distension de la paroi du follicule (Figure 1). Lors de sa formation se produit une obstruction de l'orifice du canal infundibulaire gênant l'excrétion normale du sébum. Cette obstruction résulte d'une prolifération excessive des kératinocytes (hyperkératose) et d'une augmentation de l'adhésion des cornéocytes entre eux (dyskératose) au niveau de l'infra-infundibulum (Figure 2).

Les mécanismes initiateurs de ces hyper- et dyskératose font intervenir plusieurs facteurs :
-l'expression des intégrines kératinocytaires, molécules qui assurent la cohésion entre les kératinocytes et qui modulent la prolifération et la différenciation de ces derniers, est modifiée au niveau du canal infundibulaire(6);
-l'augmentation du rapport squalène/acide linoléique dans le canal infundibulaire favoriserait l'apparition de ces troubles de la différenciation kératinocytaire(7);

-l'interleukine(IL)-1 produite par les kératinocytes lors de la réaction inflammatoire a un effet comédogène démontré in vitro(8).

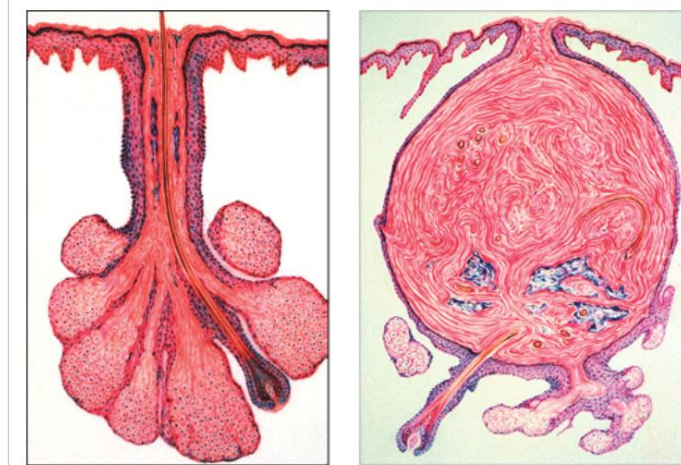


Figure 1 : Coupes histologiques d'un follicule pilosébacé normal (à gauche) et d'un comédon (à droite) (Degitz et al., 2017)

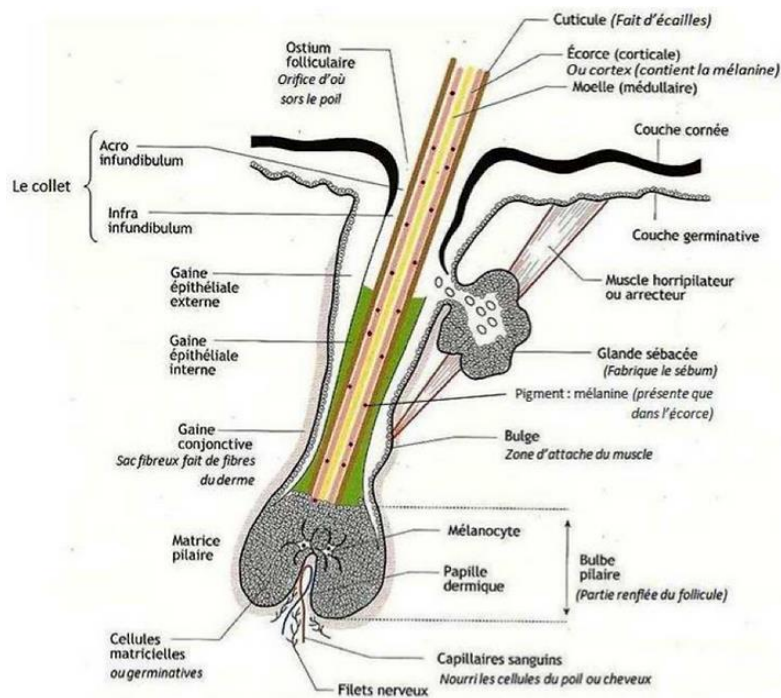


Figure 2 : Coupe schématique longitudinale d'un follicule pilosébacé (issue du site wix.com)

2. Altération qualitative et quantitative du sébum

Le sébum est synthétisé par les sébocytes et est composé d'un mélange de squalènes, de triglycérides, d'acide gras et d'esters de cires(9). Dans l'acné, on observe à la fois une hyperséborrhée mais également une altération qualitative du sébum responsable d'une obstruction des follicules.

- L'excès de sébum est corrélé à une augmentation du taux d'androgènes et d'insulin-like growth factor-1 (IGF1)(10). Ce dernier entraîne une activation de mTORC1 (mammalian target of rapamycin-1) en diminuant le taux de la protéine FoxO1(11). Dans l'acné, mTORC1 est responsable de l'hyperprolifération des glandes sébacées, de la lipogenèse et de l'hyperplasie des kératinocytes(12). L'expression de sterol response element-binding protein-1 (SREBP1) est également augmentée sous l'effet de l'IGF1, responsable d'une sécrétion anormale du sébum par les sébocytes(13).
- Le sébum des sujets acnéiques a une concentration 2.2 fois plus élevée en squalène, substance connue pour être comédogène et irritante, comparativement au sébum issu de patients non-acnéiques. Parallèlement, sa concentration en acide linoléique est diminuée ce qui favorise les troubles de la kératinisation du follicule pilosébacé(7,14).

En plus d'une sensibilité accrue aux androgènes via le récepteur dihydrotestostérone (DHT-R), diverses substances activent également des récepteurs spécifiques exprimés au niveau des glandes sébacées, stimulant la production de sébum : l'histamine active les récepteurs à l'histamine, le stress active le récepteur neuromodulateur ainsi que le récepteur à l'hormone corticotrophine (CRH) et entraîne le relargage de la substance P (Figure 3). Par ailleurs, de nouveaux récepteurs ont été identifiés à la surface des follicules pileux et sont activés par des substrats alimentaires: les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α , β and γ) sont stimulés par les acides gras libres et le cholestérol, le récepteur à l'IGF1 par le sucre et le récepteur à la leptine par les lipides. La leptine est responsable de la formation de gouttes lipidiques au sein des sébocytes et du déclenchement de la sécrétion d'enzymes et de cytokine pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8)(15).

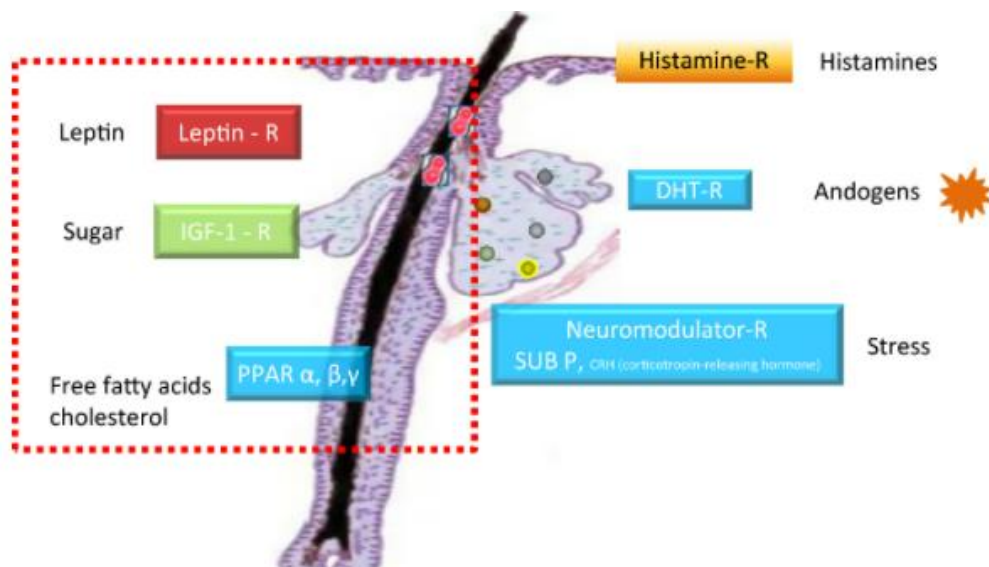


Figure 3 : Les différents récepteurs et leurs ligands à la surface d'un follicule pilosébacé (Dréno, 2017)

3. Dysbiose du microbiote cutané

Il existe une multitude d'organismes vivants (bactéries, champignons, virus et parasites) à la surface de la peau et ses annexes, qui forment le microbiote cutané (ancienne flore cutanée). Certains résidents de la flore commensale sont associés à des dermatoses inflammatoires telles que *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) dans l'acné, *Malassezia furfur* dans la dermatite séborrhéique ou Demodex dans la rosacée, tandis qu'au sein de la flore transitoire, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ou *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) sont connus comme pathogènes.

Initialement, l'acné était considérée comme la conséquence d'une prolifération excessive d'un seul pathogène, *C. acnes*, bactérie anaérobie bacille à Gram-positif. En effet, le follicule pilosébacé, environnement anaérobie et riche en lipides, est particulièrement adapté à la croissance de *C. acnes*. Mais des études plus récentes ont permis de préciser le rôle de cette bactérie et de mettre en évidence que les lésions d'acné étaient davantage dues à un déséquilibre au sein du microbiote cutané (déséquilibre appelé dysbiose)(16,17). Renforçant ce constat, il a été montré que le nombre de *C. acnes* contenus dans les follicules n'était pas corrélé à la sévérité de l'acné(18).

C. acnes a été classé selon six phylotypes différents(19). Dagnelie et al. a montré que chez les patients acnéiques, il existait une perte de diversité entre les différents phylotypes avec une prédominance du phylotype Ia1 présentant un profil de virulence accru dans l'acné(20). Parmi les gènes de virulence exprimés par *C. acnes*, on retrouve la lipase, enzyme codée par le gène GehA(21), qui hydrolyse les triglycérides contenus dans le sébum en acides gras libres (acide arachidonique ou acide linoléique). Les enzymes cyclooxygénase (COX) et lipoxygénase (LOX) vont transformer ces acides gras libres en prostaglandines et leucotriènes, chimiotactiques attirant les polynucléaires neutrophiles et activateurs de la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8(22). D'autres métabolites bactériens pro-inflammatoires ont été identifiés tels que des protéases et hyaluronidases qui entraînent une rupture de la paroi folliculaire et une dégradation de la matrice avec des détachements kératinocytaires contribuant à la libération de médiateurs inflammatoires et donc responsables de dommages des tissus avoisinants(23).

Enfin, les bactéries commensales interagissent entre elles pour maintenir le microbiote stable: *C. acnes* inhibe la prolifération de *S. aureus* et *S. pyogenes* en maintenant un PH acide du follicule pilosébacé par hydrolyse des triglycérides du sébum et par sécrétion de l'acide propionique(24). Tandis que *S. epidermitis* inhibe la prolifération excessive de *C. acnes* et réduit la réponse inflammatoire en sécrétant de l'acide succinique qui réduit la sécrétion d'IL-6 et TNF- α produits par les cellules de la peau en réponse à la présence de *C. acnes*(25). Ainsi, toute dysbiose dérégule ces rétrocontrôles et active alors l'immunité innée.

4. Immunité innée

Le contact des cellules de la peau avec *C. acnes* entraîne une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-8(26), IL-1 β (27), IL-1 α , TNF- α , GM-CSF(28), IL-12(29), IL-18(30) mais également des cytokines anti-inflammatoires, telles que IL-10(31) et TGF- β (32) afin de limiter l'emballement inflammatoire. En effet, *C. acnes* stimule la sécrétion de ces cytokines via des récepteurs appelés PRR (pattern-recognition receptor) dont font partis les toll-like récepteurs (TLR). Les TLR sont des récepteurs transmembranaires exprimés à la surface des cellules immunitaires (monocytes, macrophages, lymphocytes)(29) mais également des kératinocytes et sébocytes(33,34). Les TLR reconnaissent des motifs moléculaires associés à des pathogènes (pathogen-associated molecular patterns : PAMP) tels que les lipopolysaccharides (LPS), des peptidoglycanes (PGN) ou acide lipotéichoïque (LTA), présents au niveau des membranes bactériennes. Le TLR-2 reconnaît les LTA, les PGN, le lipoarabinomannanes (LAM) et parfois les LPS. Il reconnaît donc en particulier les bactéries à Gram-positif (telle que *C. acnes*). Le TLR-4 est associé à CD14 et se lie principalement aux LPS de bactéries à Gram-négatif, mais il pourrait également reconnaître les bactéries à Gram-positif via les LTA(35).

Ces TLR permettent l'activation de facteurs de transcription tels que NF- κ B (nuclear factor-kappa B) et AP-1(via la voie des MAPK - mitogen-activated protein kinase) qui entraînent la synthèse des cytokines et des métalloprotéases matricielles (MMP):

- L'activation de NF- κ B permet la synthèse de TNF- α et d'IL-8 mais également la sécrétion de la protéine NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing-3) qui s'assemble avec la protéine soluble ASC et la pro-caspase-1, formant l'inflammasome. Cet inflammasome permet l'activation de la pro-caspase-1 en caspase-1 qui clive les pro-IL-1 β et pro-IL-18 en formes actives IL-1 β et IL-18 relarguées dans l'espace extracellulaire(36).
- Les MMP sont un groupe d'endopeptidases (gélatinases, collagénases, stromélysines, matrilysines) impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire. Les MMP -1, -9 et -13, régulées principalement par AP-1, sont plus élevées dans les lésions d'acné inflammatoire et ont montré une activité importante sur la dégradation du collagène de la matrice intervenant dans la formation des cicatrices d'acné(37).

Enfin, la stimulation des kératinocytes et sébocytes par *C. acnes* entraîne des mécanismes de défense via la sécrétion de peptides antimicrobiens (PAM), à savoir la human- β -defensine-2 (hBD2)(38) et la LL-37 une cathélicidine, qui participent à la destruction des membranes bactériennes(39).

5. Immunité acquise

Sous l'influence de l'IL-12 (et IL-18), les lymphocytes T naïfs se différencient en cellules Th1. En effet, l'IL-12 est l'une des principales cytokines pro-inflammatoires produite par les monocytes en réponse aux bactéries à Gram-positif et elle joue rôle central dans l'activation des lymphocytes Th1(29). Les lymphocytes Th1 sécrètent l'interféron- γ (IFN- γ)(40). L'IFN- γ est une cytokine induisant une réaction immunitaire contre les bactéries et les agents infectieux exogènes. *C. acnes* stimule également l'expression de gènes de Th17 codant pour l'IL-17. L'IL-17 est retrouvée dans les lésions d'acné contrairement à la peau saine. L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui agit en synergie avec les IL-1 et TNF entraînant la destruction de la matrice cellulaire du pathogène(41). *C. acnes* apparaît donc comme un puissant inducteur des lymphocytes Th1 et Th17 mais pas des Th2.

C. Aspect clinique

Dans l'acné, on observe deux types de lésions :

- rétentionnelles (comédons ouverts et fermés) (Figure 4);
- inflammatoires divisées en lésions :
 - *superficielles (papules et pustules) (Figure 5) et
 - *profondes (nodules) (Figure 6).

L'acné typique débute généralement lors de l'adolescence et peut persister pendant plusieurs années(42). Mais l'acné peut aussi débiter à l'âge adulte : Goulden et al. ont retrouvé chez 18.4% de femmes adultes une acné ayant débuté après 25 ans, principalement en lien avec un désordre hormonal(43).



Figure 4 : Lésions d'acné rétentionnelle (Photo issue du site soinacne.com)



Figure 5: Lésions d'acné inflammatoire superficielles du visage (Photo issue du site dermato-info.fr)



Figure 6: Lésions d'acné nodulaire du menton (Photo issue du site DermNetNZ.org)

L'échelle GEA (Global Evaluation Acné), déterminée par un groupe d'experts français, permet de classer de manière consensuelle la sévérité de l'acné en 5 grades (44) (Tableau 1) :

Tableau 1 : Echelle GEA (Tableau issu du site reco.sfdermato.org)

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

L'inflammation cutanée dans l'acné résultant en une anomalie de réparation du tissu cutané(45), il peut persister un érythème résiduel ou une hyperpigmentation notamment sur peaux mates. Il peut aussi persister des séquelles dues à une anomalie entre formation et dégradation du collagène qui entraîne alors soit des cicatrices hypertrophiques (Figure 7), soit des cicatrices atrophiques(46).



Figure 7: Cicatrices d'acné hypertrophiques (Photo issue du site dermato-info.fr)

Les cicatrices atrophiques ont été classées en 3 catégories(47) (Figure 8) :

- cicatrice en V ou en pic à glace : de petit diamètre (<2mm), profonde, qui s'étend verticalement vers le derme profond et l'hypoderme avec un évasement cicatriciel en cône à sommet inversé des ostiums;
- cicatrice en U (boxcar) : à fond plat, avec des bords verticaux bien marqués, pouvant être superficielle ou profonde;
- cicatrice en W (rolling scar) : large et cupuliforme avec aspect d'ondulation de la peau, liée à une perte localisée d'hypoderme.



Figure 8 : Les 3 types de cicatrices atrophiques : A) en V ; B) en U ; C) en W (Connolly, 2017)

Plusieurs études ont démontré une association entre acné et retentissement sur la vie sociale, avec des répercussions émotionnelles, des troubles psychiatriques à type de syndrome anxiodépressif majorés chez les personnes acnéiques(48,49) mais également des idées suicidaires prépondérantes(50). Ainsi le retentissement psychologique s'avère être un aspect important de la maladie dont l'évaluation systématique peut conduire à débiter un traitement médical même devant une acné peu sévère.

D. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de l'acné sont :

- les folliculites bactériennes : éruption d'apparition rapide qui s'étend avec le grattage et le rasage;
- les folliculites médicamenteuses : lésions monomorphes, constituées de papulo-pustules, sans comédon, avec un début brutal et une régression à l'arrêt du médicament responsable. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les androgènes (sportifs, culturistes), les progestatifs de synthèse et les contraceptifs œstroprogestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} génération, les corticoïdes, les antiépileptiques, les antituberculeux, la vitamine B12, les halogènes, les sels de lithium, les médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine) et les inhibiteurs de l'epidermal growth factor;
- la rosacée : flush, télangiectasies, papulo-pustules sans comédon;
- la dermite péri-orale : papules et pustules localisées au niveau du sillon naso-labial et menton, aggravée par l'application de dermocorticoïdes;
- les syphilides acnéiformes;
- l'hidradénite suppurée : forme plus nodulaire, lésions plus douloureuses accompagnées de cicatrices hypertrophiques.

II. Traitements médicaux

Les traitements médicaux actuellement disponibles en France se basent sur des traitements topiques et systémiques, prescrits selon le grade GEA à partir d'un algorithme validé par la Société Française de Dermatologie (Figure 9).

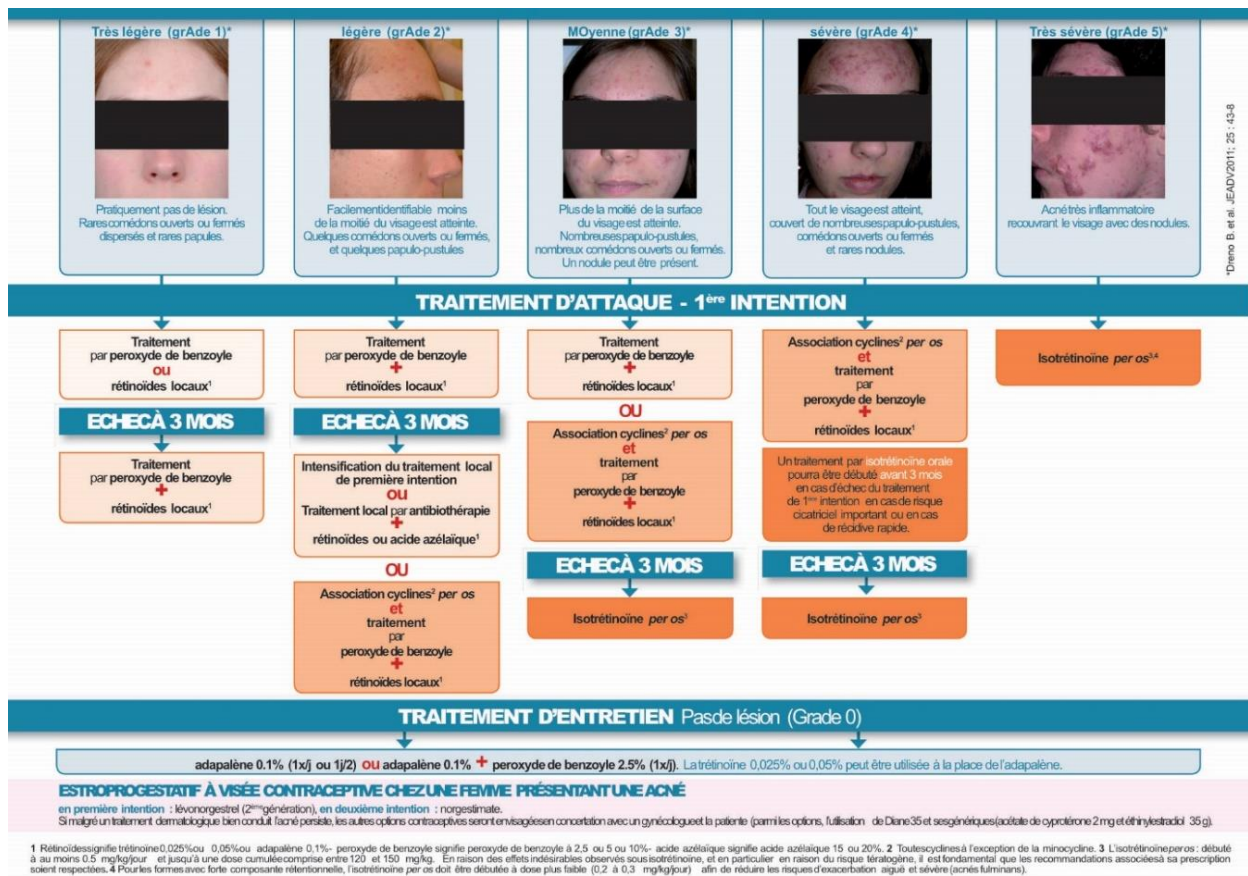


Figure 9 : Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'acné selon le grade GEA validé par la Société Française de Dermatologie

A. Traitements topiques

Quand l'acné est considérée comme minimale à modérée, l'acné peut être traitée uniquement par des traitements topiques, à savoir :

- Les **rétinoïdes**. Ce sont des dérivés de la vitamine A avec des propriétés kératolytiques et anti-comédogènes, qui en font un traitement de choix contre les lésions rétentionnelles. Ils possèdent également des propriétés anti-inflammatoires qui les rendent intéressants contre les lésions inflammatoires(51). Enfin, ils permettent de réduire l'hyperpigmentation cicatricielle et sont pro-collagéniques permettant une restructuration du derme en cas de cicatrices atrophiques.
- Le **peroxyde de benzoyle**. Il présente des propriétés anti-bactériennes via le relargage de radicaux libres, sans favoriser l'émergence de résistances. Il a également des propriétés comédolytiques mais qui s'avèrent être moins efficaces que les rétinoïdes(52).

Un traitement par combinaison des deux traitements potentialise leurs actions(53).

Les **antibiotiques locaux** (érythromycine et clindamycine topiques) ne sont plus recommandés car ils présentent une moindre efficacité, une émergence d'une antibiorésistance(54) et un risque de dysréguler davantage le microbiote cutané(55).

Ces traitements locaux sont efficaces sur l'acné minime à modérée mais apparaissent davantage pertinents lorsqu'ils sont accompagnés de bons soins hygiéno-cosmétiques et notamment d'un bon nettoyage avant l'application des traitements et d'une hydratation quotidienne de la peau(56).

Les effets secondaires des traitements locaux sont principalement : une irritation importante de la peau associée à une sécheresse et une décoloration des vêtements pour le peroxyde de benzoyle. C'est pourquoi, il est recommandé d'appliquer ces médicaments le soir et d'y associer une crème hydratante le matin. Par ailleurs, il est recommandé d'utiliser des petites quantités de produits à l'initiation du traitement pour en favoriser la tolérance.

B. Traitements systémiques

Quand l'acné n'est pas suffisamment contrôlée par les traitements topiques, ces derniers peuvent être associés à des traitements systémiques.

- Le **zinc**, par son effet anti-inflammatoire, a l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires et d'être utilisable pendant l'été. Afin de favoriser son absorption, il ne doit pas être pris en même temps que le pain complet, soja et maïs. Il est indiqué dans l'acné minime à modérée.
- Les **antibiotiques oraux (cyclines)** agissent dans l'acné essentiellement par leur effet anti-inflammatoire et ne sont pas conseillés en monothérapie mais associés à un traitement topique(57) en cure courte (3 mois) devant l'apparition de résistance bactériologique. Cette résistance s'explique par la formation d'un biofilm qui majore la virulence bactérienne, l'apparition de mutations génétiques au sein de l'ARN ribosomal, une altération des pompes d'extrusion et une inactivation enzymatique(58,59).
- Les **pilules contraceptives** comprenant à la fois des œstrogènes et de la progestérone peuvent être une alternative contre l'acné de la femme car les œstrogènes réduisent l'activité des glandes sébacées et diminuent la sécrétion d'androgènes d'origine ovarienne et surrénale. Au contraire, les pilules ayant uniquement une action progestative seule aggrave l'acné et ne doivent pas être utilisées si une femme n'a pas de contre-indication aux pilules contenant des œstrogènes. La progestérone a un effet anti-androgène en se liant à la fois aux récepteurs de la progestérone mais aussi aux récepteurs des androgènes. Les pilules oestroprogestatives de 3^{ème} génération (Cerazette® ou Triafemi®) et de 4^{ème} génération

(Jasminelle® ou Yaz®) se lie de manière plus sélective aux récepteurs que les pilules de 2^{ème} génération mais au prix d'une majoration du risque thromboembolique.

- L'**isotrétinoïne** (rétinoïde oral) est le seul traitement actuel permettant à certains patients d'obtenir une guérison totale de leur acné via une action directe sur l'inflammation mais également sur la sécrétion de sébum et sur l'hyperkératinisation. L'isotrétinoïne est indiquée pour une acné de grade GEA 2, 3 ou 4 après échec d'un traitement d'au moins trois mois d'un traitement associant une cycline par voie orale à un traitement local. Cependant il est indiqué en première intention dans le cas d'une acné de grade GEA 5 devant un risque cicatriciel majeur. Les effets secondaires sont plus fréquents et peuvent être invalidants, notamment une sécheresse des muqueuses importante (xérostomie, chéilite douloureuse, rhinite sèche, xérophtalmie contre-indiquant le port de lentilles de contact). Des cas de changements d'humeur (irritabilité, tristesse de l'humeur) ont également été rapportés. Cependant, une méta-analyse a révélé l'absence de majoration du risque de développer un syndrome anxiodépressif chez les patients sous isotrétinoïne et retrouvait au contraire une diminution des symptômes dépressifs après traitement(60). Sur le plan biologique, l'isotrétinoïne peut également entraîner des dyslipidémies et des perturbations du bilan hépatique nécessitant des suivis biologiques réguliers. Enfin, le mode de prescription est davantage contraignant chez les femmes en âge de procréer car un test de grossesse mensuel est obligatoire pour la délivrance du médicament devant un risque accru de tératogénicité. Ainsi, une contraception doit être débutée un mois avant le début du traitement jusqu'à un mois après son arrêt, avec un dernier test de grossesse 5 semaines après arrêt de l'isotrétinoïne. La prescription doit être débutée à la dose de 0,5mg/kg et poursuivie jusqu'à une dose cumulée optimale de 120 à 150mg/kg par cure. En cas de mauvaise tolérance, la dose peut être réduite à 0.3 mg/kg.

Les cyclines et l'isotrétinoïne ne doivent pas être prescrits en même temps devant le risque majoré d'hypertension intracrânienne.

- La **spironolactone** est un antagoniste du récepteur aux androgènes. Ainsi, l'utilisation de ce traitement permettrait de réduire la sécrétion du sébum ainsi que la prolifération kératinocytaire du follicule pilosébacé(61). Ce traitement est recommandé mais hors AMM par la Société Française d'endocrinologie depuis 2010 en cas d'effet secondaire ou de contre-indication de l'acétate du cyprotérone dans l'hirsutisme modéré à sévère (grade C) chez la femme non ménopausée(62). Cependant devant l'absence de données suffisamment disponibles, ce traitement ne dispose pas encore d'AMM dans l'acné.

Tableau 2 : Résumé de l'action des traitements médicamenteux sur les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'acné (Farrah et Tan, 2016)

	Sebum production	Altered keratinization	<i>P. acnes</i> proliferation	Inflammation
Benzoyl peroxide		++	++++	
Topical retinoids		+++		++
Topical antibiotics			++	+
Oral antibiotics		+	+++	++
Oral isotretinoin	++++	+++	+	+++
Hormonal therapies	+++	+		

++++ Very strong effect, +++ strong effect, ++ moderate effect, + weak effect

III. Exposome et Acné

L'exposome est défini comme l'ensemble des facteurs internes et externes survenant au cours d'une vie, impliqués dans l'homéostasie cutanée et donc, pouvant contribuer au développement de pathologies cutanées.

A. Facteurs internes

1. Prédisposition génétique

L'existence d'un antécédent familial d'acné est le principal facteur de risque de développer une acné(63). En effet, avoir au moins un de ses parents ayant eu de l'acné multiplie par 7.9 fois le risque de développer de l'acné par rapport au fait d'avoir des parents qui n'ont pas eu d'acné et ce risque est majoré à 31 fois si les 2 parents ont eu de l'acné(64). Dréno et al. ont également identifié la prédisposition génétique comme facteur prédictif de sévérité de l'acné(65). Par ailleurs, l'hérédité serait responsable de lésions plus précoces avec des lésions rétentionnelles plus nombreuses et plus difficiles à traiter(66).

2. Facteurs hormonaux

Un hyperandrogénisme ou une insulino-résistance ont été retrouvés associés à l'hyperkératinisation des follicules pilosébacés et à l'excès de sébum altéré du fait d'une sensibilité accrue aux androgènes et à l'IGF1(10,67). L'IGF1 est connu pour entraîner une prolifération des kératinocytes et des sébocytes et une production accrue de sébum, par le biais de SREBP1(13) ou via mTOR(68) qui est responsable de la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose, ce qui induit une majoration du stress oxydatif et donc génère de l'inflammation.

On note l'absence d'acné chez des patients atteints du syndrome Laron, caractérisé par une insensibilité à l'hormone de croissance (GH)(69). L'injection d'IGF1 chez ces patients était responsable de l'apparition d'une acné, associée à une augmentation du taux sérique de testostérone et de delta 4-androstenedione. L'arrêt des injections entraînait une disparition de l'acné. A l'inverse, le syndrome des ovaires polykystiques, caractérisé par une résistance périphérique à l'insuline et un hyperinsulinisme, est très fréquemment associé à la présence d'une acné(70).

B. Facteurs externes

Dréno et al. ont analysés le rôle potentiel des facteurs environnementaux de l'exposome intervenant dans la survenue et la sévérité de l'acné et les ont classés en six catégories(71) :

1. Le stress

Le stress apparait comme un facteur déclencheur de lésions acnéiques, souvent évoqué par les patients(72). L'effet du stress proviendrait de la sécrétion de deux neuropeptides, la CRH et de la substance P. En effet, la CRH est sécrétée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse au stress. Elle se fixe sur des récepteurs présents sur les sébocytes pour induire la lipogenèse(73). La substance P est également produite en période de stress et provoque une induction de la prolifération, de la différenciation ainsi que de la lipogenèse des sébocytes(74). De plus, elle entraîne une augmentation de l'expression d'IL-1, IL-6, TNF α et PPAR γ , participant à la réaction inflammatoire(75).

2. Les cosmétiques

Le terme «d'acné cosmétique» est utilisé pour désigner des acnés qui seraient induites ou aggravées par l'utilisation de cosmétiques gras et occlusifs(76). Les auteurs qui ont inventé ce terme ont recensé les ingrédients utilisés dans les cosmétiques entraînant une éruption acnéiforme sur des oreilles de lapins(76). Ils ont identifié des produits comme la lanoline, la vaseline, certaines huiles végétales et des produits chimiques purs, tels que le stéarate de butyle ou l'alcool laurique comme comédogènes. C'est pourquoi les laboratoires de dermo-cosmétiques développent de plus en plus de produits labellisés «soin des peaux à tendance acnéique» qui font l'objet d'une autorisation préalable (visa PP = Publicité Produit) délivrée par une commission de l'ANSM. Néanmoins, l'application courante de produits cosmétiques peut affecter le microbiote cutané. En effet, Staudinger et al. ont montré que des variations significatives du microbiote pouvaient être observées entre les fronts de patients utilisateurs ou non utilisateurs de cosmétiques(77).

3. Le tabac

Les études s'intéressant à l'impact du tabac dans l'acné sont contradictoires. D'un côté, Schäfer et al. ont retrouvé une corrélation positive entre la prévalence de l'acné, sa gravité, et le nombre de cigarettes fumées(78). Yang et al. ont également trouvé un taux de peroxyde de lipides plus important dans les comédons des patients fumeurs par rapport aux patients non-fumeurs, ainsi qu'une augmentation des taux d'IL-1 α au niveau des comédons(79). De l'autre côté, Firooz et al. (80) ainsi que Ghodsi et al. (63) ne retrouvaient pas d'association significative entre intoxication tabagique et acné.

4. Les traitements médicaux (cf. chapitre II)

5. Les rayons UV

C. acnes produit une porphyrine, la coproporphyrine III, qui est capable d'absorber l'énergie de la lumière. Cette porphyrine induit l'expression d'IL-8 par les kératinocytes et entraîne une affluence de cellules inflammatoires par chimiotactisme(27). De plus la coproporphyrine III est un facteur catalytique hautement efficace dans le processus d'oxydation du squalène responsable d'une réponse inflammatoire et d'une production d'IL-6(81).

Les rayonnements UV sont considérés comme un traitement bactéricide de par leurs effets directs sur les bactéries comme chez *C. acnes* où ils entraînent une réduction de la production de porphyrines. De plus, l'exposition aux UV génère par réaction avec les porphyrines des radicaux libres qui provoquent la destruction bactérienne en oxydant les lipides de la paroi cellulaire(82). Ces effets des rayons UV peuvent correspondre à l'amélioration décrite par les patients de leurs lésions d'acné lors de la période estivale et du phénomène de rebond à l'automne.

6. L'alimentation (cf. chapitre IV)

IV. Alimentation

Le rôle de l'alimentation dans l'acné est le facteur le plus débattu avec des études controversées. Plus d'une cinquantaine d'études(83) (interventionnelles et observationnelles) se sont intéressées au rôle de l'alimentation dans l'acné, dont une étude française publiée dans le JAMA Dermatology en 2020 qui présente une cohorte de plus de 20 000 patients(84). Ces études ont mis en évidence deux catégories d'aliments qui sembleraient avoir un impact sur la survenue de l'acné, à savoir les sucres rapides et le lait. Mais ces études présentaient plusieurs limites : les essais randomisés étaient de faible puissance ou ne pouvaient évaluer l'exposition à plusieurs

aliments à la fois, tandis que les études observationnelles étaient basées sur des questionnaires sur les habitudes alimentaires et comportaient des biais de mémoire et de confusion. D'autres aliments ont été étudiés tels que les aliments riches en lipides(85,86) mais n'ont pas été retrouvés comme significativement associés à la survenue d'acné.

A. Les sucres rapides

Deux études cas-témoins(87,88) ne retrouvaient pas de différence significative entre la consommation d'aliments à haut indice glycémique des patients ayant une acné et celle de témoins contre neuf études cas témoins(89–96) qui retrouvaient des consommations plus importantes de sucres chez les personnes ayant de l'acné. Neuf études transversales (63,86,97–103) retrouvaient une corrélation négative entre consommation de sucres rapides et sévérité de l'acné. Une étude interventionnelle(104) ne retrouvait pas d'association entre consommation de sucres rapides et sévérité de l'acné, tandis que deux essais randomisés étaient en faveur d'un régime pauvre en sucres rapides(105,106).

L'explication physiopathologique repose sur le fait qu'un régime riche en sucres rapides induit un hyperinsulinisme qui déclenche la sécrétion d'androgènes(107) et donc favorise le développement d'une acné modérée ou sévère(104). L'étude coréenne de Kwon et al.(105) basée sur l'adoption d'un régime pauvre en sucres retrouvait après 10 semaines une amélioration des lésions à la fois clinique avec une diminution du grade de sévérité de l'acné et à la fois histologique avec une diminution de la taille des glandes sébacées et une diminution de l'expression d'IL-8 et du SREBP1. De plus, Çerman et al. ont mis en évidence une corrélation négative entre la concentration d'adiponectine et un régime riche en sucres rapides(92). Or, l'adiponectine est une hormone produite par les adipocytes qui a un effet anti-inflammatoire en inhibant les cytokines pro-inflammatoires et en diminuant l'expression des TLR.

B. Le lait

Les études sur les produits laitiers sont moins nombreuses et plus contradictoires avec d'un côté, les études qui retrouvent une association entre consommation de produits laitiers et sévérité de l'acné(108–110) et de l'autre, les études ne retrouvant pas d'association(90,111).

La consommation de lait entraînerait également une augmentation de production d'IGF1 par le foie, ainsi qu'une augmentation du taux sérique d'insuline(109). Ainsi, par le biais des hormones, le lait aurait le même effet que les sucres rapides sur l'acné(110). Cependant, son rôle dans l'acné reste plus incertain car certains auteurs supposent que l'impact des produits laitiers sur

l'acné proviendrait surtout de son index insulémique élevé(112), qui représente l'élévation du taux d'insuline dans le sang pendant 2h après ingestion de l'aliment, et cela, indépendamment des lipides contenus dans le lait(113).

C. Le régime méditerranéen (RM)

Par le passé, les civilisations grecque et égyptienne s'intéressaient déjà au rôle de l'alimentation dans la guérison de l'acné et mettaient en avant les aliments qui potentiellement amélioreraient l'acné : « fruit, blé complet, légumes verts, viande blanche et beaucoup d'eau »(114).

Le RM a été initialement et largement étudié pour son impact bénéfique sur les maladies cardiovasculaires(115). Ce régime prône en effet une consommation de fruits, légumes, céréales complètes, noix et huile d'olive. Il inclut également une consommation modérée de vin, de poisson, de viande blanche et une consommation réduite en viande rouge et en sucres rapides. Il s'oppose ainsi au régime occidental riche en sucres rapides et acides gras polyinsaturés(116). Les aliments qui composent le RM sont riches en polyphénols qui présentent des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires(117). **Ainsi, nous nous sommes posés la question de l'action anti-inflammatoire du RM dans une pathologie dermatologique inflammatoire fréquente qu'est l'acné.**

V. Article



Original Research

OPEN

Lifestyle habits and impact of the Mediterranean diet on facial acne severity in French women: a case-control study

Laurie Ah-Thiane^a, Jean Michel Nguyen^b, Amir Khammari^c, Brigitte Dréno^{a,c,*}

ABSTRACT

Acne is a common benign inflammatory disease, but it has a significant psychosocial impact. The role of the diet in the development of acne is controversial. Some daily foods such as milk and fast-release sugars tend to promote acne. The Mediterranean Diet (MD) is based on virgin olive oil and nuts that are rich in polyphenols with anti-inflammatory properties. The aim of this study was to assess an association between the adherence to the MD and the severity of facial acne in French women. A case-control observational study was conducted in Nantes Hospital (France). Based on a validated PREención con Dieta MEDiterránea questionnaire, the adherence to the MD was assessed. The Global Evaluation Acne severity score was assessed by a trained dermatologist. Forty women with mild-to-severe acne and 40 control subjects were included. A global linear model identified a significant negative correlation between the severity of acne and the adherence to the MD in acne patients (regression coefficient = -0.17 ; $P = 0.017$). This was the first study conducted in France to investigate the relationship between the adherence to the MD and the severity of facial acne in women. This study confirmed the importance of using a holistic approach for acne management. Further studies are needed to confirm our findings.

Keywords: acne, GEA score, Mediterranean diet, PREDIMED

What is known about this subject with regards to women and their families?

- Facial acne could lead to social eviction since the visual appearance has a major impact on social life.
- Women are more likely to take care of their skin through the use of cosmetics or specific diets.
- Some daily foods such as milk and fast-release sugars could contribute to the development of acne lesions.

What is new from this article as messages for women and their families?

- Adoption of a Mediterranean diet could be beneficial to women with moderate-to-severe acne.
- Contrary to preconceived ideas and based on our results, acne patients should be advised to reduce their wine consumption.
- A good adherence to a Mediterranean diet in women could also reflect a good adherence to medical treatment, resulting in better acne management.
- A higher socioeconomic status tended to be associated with less severe acne, suggesting that this could be a possible confounding factor affecting our results.

Introduction

Acne is a very common and invalidating inflammatory disease of the pilosebaceous follicle. The inflammatory process underlying acne pathogenesis involves the innate immunity, in particular pattern recognition receptors such as the toll-like receptors (TLR), antimicrobial peptides, inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , and metalloproteases(118). Numerous local and systemic acne treatments are available and may be prescribed by physicians. However, the new generations of patients, especially women, are willing to be involved in their own medical care. Acne is a popular topic, taken up by the media, press reviews and also by independent writers. In bookshops, many authors encourage acne subjects to take care of their skin through the use of cosmetics, personal care products and also specific diets(4). Thus, for dermatologists, the management of acne is not only to prescribe drugs but also to identify factors modulating acne lesions, and therefore to promote a holistic approach for acne. The role of daily foods in acne development is controversial. Only one study assessing acne and diets has been conducted in France: as part of this individual survey, the CSA (Conseil Supérieur de l'Audiovisuel Santé) has developed a food questionnaire to be completed by the French population and an association between chocolate and sugar consumption and acne development has been highlighted(97). However, there was a methodological bias because acne severity was self-assessed by the patients and only affected patients who participated in the survey.

Besides, in France, the adherence to the Mediterranean Diet (MD) has been studied more generally using a validated 14-item questionnaire from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) study(119). This questionnaire was initially used in patients with cardiovascular disorders and the MD has been shown to reduce the incidence of these diseases through its anti-inflammatory properties(115). This particular diet promotes the consumption of fruits, vegetables, whole grains, nuts and virgin olive oil (VOO)(120). The MD also includes a moderate consumption of wine, fish, white meat, and a restricted consumption of red meat and sugary products.

To date, no study has investigated the effects of the MD in French women with facial acne. The aim of this study was to determine whether there is a relationship between facial acne severity and the adherence to the MD in France.

Materials and methods

A case-control observational study was conducted in the dermatology department of Nantes Hospital. The study was not supported by the pharmaceutical industry. All patients provided a signed informed consent and the study was approved by our local ethics committee (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)).

Forty female patients with different severity of acne were consecutively included from a pool of patients referred for the first time to our dermatology department between July 1 and December 31, 2020. Exclusion criteria were patients with only truncal acne and without facial lesions because the GEA (Global Evaluation Acne) scale(121) only rates facial acne, patients under guardianship or curatorship, patients with corticosteroid-induced acne and patients previously treated with isotretinoin. Forty age- and body mass index (BMI)-matched healthy subjects from the same geographic area (near Nantes, France) were selected as controls among patients referred to our dermatology outpatient department for another reason (except for hidradenitis suppurativa (HS) since a recent paper has shown a continuum between HS and conglobata facial acne(122)). Data collected included the age, weight, height, BMI, consumption of fast-release sugars and dairy products, snacking habits, family history of acne, smoking status, alcohol consumption except wine (because wine consumption is traditionally advised in the MD(123)), the use of cosmetics and a previous use (≥ 1 month prior to the study visit) of local and systemic treatments. The socioeconomic status of all patients was also determined using the modified Kuppaswamy scale(124). In patients who initiated anti-acne treatment ≥ 1 month prior to the study visit, the adherence to medical treatment was assessed using the ECOB questionnaire developed by Pawin et al. that has an 89% specificity for detecting a poor adherence(125).

A validated 14-item PREDIMED(119) questionnaire was used to assess the adherence to the MD in all patients and subjects during the consultation. For each item, a score of 1 or 0 was assigned. A total PREDIMED score ranging between 0 and 5 corresponded to a low adherence; between 6 and 9 to an intermediate adherence; and ≥ 10 to a high adherence. For each patient with acne, acne severity was evaluated by a dermatologist who was blinded to the study design to prevent rating biases. The GEA scale was used to measure the clinical severity of acne(121).

Statistical analysis

Results are presented as a mean \pm standard deviation. Data distribution was assessed using a bivariate analysis to compare the acne group and the control group. Differences in several parameters in acne patients were analyzed using a Spearman correlation and Wilcoxon rank tests. A General Linear Model (GLM) was used to take into account other potential confounding factors. An α level less than 0.05 was considered significant. Data were recorded using Excel Microsoft (Version 2010) and analyzed using R Software (Version 3.8).

Results

A total of 80 women were included, 40 acne patients and 40 control subjects. In acne patients, the mean GEA score was 2.85 ± 0.7 , the mean PREDIMED score was 5.7 ± 1.8 , the mean age was 19.75 ± 4.3 years and the mean BMI was 21.8 ± 3.1 kg/m².

The comparison between acne patients and control subjects confirmed a good matching for the age and BMI. A significant difference in family history of acne was found ($p=0.0006$; odds ratio=5.4; 95% confidence interval=[1.92-16.5]).

1- Correlation between the GEA score and the PREDIMED score

In acne patients, a significant negative correlation was found between the severity of acne determined using the GEA score and the adherence to the MD ($p=0.047$, Spearman's rank correlation). This negative correlation was confirmed in an analysis including all acne patients and control subjects (Spearman correlation coefficient $r = -0.47$; $p < 0.001$).

2- Correlations between the lifestyle habits and the PREDIMED score

No significant association was found between the adherence to the MD and the BMI and the studied qualitative factors (consumption of fast-release sugars and dairy products, snacking habits, family history of acne, smoking status, alcohol consumption, use of cosmetics and previous use of local and systemic treatments). Only the age significantly and positively correlated with the adherence to the MD.

In acne patients, the GLM adjusted for other factors showed a significant decrease in GEA score with the decrease in PREDIMED score (multiple regression coefficient = -0.17 ; $p=0.017$).

A subgroup analysis was performed using the results of question 8 from the PREDIMED questionnaire regarding wine consumption, and a significant positive correlation was found between the consumption of more than seven glasses of wine per week and the severity of acne ($p=0.012$).

3- Correlations between the lifestyle habits and the GEA score

No significant association was found between the severity of acne and the BMI and the studied qualitative factors (consumption of fast-release sugars and dairy products, snacking habits, family history of acne, smoking status, alcohol consumption, use of cosmetics and previous use of local and systemic treatments).

4- Correlation between the adherence to the MD and the adherence to medical treatment

A subgroup analysis was performed in the 33 women who received a topical or oral treatment. A correlation was found between a good adherence to the MD and a good adherence to medical treatment, without reaching significance ($p=0.055$).

5- Correlation between the adherence to the MD and the socioeconomic status

In the whole cohort non-significant association was found between the socioeconomic status and the adherence to the MD ($p=0.07$).

6- Factors limiting the adoption of the MD

At the end of the PREDIMED questionnaire, patients were asked what could explain a low adherence to such a diet. Twenty-eight patients (35%) reported not being able to follow this diet due to its cost, 24 patients (30%) reported that the lack of time to buy food and cook could be an obstacle to follow a specific diet, 43 patients (30 minors and 13 adults) did not know what this diet was about. Eleven parents of minor patients reported having difficulties to answer some questions because half of the meals of their child were eaten at school and 24 minor patients (75% of them) reported that their diet was chosen by their parents.

Discussion

In this study, we showed that acne women with a lower adherence to the MD experienced more severe acne. Therefore, adopting a specific diet such as the MD could help to reduce acne severity in acne patients, as previously suggested in an Italian study(89).

In the MD, wine consumption is recommended because of its phenolic composition. However, we interestingly found more severe cases of acne in patients consuming more than seven glasses of wine per week. Therefore, contrary to preconceived ideas and based on our results, acne patients should be advised to reduce their wine consumption. However, we did not collect the exact number of glasses consumed per week, so what we could not precisely assess the dose-effect relationship with wine consumption.

Another additional point highlighted in our study was the importance of the overall adherence to all proposed acne management strategies combining lifestyle changes, dietary rules and medical treatment. We showed an association between a good adherence to the MD and a good adherence to treatment. Patients with a poor adherence to medical treatment tended to be less adherent to the MD. It could be interesting to explore this finding in other studies aiming to assess the overall difficulty in observing and adhering to acne management.

In our study, we identified potential barriers to follow the MD, including the cost, the required time, the unawareness of this diet and the difficulty to monitor such a diet, in particular in younger patients (who eat half of their meals at school or who eat what their parents chose for them). Regarding the cost, the adherence to the MD tended to be higher in our patients with a higher socioeconomic status, although our results were not significant. Thus, the socioeconomic status could be a potential confounding factor for the adherence to the MD. However, the socioeconomic status was difficult to assess and the ECOB questionnaire was based on patient-reported outcomes, but this is an easy method that can be used in routine daily practice.

In addition, the BMI could be one of the factors influencing acne severity. However, we did not find any significant association, in line with Gayen et al. who have studied the association between the metabolic status and obesity and acne severity(126). Our overall small sample size could explain why none of the other studied factors, especially dairy product and fast-release sugar consumption, significantly influenced acne severity. This finding is in contrast with recent studies that have shown a significant association between acne and high glycemic load diets(102). Indeed, high sugar levels have been shown to increase insulin and IGF1 release, leading to androgen secretion, sebum overproduction and keratinocyte proliferation(10,127). The hormones found in milk can also increase IGF1 levels(107). In our study, 46% of participants reported a daily consumption of dairy products equivalent to one glass of milk, which is low compared to other studies. Indeed, in a Norway study, 72% of the population consumed semi-skimmed dairy products(128). Finally, heredity is considered a predictive factor for acne risk and severity(64), as confirmed in our study with a significant difference in family history between our acne patients and our control subjects ($p=0.0006$). We showed that having at least one parent with a history of acne increased by 5.4 the risk of developing acne compared to non-acneic patients. Dréno et al. have shown that a family history of acne was a predictive factor for acne severity(65).

Barrea et al. have performed a similar analysis in Naples(129) but they have focused on HS instead of acne. In their study conducted in 41 patients, they have shown a relationship between the severity of HS and the adherence to the MD, and a poor adherence to the MD correlated with grade 2 or 3 HS(129), regardless of the gender, age and BMI. The main interest of the MD is that it is not focused on a single nutrient but includes a whole alimentary group comprising VOO, fruits, vegetables and red wine, that are rich in mono-unsaturated fatty acids (MUFAs) and polyphenols, known for their antioxidant and anti-inflammatory properties(130).

The main limitations of our study were its small sample size and its monocentric design. Indeed, Nantes is not located in the Mediterranean area which could explain the small number of subjects who strongly adhered to the MD. The vegetarian diet was not taken into account, and this

could have impacted some answers. Also, we did not perform any biological analysis to identify inflammatory markers. Finally, our study was only based on a single consultation, but it could be interesting to analyze the kinetics of inflammatory markers to further assess the anti-inflammatory properties of the MD.

This first study conducted in France based on the effect of the MD in women with facial acne confirmed the importance of using a holistic approach for acne management. In association with a good adherence to treatment, the MD could be suggested as a hygienic and dietary rule in particular in patients with moderate or severe frequently relapsing acne. However, further-studies are needed to confirm our preliminary findings.

VI. Discussion

Le RM met en avant non pas un aliment unique mais tout un groupe alimentaire comprenant huile d'olive vierge, fruits, légumes et vin rouge, riches en polyphénols qui sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Les mécanismes retrouvés dans la littérature qui expliqueraient l'effet bénéfique des polyphénols sont les suivants :

- Lim et al. ont montré qu'*in vitro* la quercétine, composé phénolique de la famille des flavonoïdes, entraînait via la réduction d'expression de TLR2 induite par *C. acnes*, une diminution de la synthèse d'IL-1 β , IL-8 et TNF- α (131). Ils ont également démontré qu'*in vivo* l'injection locale de quercétine permettait une amélioration clinique de l'inflammation dans un modèle animal après injection intradermique de *C. acnes* dans l'oreille de souris.
- Taticchi et al. ont montré que l'effet synergique des différents composants phénoliques issus de l'huile d'olive vierge entraînait une diminution de l'expression de TLR4 et donc de la cascade d'activation du TLR4/NLRP3 dans un modèle cellulaire de cellules gliales traitées par des extraits phénoliques d'huile d'olive vierge(132). Ainsi, l'expression de NF-kB était réduite entraînant une diminution du taux d'inflammasome, et donc d'IL-1 β et IL-18.
- Bayram et al. ont mis en évidence que les polyphénols, notamment l'hydroxytyrosol, activaient la voie de signalisation nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf-2) qui protégeait les cellules du stress oxydatif en permettant la transcription d'enzymes antioxydantes, telle que la nicotinamide adenine dinucleotide phosphate[NAD(P)H]:quinone oxidoreductase (NQO1)(133).

Enfin, Bowe et al. ont décrit un axe « intestin-peau ». En effet, ils ont émis l'hypothèse d'un mécanisme reliant l'homéostasie intestinale à celle de la peau. Ainsi, une dysbiose du microbiote intestinal pouvait altérer le microbiote cutané et participait à générer de l'inflammation. Ils ont également mis en avant que l'usage de probiotiques oraux pouvaient agir sur la peau et notamment réduire la sévérité d'une acné(134). Au sein du microbiote digestif, les lactobacilles sont considérées comme antioxydantes et comme vecteurs nutraceutiques(135). Une étude a montré que la consommation de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* et *Bifidobacterium bifidum* avait une efficacité similaire à la minocycline dans le traitement de l'acné avec une réduction de 67% des lésions après 12 semaines(136). Luisi et al. ont également décrit que le RM, en plus de diminuer le stress oxydatif et l'inflammation, entraînait une majoration du nombre de lactobacilles au niveau intestinal(137), tandis que le régime occidental riche en sucres et acides gras polyinsaturés favorisait une dysbiose du microbiote intestinal(138).

Bibliographie

1. Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V, et al. Objectifs peau : une initiative conjointe des dermatologues et de l'industrie au service des patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2016;143(12, Supplément):S316-7.
2. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. août 1998;39(2 Pt 3):S34-37.
3. Wilmer EN, Gustafson CJ, Ahn CS, Davis SA, Feldman SR, Huang WW. Most common dermatologic conditions encountered by dermatologists and nondermatologists. *Cutis*. déc 2014;94(6):285-92.
4. Latuille A. *Acné Positive*. Auto-édition: 2019.
5. Nguyen M, Youssef R, Kwon A, Chen R, Park JH. Dermatology on TikTok: Analysis of content and creators. *Int J Womens Dermatol*. 12 mai 2021;7(4):488-9.
6. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*. févr 2004;14(1):4-12.
7. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. oct 2004;22(5):367-74.
8. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. oct 2009;18(10):821-32.
9. Kellum RE. Human sebaceous gland lipids. Analysis by thin-layer chromatography. *Arch Dermatol*. févr 1967;95(2):218-20.
10. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. sept 2011;44(13):1035-40.
11. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Res*. 29 juill 2020;9:F1000 Faculty Rev-792.
12. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol*. 1 janv 2012;4(1):20-32.
13. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol*. mai 2008;128(5):1286-93.
14. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):157-61.
15. Töröcsik D, Kovács D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol*. déc 2014;171(6):1326-35.
16. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. mars 2018;16(3):143-55.
17. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. sept 2013;133(9):2152-60.
18. Dessinoti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. févr 2010;28(1):2-7.
19. Lomholt HB, Kilian M. Population Genetic Analysis of Propionibacterium acnes Identifies a Subpopulation and Epidemic Clones Associated with Acne. *PLoS One*. 19 août 2010 ;5(8).

20. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen JM, Khammari A, et al. Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol.* 7 févr 2018;98(2):262-7.
21. Nakase K, Tashiro A, Yamada T, Ikoshi H, Noguchi N, Shiunko and Chuoko, topical Kampo medicines, inhibit the expression of *gehA* encoding the extracellular lipase in *Cutibacterium acnes*. *The Journal of Dermatology.* 2019;46(4):308-13.
22. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl).* janv 2006;84(1):75-87.
23. Lee SE, Kim JM, Jeong SK, Jeon JE, Yoon HJ, Jeong MK, et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res.* déc 2010;302(10):745-56.
24. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* avr 2011;9(4):244-53.
25. Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics.* 29 févr 2016;17:152.
26. Nagy I, Pivarsci A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes and Infection.* 1 juill 2006;8(8):2195-205.
27. Schaller M, Loewenstein M, Borelli C, Jacob K, Vogeser M, Burgdorf WHC, et al. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. *Br J Dermatol.* juill 2005;153(1):66-71.
28. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol.* mars 2004;150(3):421-8.
29. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol.* 1 août 2002;169(3):1535-41.
30. Sahdo B, Särndahl E, Elgh F, Söderquist B. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS.* juill 2013;121(7):652-63.
31. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and Extracellular Matrix Degradation Mediated by Activated Transcription Factors Nuclear Factor- κ B and Activator Protein-1 in Inflammatory Acne Lesions in Vivo. *Am J Pathol.* juin 2005;166(6):1691-9.
32. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dréno B. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp Dermatol.* sept 2013;22(9):587-92.
33. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019;33(12):2340-8.
34. Jeong E, Hong JW, Min JA, Lee DW, Sohn MY, Lee WJ, et al. Topical ALA-Photodynamic Therapy for Acne Can Induce Apoptosis of Sebocytes and Down-regulate Their TLR-2 and TLR-4 Expression. *Ann Dermatol.* févr 2011;23(1):23-32.
35. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol.* déc 2005;153(6):1105-13.
36. Tanti JF, Ceppo F, Jager J, Berthou F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:181.

37. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* oct 2005;125(4):673-84.
38. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct Strains of *Propionibacterium acnes* Induce Selective Human β -Defensin-2 and Interleukin-8 Expression in Human Keratinocytes Through Toll-Like Receptors. *Journal of Investigative Dermatology.* 1 mai 2005;124(5):931-8.
39. Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scocchi M, Gennaro R, Tossi A. The human cathelicidin LL-37 — A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.* 1 mars 2016;1858(3):546-66.
40. Murray HW. Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge. *Ann Intern Med.* avr 1988;108(4):595-608.
41. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, et al. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* janv 2015;135(1):110-8.
42. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Acne in women: clinical patterns in different age-groups. *An Bras Dermatol.* août 2009;84(4):349-54.
43. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* janv 1997;136(1):66-70.
44. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2011;25(1):43-8.
46. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* juill 2001;45(1):109-17.
47. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring—Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol.* sept 2017;10(9):12-23.
48. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol.* août 2020;83(2):532-41.
49. Sood S, Jafferany M, Vinaya Kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* déc 2020;19(12):3177-82.
50. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology.* 1 févr 2011;131(2):363-70.
51. Leyden JJ, Shalita A, Thiboutot D, Washenik K, Webster G. Topical retinoids in inflammatory acne: a retrospective, investigator-blinded, vehicle-controlled, photographic assessment. *Clin Ther.* févr 2005;27(2):216-24.
52. Lyons RE. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* avr 1978;17(3):246-51.
53. Handojo I. Retinoic acid cream (Ainol cream) and benzoyl-peroxide in the treatment of acne vulgaris. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* déc 1979;10(4):548-51.
54. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol.* août 2005;153(2):395-403.
55. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* mars 2016;16(3):e23-33.

56. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10 Suppl 1:1-6.
57. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 mai 2016;74(5):945-973.e33.
58. Coenye T, Spittaels KJ, Achermann Y. The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacterium acnes*. *Biofilm.* 9 déc 2021;4:100063.
59. Nakase K, Okamoto Y, Aoki S, Noguchi N. Long-term administration of oral macrolides for acne treatment increases macrolide-resistant *Propionibacterium acnes*. *The Journal of Dermatology.* 2018;45(3):340-3.
60. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 juin 2017;76(6):1068-1076.e9.
61. Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. [Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications]. *Hautarzt.* oct 2013;64(10):762-7.
62. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol (Paris).* févr 2010;71(1):19-24.
63. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol.* sept 2009;129(9):2136-41.
64. Cazeau C. Prévalence de l'acné dans quatre pays européens : France, Espagne, Italie, Pologne. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 déc 2014;141(12, Supplément):S296-7.
65. Dréno B, Jean-Decoster C, Georgescu V. Profile of patients with mild-to-moderate acne in Europe: a survey. *Eur J Dermatol.* 1 avr 2016;26(2):177-84.
66. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: A Prognostic Factor for Acne. *DRM.* 2006;212(2):145-9.
67. Tasli L, Turgut S, Kacar N, Ayada C, Coban M, Akcilar R, et al. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2013;27(2):254-7.
68. Nicklin P, Bergman P, Zhang B, Triantafellow E, Wang H, Nyfeler B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell.* 6 févr 2009;136(3):521-34.
69. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, Eshet R, Laron Z. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 1998;48(1):81-7.
70. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 28 sept 1995;333(13):853-61.
71. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mai 2018;32(5):812-9.
72. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology.* 2013;168(3):474-85.
73. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 14 mai 2002;99(10):7148-53.
74. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *European journal of dermatology : EJD.* 1 sept 2002;12:422-7.
75. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim DW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res.* juill 2008;300(6):311-6.

76. Kligman AM, Mills OH. Acne cosmetica. *Arch Dermatol.* déc 1972;106(6):843-50.
77. Staudinger T, Pipal A, Redl B. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J Appl Microbiol.* juin 2011;110(6):1381-9.
78. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. *The British journal of dermatology.* 1 août 2001;145:100-4.
79. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, et al. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* févr 2014;26(1):11-6.
80. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol.* 24 mars 2005;5:2.
81. Saint-Leger D, Bague A, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. In vitro study of squalene oxidation. *Br J Dermatol.* mai 1986;114(5):535-42.
82. Wang Y, Zhu W, Shu M, Jiang Y, Gallo RL, Liu YT, et al. The response of human skin commensal bacteria as a reflection of UV radiation: UV-B decreases porphyrin production. *PLoS One.* 2012;7(10):e47798.
83. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol.* juin 2021;60(6):672-85.
84. Penso L, Touvier M, Deschasaux M, Szabo de edelenyi F, Hercberg S, Ezzedine K, et al. Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors. *JAMA Dermatol.* août 2020;156(8):1-9.
85. Kaushik M, Gupta S, Mahendra A. Living with Acne: Belief and Perception in a Sample of Indian Youths. *Indian J Dermatol.* oct 2017;62(5):491-7.
86. George RM, Sridharan R. Factors Aggravating or Precipitating Acne in Indian Adults: A Hospital-Based Study of 110 Cases. *Indian J Dermatol.* août 2018;63(4):328-31.
87. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. 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.* déc 2012;67(6):1129-35.
88. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. 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.* nov 2007;57(5):819-23.
89. Skroza N, Tolino E, Semyonov L, Proietti I, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Mediterranean diet and familial dysmetabolism as factors influencing the development of acne. *Scand J Public Health.* juill 2012;40(5):466-74.
90. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *British Journal of Dermatology.* 2016;174(6):1299-307.
91. Grossi E, Cazzaniga S, Crotti S, Naldi L, Di Landro A, Ingordo V, et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2016;30(1):96-100.
92. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* juill 2016;75(1):155-62.
93. Akpınar Kara Y, Ozdemir D. Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relationship with acne severity. *J Cosmet Dermatol.* août 2020;19(8):2109-13.

94. Karadağ AS, Balta İ, Sarıcaoğlu H, Kiliç S, Kelekçi KH, Yildirim M, et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. *G Ital Dermatol Venereol.* avr 2019;154(2):177-85.
95. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol.* déc 2010;20(6):768-72.
96. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glyceic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol.* 16 août 2012;12:13.
97. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and Dietary Factors Associated with Moderate-to-Severe Acne in French Adolescents and Young Adults: Results of a Survey Using a Representative Sample. *DRM.* 2015;230(1):34-9.
98. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2018;32(2):298-306.
99. Markovic M, Soldatovic I, Bjekic M, Sipetic-Grujicic S. Adolescents' self perceived acne-related beliefs: from myth to science. *An Bras Dermatol.* déc 2019;94(6):684-90.
100. Aksu AEK, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2012;26(12):1503-9.
101. Park SY, Kwon HH, Min S, Yoon JY, Suh DH. Epidemiology and risk factors of childhood acne in Korea: a cross-sectional community based study. *Clin Exp Dermatol.* déc 2015;40(8):844-50.
102. Burris J, Rietkerk W, Shikany JM, Woolf K. Differences in Dietary Glycemic Load and Hormones in New York City Adults with No and Moderate/Severe Acne. *J Acad Nutr Diet.* sept 2017;117(9):1375-83.
103. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults. *J Acad Nutr Diet.* mars 2014;114(3):384-92.
104. Reynolds RC, Lee S, Choi JYJ, Atkinson FS, Stockmann KS, Petocz P, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on Acne vulgaris. *Nutrients.* 2010;2(10):1060-72.
105. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* mai 2012;92(3):241-6.
106. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glyceic-load diet versus a conventional, high glyceic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* août 2007;57(2):247-56.
107. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology.* 2009;18(10):833-41.
108. Aalemi AK, Anwar I, Chen H. Dairy consumption and acne: a case control study in Kabul, Afghanistan. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 1 juill 2019;12:481-7.
109. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 30 mai 2006;12(4):1.
110. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* mai 2008;58(5):787-93.
111. AlKhabbaz M, Al-Taiar A, Saeed M, Al-Sabah R, Albatineh AN. Predictors of Acne Vulgaris among Adolescents in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2020;29(4):310-7.

112. Liljeberg Elmståhl H, Björck I. Milk as a supplement to mixed meals may elevate postprandial insulinaemia. *Eur J Clin Nutr.* nov 2001;55(11):994-9.
113. Hoyt G, Hickey MS, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr.* févr 2005;93(2):175-7.
114. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. *Int J Womens Dermatol.* juin 2017;3(2):71-6.
115. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One.* 2012;7(8):e43134.
116. Shively CA, Appt SE, Vitolins MZ, Uberseder B, Michalson KT, Silverstein-Metzler MG, et al. Mediterranean versus Western Diet Effects on Caloric Intake, Obesity, Metabolism, and Hepatosteatois in Nonhuman Primates. *Obesity (Silver Spring).* mai 2019;27(5):777-84.
117. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *Am J Med.* mars 2015;128(3):229-38.
118. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 7 juill 2019;8(7):E987
119. Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *International Journal of Epidemiology.* 1 avr 2012;41(2):377-85.
120. Linseisen J, Welch AA, Ocké M, Amiano P, Agnoli C, Ferrari P, et al. Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr.* nov 2009;63 Suppl 4:S61-80.
121. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2011;25(1):43-8.
122. Litaïem N, Raboudi A, Zeglouï F. Facial hidradenitis suppurativa: A potential mimicker of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* déc 2021;85(6):e373-4.
123. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients.* 19 nov 2019;11(11):E2833.
124. Wani RT. Socioeconomic status scales-modified Kuppuswamy and Udai Pareekh's scale updated for 2019. *J Family Med Prim Care.* juin 2019;8(6):1846-9.
125. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Creation of a tool to assess adherence to treatments for acne. *Dermatology.* 2009;218(1):26-32.
126. Gayen R, Podder I, Chakraborty I, Chowdhury SN. Sex Hormones, Metabolic Status, and Obesity in Female Patients with Acne Vulgaris Along with Clinical Correlation: An Observational Cross-Sectional Study. *Indian J Dermatol.* 2021;66(1):60-6.
127. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* avr 2016;33(2):81-6.
128. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2017;31(3):530-5.
129. Barrea L, Fabbrocini G, Annunziata G, Muscogiuri G, Donnarumma M, Marasca C, et al. Role of Nutrition and Adherence to the Mediterranean Diet in the Multidisciplinary Approach of Hidradenitis Suppurativa:

Evaluation of Nutritional Status and Its Association with Severity of Disease. *Nutrients*. 28 déc 2018;11(1):E57.

130. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, López-Sabater MC, Covas MI, et al. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*. 13 mai 2014;12:77.
131. Lim HJ, Kang SH, Song YJ, Jeon YD, Jin JS. Inhibitory Effect of Quercetin on Propionibacterium acnes-induced Skin Inflammation. *International Immunopharmacology*. 1 juill 2021;96:107557.
132. Taticchi A, Urbani S, Albi E, Servili M, Codini M, Traina G, et al. In Vitro Anti-Inflammatory Effects of Phenolic Compounds from Moraiolo Virgin Olive Oil (MVOO) in Brain Cells via Regulating the TLR4/NLRP3 Axis. *Molecules*. 10 déc 2019;24(24):E4523.
133. Bayram B, Ozcelik B, Grimm S, Roeder T, Schrader C, Ernst IMA, et al. A diet rich in olive oil phenolics reduces oxidative stress in the heart of SAMP8 mice by induction of Nrf2-dependent gene expression. *Rejuvenation Res*. févr 2012;15(1):71-81.
134. Bowe W, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes*. 1 juin 2014;5(2):185-99.
135. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:86.
136. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg*. avr 2013;17(2):114-22.
137. Luisi MLE, Lucarini L, Biffi B, Rafanelli E, Pietramellara G, Durante M, et al. Effect of Mediterranean Diet Enriched in High Quality Extra Virgin Olive Oil on Oxidative Stress, Inflammation and Gut Microbiota in Obese and Normal Weight Adult Subjects. *Front Pharmacol*. 2019;10:1366.
138. Dahl WJ, Rivero Mendoza D, Lambert JM. Diet, nutrients and the microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020;171:237-63.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



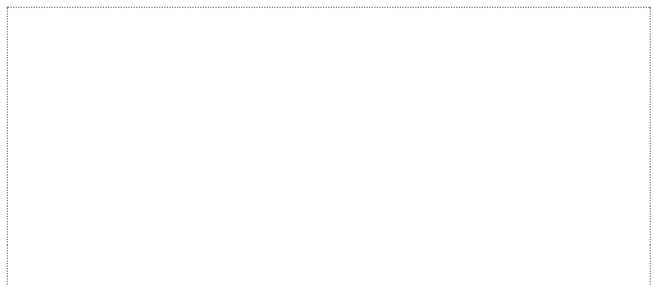
Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : AH-THIANE

PRENOM : Laurie

Titre de Thèse : Mode de vie et impact du régime méditerranéen sur la sévérité de l'acné du visage chez la femme en France : une étude cas-témoin

RESUME

L'acné est une dermatose inflammatoire certes bénigne mais avec un retentissement psychosocial pouvant être majeur. Le rôle d'un régime alimentaire spécifique est encore débattu. Certains aliments tels que le lait et les sucres rapides sembleraient promouvoir l'acné. Le régime méditerranéen repose sur la consommation d'huile d'olive vierge et de noix riches en polyphénols qui sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Le but de notre étude était de rechercher une association entre adhérence au régime méditerranéen et sévérité d'une acné faciale. Nous avons conduit une étude cas-témoins chez 80 femmes. Nous avons retrouvé une corrélation négative entre l'adhérence au régime méditerranéen, évaluée par le score PREDIMED, et la sévérité de l'acné, évaluée par l'échelle GEA. L'adoption d'un régime méditerranéen pourrait donc s'avérer bénéfique chez des femmes ayant une acné modérée à sévère. Enfin, notre étude insiste sur l'importance d'une démarche globale dans la prise en charge de l'acné.

MOTS-CLES

Acné, PREDIMED, Régime méditerranéen, Score GEA