



HAL
open science

Implication du microbiome cutané dans la survenue de l'acné, vers de nouvelles approches thérapeutiques

Ludivine Mattio

► **To cite this version:**

Ludivine Mattio. Implication du microbiome cutané dans la survenue de l'acné, vers de nouvelles approches thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-03978407

HAL Id: dumas-03978407

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03978407>

Submitted on 8 Feb 2023

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

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



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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 janvier 2023

PAR

MATTIO Ludivine

Née le 15 JUILLET 1999 à GAP

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Implication du microbiome cutané dans la survenue de
l'acné, vers de nouvelles approches thérapeutiques.**

JURY :

Président : Pr. Philippe PICCERELLE

Membres : Dr. Marie Pierre SAVELLI (directrice de thèse)
Dr. Elsa EYNAUD

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

À Mr le professeur Philippe PICCERELLE, merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury, je vous adresse mes sincères remerciements.

Je remercie particulièrement ma directrice de thèse Mme le docteur Marie Pierre SAVELLI qui m'aura aidée pendant l'élaboration de ma thèse et notamment, pour son intérêt, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction.

A Mme le docteur Elsa EYNAUD, je vous remercie pour votre accueil chaleureux au sein de votre officine, pour l'intérêt que vous portez à ma formation et pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je tiens à remercier les pharmaciens et leur équipe chez qui j'ai pu travailler durant ces années, leurs précieux conseils ont participé à ma réussite et j'en suis reconnaissante.

A ma Maman et mon Papa, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, merci pour votre immense soutien auquel vous avez fait preuve durant toutes ces années, particulièrement dans les étapes difficiles de ces études, merci d'être toujours disponibles, à l'écoute, justes et de bons conseils.

A mon petit frère Célian et ma petite sœur Emilie, je suis fière des personnes que vous devenez, merci d'avoir toujours été présents et unis. Aux week-ends et vacances ubayens qui ne sont pas près de s'arrêter, on ne se sent jamais mieux qu'à la maison.

A mes Mamies, à ma famille, merci d'avoir contribué de proche ou de loin à ma réussite. Voilà maintenant un pharmacien dans la famille, je prendrai soin de vous.

A Geoffrey, je ne pourrais imaginer ces dernières années sans ta présence, merci pour ton soutien sans faille, merci d'avoir supporté mon stress et mes angoisses. Tu es une personne formidable, une belle vie s'ouvre devant nous.

A ma belle-famille, merci pour l'accueil généreux dans votre famille que vous me faite depuis déjà 4 années, j'en suis reconnaissante.

A mes amis de la fac, et surtout aux filles, pour ne pas les citer Jade, Eva, Mathilde, Marina, Camille et Léa, je ne vous remercierais jamais assez. Mes plus belles rencontres, sans qui ces années n'auraient pas eu le même goût. Les soirées, restos, cocktails, karaoké, plages, balades, sunset et j'en passe. En plus de la belle vie étudiante, nous sommes restées d'excellentes étudiantes, les semaines de stress chaque semestre nous aurons bien unis. Hâte d'assister à votre thèse, nous serons toutes de très bonnes pharmaciennes.

A mes amis de longue date, particulièrement à Léa et Mathilde, Barcelo nous a unies jusqu'à Marseille, merci de m'avoir épaulée durant toutes ces années (et particulièrement en PACES, ce n'était pas gagné). Vous serez aussi d'excellents Docteurs.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Liste des figures

- Figure 1 : Schéma de la structure de la peau (2)
- Figure 2 : Processus de kératinisation (3)
- Figure 3 : Coupe transversale du follicule pilo-sébacé (3)
- Figure 4 : Densité des glandes sébacées (9)
- Figure 5 : Interaction entre les récepteurs sébacés et leurs ligands dans les sébocytes humains (8)
- Figure 6 : Contrôle de la sécrétion sébacée par les androgènes (14)
- Figure 7 : Evolution de la testostérone sérique avec l'âge (15)
- Figure 8 : Microbiote et microbiome (17)
- Figure 9 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau (19)
- Figure 10 : Rôle du microbiote normal de la peau (20)
- Figure 11 : Dysbioses et maladies de la peau (20)
- Figure 12 : Classification de *C. acnes* (23)
- Figure 13 : *Cutibacterium acnes* sur une coloration de Gram (x1000) (22)
- Figure 14 : Variabilité topographique de l'abondance relative cutanée des Propionibactéries (22)
- Figure 15 : *S. epidermidis* sur coloration de gram et microscope électronique (25)
- Figure 16 : La dynamique de la réponse immunitaire (29)
- Figure 17 : Le monocyte
- Figure 18 : Le macrophage
- Figure 19 : La cellule dendritique
- Figure 20 : Le polynucléaire neutrophile
- Figure 21 : La cellule Natural Killer
- Figure 22 : Les étapes de la phagocytose (30)
- Figure 23 : Schéma de la réaction inflammatoire (34)
- Figure 24 : Abondances relatives des espèces bactériennes dans le follicule sujet sain / acnéique (36)
- Figure 25 : Répartition des différents phylotypes de *C. acnes* (37)
- Figure 26 : Cinétique de croissance des souches acnéiques RT4 (a) et non acnéiques RT6 (b) de *Cutibacterium acnes* dans différents milieux. (38)
- Figure 27 : Evaluation des concentrations de cytokines libérées (40)
- Figure 28 : Expression d'IL-1b dans des coupes humaines d'acné ou de peau normale (41)
- Figure 29 : Expression d'IL-17 dans des coupes humaines d'acné ou de peau normale (42)
- Figure 30 : Criblage de 105 molécules liées à l'inflammation réalisé sur les surnageants de différentes cocultures (44)
- Figure 31 : Lésions rétentionnelles (50)
- Figure 32 : Lésions inflammatoires superficielles (acné papulo-pustuleuse) (50)

- Figure 33 : Lésions inflammatoire profondes (Acné nodulaire) (51)
- Figure 34 : Acné juvénile polymorphe (50)
- Figure 35 : Acné néonatale (52)
- Figure 36 : L'acné de la femme adulte (50)
- Figure 37 : Acné conglobata (50)
- Figure 38 : Acné fulminans (50)
- Figure 39 : Différents types de cicatrices d'acné (53)
- Figure 40 : Mécanisme d'action des principaux traitements de l'acné (35)
- Figure 41 : Algorithme de prise en charge de l'acné (54)
- Figure 42 : Rôle de la fermentation du saccharose de *S. epidermidis* dans l'inhibition de la croissance de *P. acnes* (63)
- Figure 43 : Acné fulminans avant (a) et après 12 mois de traitement par sécukinumab (b)(58)

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Facteurs exogènes et endogènes contribuant à la variation inter-individuelle du microbiote cutané (19)
- Tableau 2 : Médicaments inducteurs d'acné (50)
- Tableau 3 : Echelle Global d'Evaluation de l'Acné (50)
- Tableau 4 : Liste des rétinoïdes topiques disponibles (56)
- Tableau 5 : Liste des médicaments à base de peroxyde de benzoyle disponibles (56)
- Tableau 6 : Liste des antibactériens locaux disponibles (56)
- Tableau 7 : Liste des antibiotiques disponibles (56)
- Tableau 8 : Liste des médicaments à base d'isotrétinoïne disponibles (56)
- Tableau 9 : Liste des médicaments oestroprogestatifs disponibles (56)
- Tableau 10 : Liste des médicaments à base de zinc disponibles (56)
- Tableau 11 : Réponse thérapeutique des biothérapies dans le traitement de l'acné fulminans (69)

Sommaire

Remerciements	8
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
Sommaire	13
Introduction	15
I. La physiologie des acteurs de l'acné	17
A. Les kératinocytes	18
1. Localisation (1)	18
2. La différenciation des kératinocytes (1) ; (2)	18
3. Composition et rôles (1)	20
B. Les glandes sébacées (5) ; (6) ; (7)	20
1. Définition et localisation (8)	20
2. Le sébum (8) ; (10) ; (11) ; (12)	22
C. Le microbiome cutané	28
1. Généralités – définitions (16)	28
2. Technique d'échantillonnage du microbiome cutané (18)	29
3. Différentes espèces et leurs localisations au niveau cutané (16) ; (19) ; (20) ...	30
4. Rôle du microbiote cutané (20)	32
5. Facteurs influençant le microbiome (19)	33
6. Dysbiose	35
7. Biofilm (19)	35
8. Biomarqueurs dans les dermatoses courantes	36
9. Lien entre le microbiome cutané et intestinal (27)	43
D. La réponse inflammatoire (29) ; (30) ; (31)	44
1. Rappels et définitions	44
2. Le déroulement de la réponse immunitaire	45
3. Cellules impliquées dans l'immunité innée	47
4. Les cytokines (33)	51
5. Les organes et tissus lymphoïdes	52
6. Les mécanismes de l'immunité innée	53
II. L'acné : de la physiopathologie aux formes cliniques	56

A.	Généralités (35).....	57
B.	Physiopathologie (35)	57
1.	Hyperséborrhée	57
2.	Hyperkératose.....	58
3.	Dysbiose et inflammation : nouvelles découvertes	58
4.	Autres facteurs intervenant dans la survenue de l'acné	69
C.	Représentation clinique de l'acné (50) ; (51) ; (35)	71
1.	Lésions élémentaires de l'acné.....	71
2.	Les différentes formes cliniques	74
3.	Echelle d'évaluation de l'acné	81
D.	Les complications de l'acné	82
III.	Prise en charge de l'acné.....	84
A.	Traitements médicamenteux standards (55) ; (35).....	85
1.	Voie locale.....	85
2.	Voie générale.....	89
3.	Mécanisme d'action des traitements	95
B.	Recommandations de prise en charge	97
C.	Les soins d'hygiène et conseils du pharmacien (35).....	99
D.	Thérapeutiques complémentaires (59)	100
E.	Principales problématiques rencontrées avec certains traitements standards	101
1.	Résistance bactérienne induite par les antibiotiques locaux et généraux utilisés dans l'acné (60)	101
2.	L'isotrétinoïne orale et dysbiose (61) ; (62).....	102
3.	Peroxyde de benzoyle et autres topiques (37)	103
4.	Soins d'hygiènes irritants (37)	103
F.	Nouvelles approches thérapeutiques (37) ; (21).....	104
1.	Cible le microbiome cutané et <i>C.acnes</i>	104
2.	Cible l'immunité innée.....	109
3.	Double cible : anti-inflammatoire et antimicrobienne	112
	Conclusion.....	114
	Bibliographie.....	115

Introduction

L'acné est une dermatose fréquente qui touche la majorité des adolescents. Le plus souvent bénigne, elle peut néanmoins avoir un retentissement psychologique et social important en raison des lésions qu'elle entraîne. Les lésions sont caractéristiques. Il s'agit de lésions rétentionnelles et inflammatoires retrouvées principalement sur la zone T du visage et le haut de la poitrine et du dos. L'acné juvénile polymorphe est la forme la plus commune et fréquente de l'acné, mais de nombreuses formes cliniques existent.

Au niveau physiopathologique, il s'agit d'une affection inflammatoire chronique du follicule pilosébacé. Cette inflammation résulte de différents facteurs pathogéniques. On retrouve une hyperséborrhée, due à une hypersécrétion de la glande sébacée, une rétention de ce sébum par une hyperkératose créant ainsi un milieu favorable au développement des lésions acnéiques. Enfin les nouvelles connaissances de la physiopathologie de l'acné montrent que la perte de diversité microbienne au niveau cutané est un élément majeur de la survenue de l'acné. En effet, contrairement à ce que l'on pensait auparavant, la prolifération de *Cutibacterium acnes* n'est pas le déclencheur de l'acné, car les patients acnéiques n'hébergent pas plus de *C. acnes* dans leurs follicules que les individus sains. Au contraire, il s'agirait de la perte de la diversité microbienne de la peau avec la prévalence du phylotype IA1 de *C. acnes*, qui serait associée à l'activation de l'immunité innée, et conduirait à cet état inflammatoire chronique.

Il existe de nombreux traitements disponibles, mais à l'avenir les nouvelles données risquent de modifier la prise en charge de l'acné. A ce jour, les traitements locaux appartiennent essentiellement à quatre classes : le peroxyde de benzoyle, les rétinoïdes, les antibiotiques topiques et l'acide azélaïque, les traitements combinés associant deux classes. Les traitements systémiques sont les cyclines, les anti-androgènes, l'isotrétinoïne, les sels de zinc. Le traitement de l'acné comprend aussi l'éducation du patient sur l'utilisation de soins cosmétiques adaptés, la limitation des facteurs aggravants (manipulation, photoexposition), et la prise en charge du retentissement psychologique. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans cette prise en charge.

L'objectif de ce travail est de faire un point sur les nouvelles découvertes en termes de physiopathologie de l'acné depuis ces dernières années et notamment d'appréhender l'implication du microbiome cutané dans la survenue de l'acné. Ces nouvelles données sont des bases solides pour espérer dans un avenir proche une amélioration de la prise en charge de l'acné par de nouvelles approches thérapeutiques.

Afin de comprendre au mieux ces modifications, nous verrons dans un premier temps la physiologie des acteurs de l'acné, puis nous nous attarderons sur la physiopathologie de l'acné et les récentes modifications. Enfin nous terminerons ce travail sur la prise en charge de l'acné et les nouvelles approches thérapeutiques.

I. La physiologie des acteurs de l'acné

A. Les kératinocytes

1. Localisation (1)

Au niveau histologique, la peau est formée de trois tissus superposés qui répondent aux fonctions barrières et métaboliques et qui participent au maintien de l'homéostasie. Ces tissus se nomment successivement l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

Les kératinocytes sont retrouvés au niveau de l'épiderme, ils représentent la population majoritaire des cellules épidermiques avec un taux de 80%. D'autres types cellulaires sont retrouvés, les mélanocytes, les cellules de Langerhans, les cellules de Merkel.

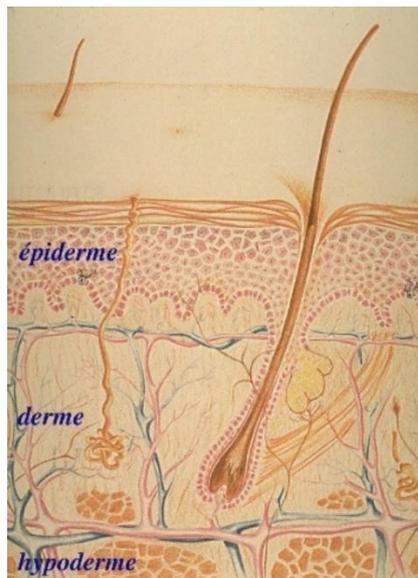


Figure 1 : Schéma de la structure de la peau (2)

2. La différenciation des kératinocytes (1) ; (2)

L'épiderme est composé de 4 couches de cellules différentes, qui correspondent aux 4 stades de différenciation du kératinocyte. Cette différenciation intervient au cours de leur migration, de la couche la plus profonde de l'épiderme vers la couche la plus superficielle, et dure 4 à 6 semaines.

La couche basale (*Stratum basale*) est le compartiment germinatif. Cette première couche est formée de kératinocytes basaux, cubiques, qui adhèrent à la membrane basale par leur face inférieure.

La couche de Malpighi (*Stratum spinosum*, ou couche spineuse ou épineuse) est faite de plusieurs couches de kératinocytes, qui viennent de la couche basale et possèdent dans leurs cytoplasmes des précurseurs de la kératine. Ces kératinocytes sont maintenus entre eux par des desmosomes, ce qui leur confère une grande résistance mécanique.

La couche granuleuse (*Stratum granulosum*) comprend 2 à 3 couches de kératinocytes, plus aplatis dont le noyau est allongé et qui contiennent dans leur cytoplasme les granules de kératohyaline, eux-mêmes composés de divers précurseurs. Notamment la profilaggrine qui, une fois transformée en filaggrine, agglutinera progressivement les fibres de kératine.

En superficie, la couche cornée (*Stratum corneum*) est constituée de quatre à vingt couches de kératinocytes sans noyau, hexagonaux, aplatis et bien ordonnés, nommées cornéocytes. Cette couche est compacte en profondeur. Des lipides cimentent les espaces inter cornéocytes jouant le rôle barrière de l'épiderme. La kératine est présente en grande quantité. En surface ces cornéocytes sont éliminés de façon ordonnée : c'est le processus physiologique de desquamation. L'équilibre entre desquamation et production est la clé d'un renouvellement sain de la peau.

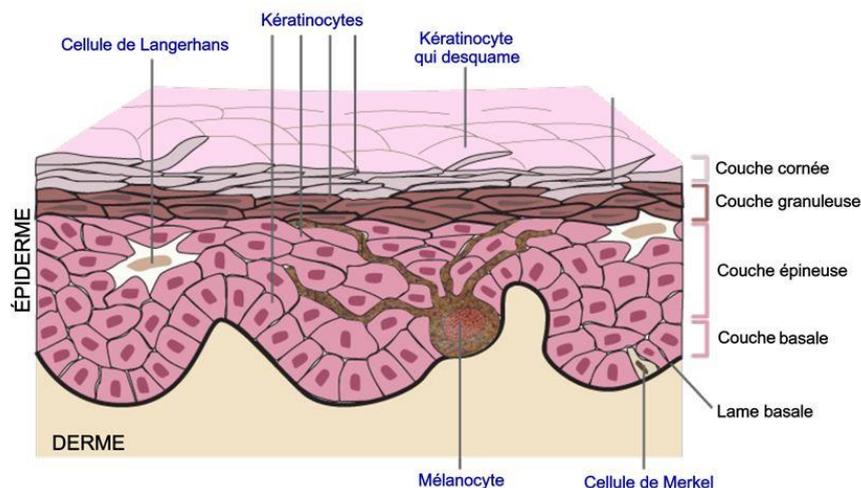


Figure 2 : Processus de kératinisation (3)

3. Composition et rôles (1)

Le composant principal des kératinocytes est la kératine. La kératine est une protéine fibreuse, résistante et insoluble dans l'eau, riche en soufre, qui confère aux kératinocytes, donc à l'ensemble de l'épiderme, une fonction de protection. Cette kératine forme une protection efficace face aux agressions chimiques extérieures. De plus la kératine étant dense, elle permet la diffraction d'une grande partie des rayonnements UV, elle joue un rôle de photoprotection.

La couche cornée, composée de kératinocytes bien ordonnés et hydrophobes, exercent une fonction de barrière indispensable. Elle assure une excellente protection face aux agressions physiques, chimiques ou infectieuses.

Cette couche permet aussi d'éviter les pertes en eau de l'organisme et maintenir une bonne hydratation.

De plus, les kératinocytes jouent un rôle important dans la production de peptides antimicrobiens. Ce sont des protéines multifonctionnelles jouant un rôle biologique fondamental, notamment dans l'élimination des microorganismes pathogènes. (4)

B. Les glandes sébacées (5) ; (6) ; (7)

1. Définition et localisation (8)

Les glandes sébacées sont des glandes annexes de l'épiderme, constituées de cellules sébacées ou sébocytes. Elles ont pour fonction de sécréter le sébum qui s'écoulera grâce à l'infundibulum jusqu'à la surface de la peau. Cette sécrétion est particulière, elle est dite holocrine, ce qui signifie que les cellules se désagrègent pour accompagner la libération du sébum.

Ces glandes sont toujours associées à un follicule pileux pour constituer le follicule pilo-sébacé.

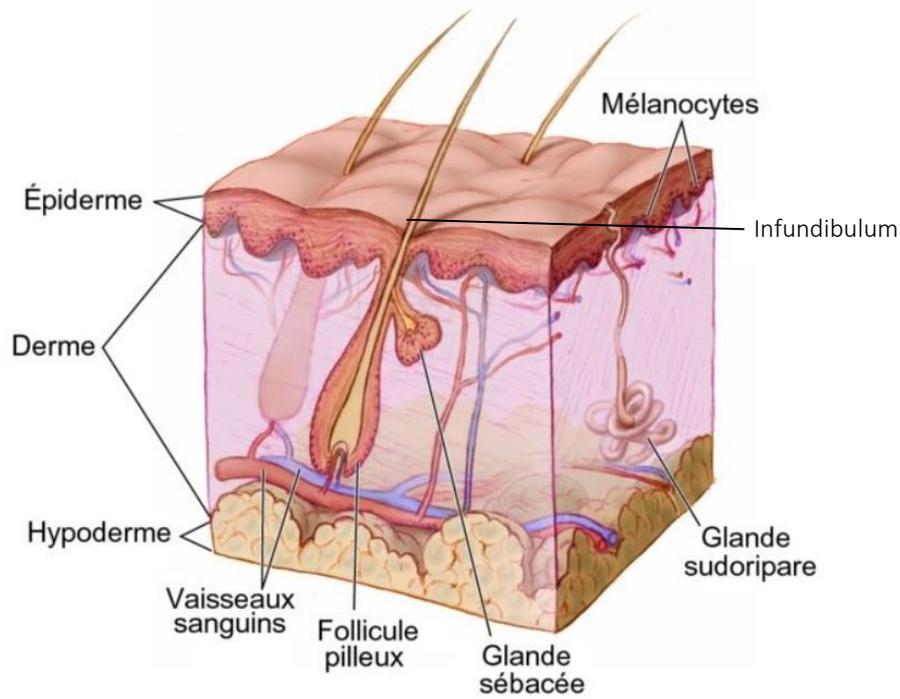


Figure 3 : Coupe transversale du follicule pilo-sébacé (3)

Les glandes sébacées sont présentes sur toute la surface de la peau sauf au niveau de la paume des mains et la plante des pieds. Elles sont retrouvées en plus grande quantité dans certaines régions comme le visage, le dos et le cuir chevelu.

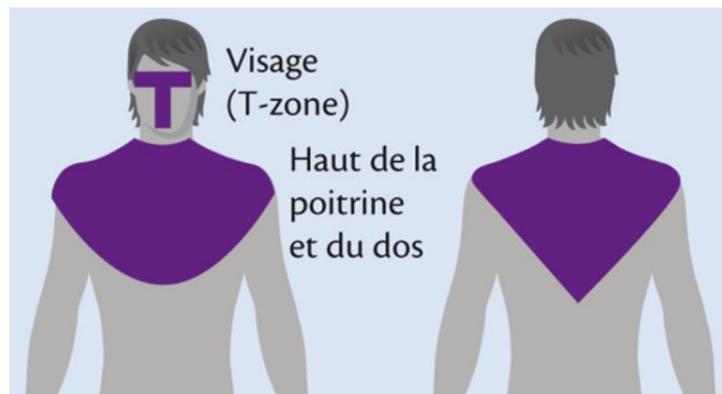


Figure 4 : Densité des glandes sébacées (9)

2. Le sébum (8) ; (10) ; (11) ; (12)

a. Composition et rôle

Le sébum est une substance lipidique produite par les glandes sébacées qui renferme environ 60 % de triglycérides, 25 % de cires, 15 % de squalène et 2 % d'ester de cholestérol.

Il participe à la formation du film hydrolipidique recouvrant la peau. Ce film hydrolipidique est une émulsion complexe formée de substances provenant des sécrétions (sueur, sébum, etc.) et d'agrégats cellulaires kératinisés, son pH est légèrement acide.

Il a pour fonction principale de s'opposer à la perte d'eau trans-épidermique, il assure donc un rôle d'hydratation et combat l'impression de sécheresse cutanée.

Il participe aussi à l'écosystème microbien, au maintien de l'équilibre de la flore cutanée.

b. Contrôle de la sécrétion sébacée (13)

La glande sébacée est considérée comme « le cerveau de la peau ». De nombreux récepteurs sont à sa surface, leur description va permettre de comprendre quels facteurs influencent la composition et la production de sébum. La libération de diverses hormones et médiateurs inflammatoires par les glandes sébacées est également observée. Ces contrôles sont favorisés par la richesse de vascularisation au niveau du follicule pilo-sébacé.

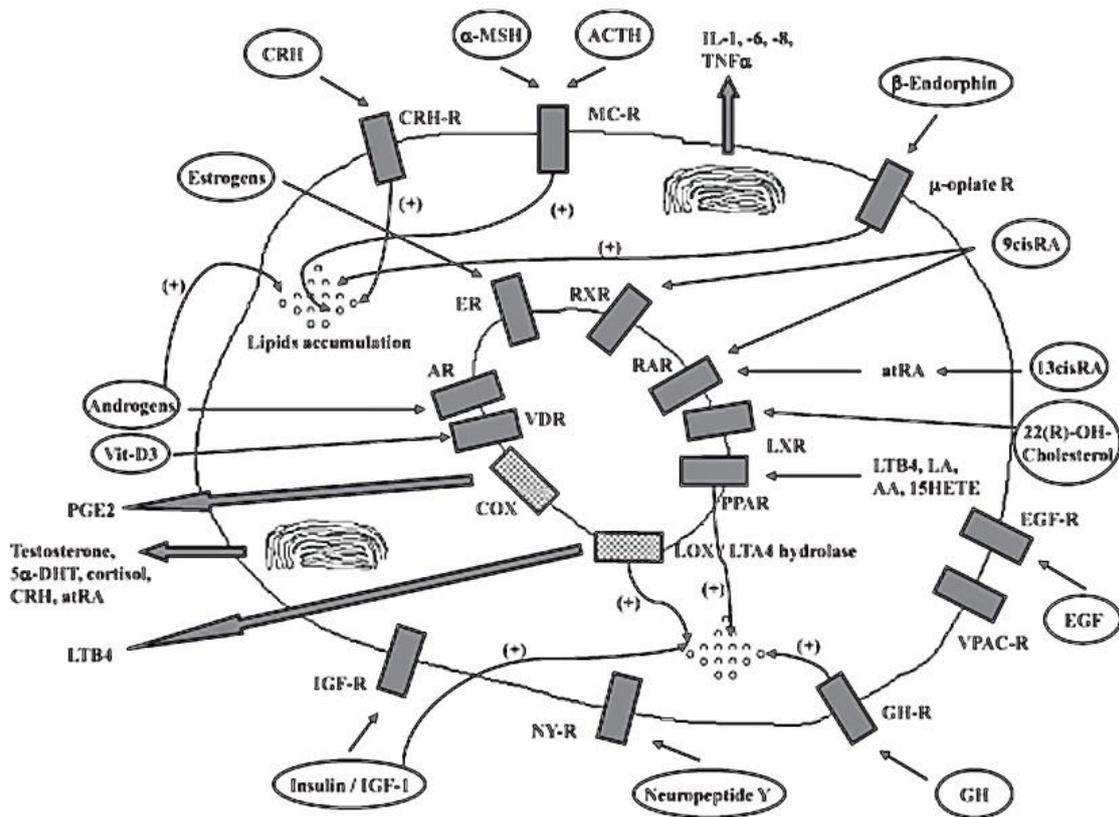


Figure 5 : Interaction entre les récepteurs sébacés et leurs ligands dans les sébocytes humains (8)

➤ Contrôle hormonal

Le contrôle de la production de sébum est principalement hormonal. Les sébocytes expriment à leur surface des récepteurs pour les hormones peptidiques. Les récepteurs aux hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes se trouvent dans le compartiment nucléaire.

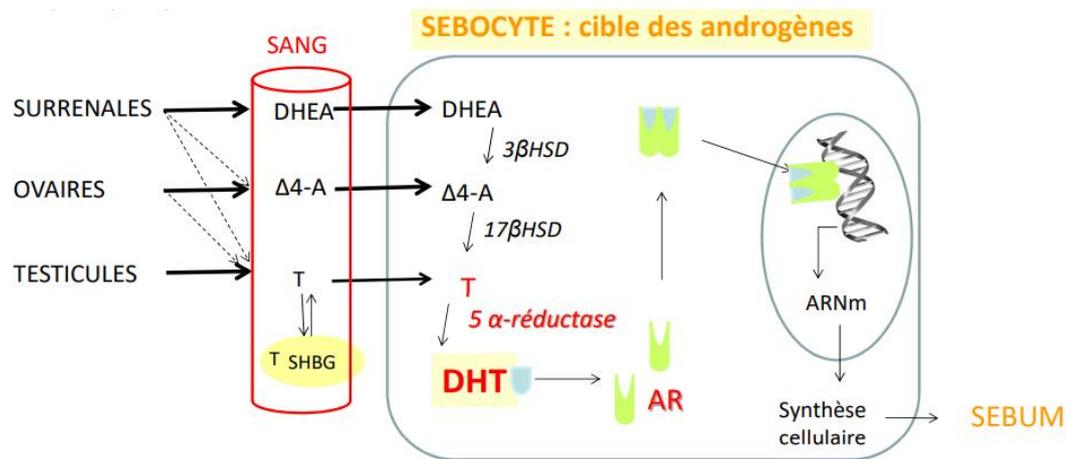
Les récepteurs nucléaires :

Les **androgènes** représentent le principal stimulus de la glande sébacée. Ils sont produits au niveau des gonades et des surrénales. Les testicules produisent la testostérone, les ovaires et surrénales produisent seulement ses précurseurs.

Ce sont des substances de nature lipidique, ils peuvent traverser facilement les membranes. Ils circulent dans le sang périphérique sous forme libre et sous forme liée à la protéine porteuse (Sex Hormone Binding Globulin : SHBG), seule la fraction libre peut pénétrer dans la cellule.

Les précurseurs de la testostérone seront métabolisés au niveau du cytoplasme du sébocyte en testostérone grâce à des enzymes.

Pour atteindre le noyau et être active, la testostérone doit être transformée en DiHydroTestosterone (DHT) par la 5 α -réductase. Sous cette forme, les androgènes vont pouvoir se fixer à leurs récepteurs spécifiques (AR) pour former un complexe DHT/AR qui va pouvoir pénétrer dans le noyau et activer les synthèses protéiques et enzymatiques nécessaires à la production de sébum.



Contrôle de la sécrétion sébacée par les androgènes, principalement par la DHT

DHEA : déhydroépiandrostérone ; **Δ4-A** : delta-4 androstènedione, **T** : testostérone, **DHT** : dihydrotestostérone
3βHSD : 3β-Hydroxystéroïde-déhydrogénase, **17βHSD** : 17β-hydroxystéroïde – déhydrogénase; **AR** : récepteur₉ aux androgènes ; **SHBG** : Sex Hormon Binding Globulin

Figure 6 : Contrôle de la sécrétion sébacée par les androgènes (14)

L'évolution de la séborrhée au cours de l'âge reproduit les taux d'androgènes circulants. Les sébocytes sont fonctionnels pendant la vie fœtale et participent à la formation du vernix caseosa jusqu'à 6 mois du nouveau-né. Ensuite, les glandes sébacées sont peu actives jusqu'à l'adrénarchie surrénalienne, stade précoce de la maturation sexuelle, puis la maturation de la fonction endocrinienne des gonades à la puberté. A cette période, la production de sébum sera importante. Cette sécrétion se stabilise et diminue dans le temps. Chez les femmes, la ménopause traduit une très forte diminution de cette sécrétion.

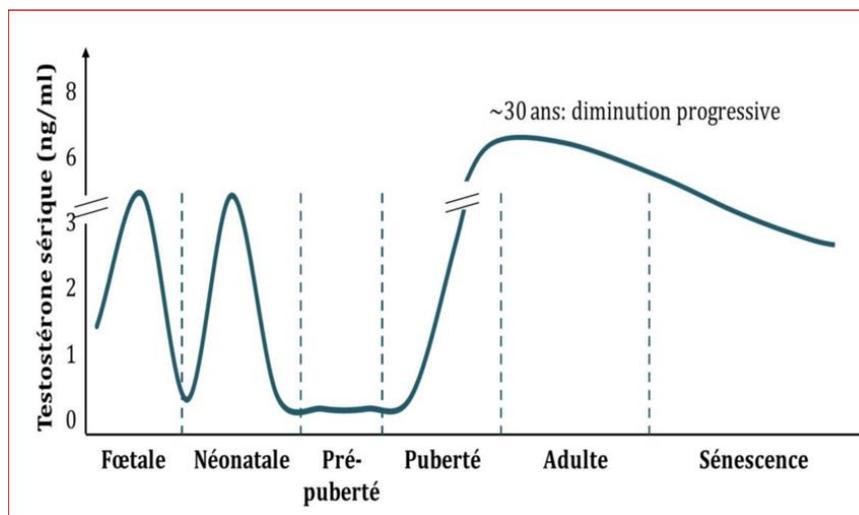


Figure 7 : Evolution de la testostérone sérique avec l'âge (15)

La **progestérone** a un effet anti-androgène par compétition sur le récepteur des androgènes (AR).

Les récepteurs aux **œstrogènes** (ER) diminuent la production sébacée. Ils agissent en augmentant le taux plasmatique de la sex hormone-binding globulin (SHBG), protéine transporteuse d'estrogènes et de testostérone, ce qui diminue la fraction utilisable de testostérone libre. De plus, ils augmentent la synthèse de lipides polaires ce qui modifie la composition du sébum. L'activité sébacée est donc sous l'influence du cycle hormonal chez la femme.

Au niveau des sébocytes, des récepteurs aux **réтиноïdes** sont présents, on retrouve les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR), et les récepteurs du rétinoïde X (RXR). Ils agissent en diminuant la production de sébum, inhibant notamment la prolifération et la lipogenèse dans les sébocytes humains.

Le récepteur de la **vitamine D** (VDR), a pour ligand la vitamine D3. La vitamine D3 induit une modulation, de la prolifération cellulaire, de la régulation du cycle cellulaire, du contenu lipidique et de la sécrétion d'IL6 et d'IL8 par les sébocytes.

Les agonistes **PPAR α** et les antagonistes **PPAR γ** (Peroxisome proliferator-activated receptor) peuvent réduire la synthèse des lipides sébacés.

Les **récepteurs X du foie** (LXR) activés par le 1'hydroxycholestérol diminuent la prolifération cellulaire et augmentent la lipogenèse.

Les récepteurs membranaires :

On retrouve dans les récepteurs membranaires, les récepteurs **CRH** (*corticotropin-releasing hormone*), avec principalement le CRHR1. Il a pour ligands naturels la CRH et l'urocortine. Ces molécules agissent comme coordinateur des réponses au stress. Il a été récemment démontré que la CRH et l'urocortine, en se liant sur leur récepteur, stimulent la lipogenèse sébacée. D'autre part, ils inhibent la prolifération des sébocytes et renforcent l'immuno-activité en libérant des interleukines IL6 et IL8.

Les récepteurs de la **mélanocortine** (MC-1R et MC-5R) se lient à l' α -melanocyte stimulating. Le MC-1R régule l'inflammation dans les sébocytes et présente une expression plus forte dans les glandes sébacées impliquées dans l'acné. Le MC-5R est un marqueur de la différenciation des sébocytes, puisqu'il est exprimé uniquement dans les sébocytes différenciés.

Les récepteurs **μ -opiate** qui lient la β -endorphine, stimulent la lipogenèse et augmentent la quantité d'acides gras dans les sébocytes.

Le récepteur de l'**histamine 1** qui lie l'histamine, régule la synthèse du squalène, lipide naturel de la classe des triterpènes présent dans le sébum.

Le récepteur de l'**IGF-1** (insulin-like growth factor) peut être activé par l'IGF-1 et de fortes concentrations d'insuline. Il amplifie l'accumulation de lipides dans les sébocytes de manière dose-dépendante.

Le récepteur de l'**EGF** (epidermal growth factor) est exprimé dans les sébocytes humains. Son inhibition entraîne une régulation à la hausse des niveaux d'expression de l'adipophiline et du MC5R (Melanocortin 5 receptor), qui sont des marqueurs de différenciation des sébocytes. Il entraîne aussi une augmentation de la signalisation pro-inflammatoire par libération d'interleukines IL6 et IL8 et du facteur de nécrose tumorale- α .

Le récepteur de la **GH**, hormone de croissance, amplifie la différenciation des sébocytes et augmente l'effet de la 5α -dihydrotestostérone (DHT) sur la synthèse du sébum.

➤ **Autres facteurs contrôlant la sécrétion sébacée :**

La quantité de sébum accumulée à la surface de la peau provoque un rétrocontrôle négatif de sa production.

La température corporelle a aussi une influence sur la sécrétion de sébum, l'augmentation d'1°C fait augmenter de 10% la production de sébum.

La sueur diminue la quantité de lipides absorbés par les pores de la peau, elle augmente donc la quantité de sébum à la surface.

La production de sébum varie au cours de la journée avec un pic vers 12-14 heures et un minimum vers 4-7 heures. L'influence du rythme circadien a été confirmé.

L'alimentation est souvent citée dans l'augmentation de la production de sébum, mais son rôle reste controversé. Une alimentation équilibrée est néanmoins signe de bonne santé cutanée.

Le rayonnement UV est responsable d'une augmentation de la production de sébum avec production de lipides peroxydés qui favorisent l'inflammation cutanée.

Enfin, la pollution est impliquée dans les changements au niveau de la composition du sébum et stimulerait également sa sécrétion.

En résumé, une multitude de facteurs influencent la sécrétion sébacée. De nombreux mécanismes restent encore à élucider.

c. Quantification du sébum (11)

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour quantifier le sébum excrété à la surface de la peau.

Le niveau courant (NC) est une des méthodes utilisées. C'est la quantité de sébum exprimée en μg par unité de surface ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) à l'équilibre de saturation maximale ou constante après un dégraissage préalable de la peau. En pratique, il est généralement mesuré le NC 4 heures. Cette valeur correspond à la valeur plateau obtenue après 4 heures suivant le nettoyage de la totalité du sébum par un solvant organique.

Les valeurs moyennes du NC du front chez les individus normoséborrhéiques sont comprises entre 100 et 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, chez les hyposéborrhéiques vers 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ et chez les hyperséborrhéiques au-dessus de 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

D'autres méthodes peuvent être utilisées : débit de regrainage de la surface cutanée, extraction des lipides de surface par des solvants organiques, recueil par papier absorbant et recueil sur film polymère, méthodes photométriques, ...

C. Le microbiome cutané

1. Généralités – définitions (16)

De nouvelles notions sont arrivées en microbiologie ces dix dernières années et ont permis de donner un nouvel horizon dans le domaine de la santé. Deux termes sont à différencier, microbiote et microbiome.

Le **microbiote** ou son synonyme **flore**, est une notion écologique et taxonomique. Il est défini par l'ensemble des micro-organismes vivants en un lieu donné, identifiés par culture cellulaire. Il comprend l'ensemble des bactéries, archées, virus, champignons et acariens qui vivent en relation étroite avec l'être humain.

Le **microbiome** est une notion issue du développement du séquençage à haut débit, qui est donc beaucoup plus large. Le microbiome d'un site donné correspond à l'ensemble des gènes codés par tous les micro-organismes qui y résident. L'étude du microbiome communique des informations, non seulement sur les espèces qui habitent et interagissent avec leur hôte, mais aussi sur l'ensemble des gènes et des fonctions codées par ces micro-organismes.

Le **microbiome cutané** correspond donc à l'ensemble des micro-organismes et leur génome résidents au niveau du revêtement cutané.

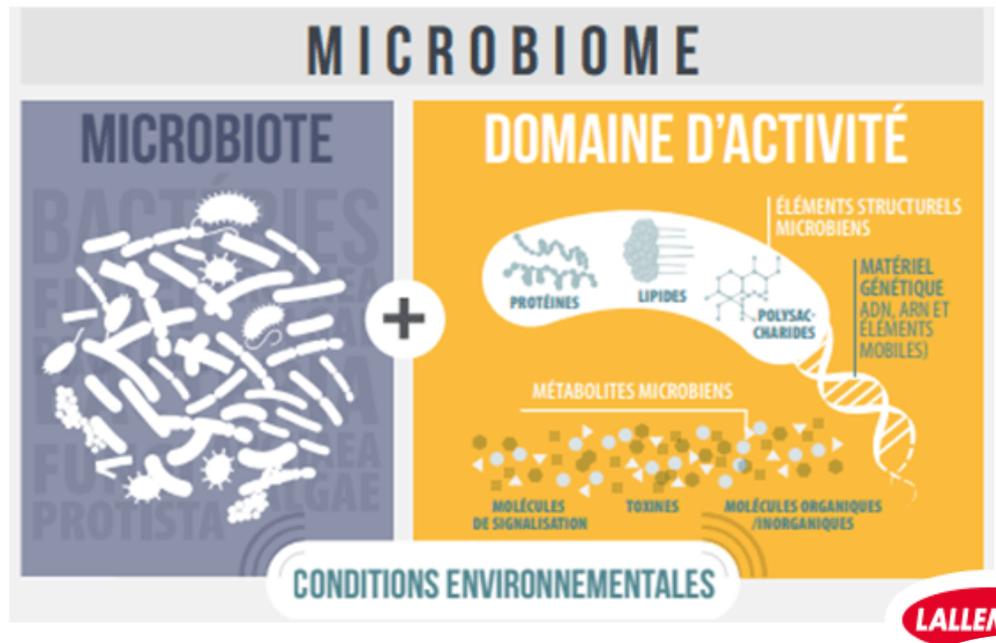


Figure 8 : Microbiote et microbiome (17)

2. Technique d'échantillonnage du microbiome cutané (18)

La culture bactérienne était utilisée auparavant pour identifier les espèces constituant la flore, mais cette technique donnait une vision limitée de ce qu'il en était réellement.

Récemment, grâce aux progrès technologiques, les microbiologistes ont fait une grande avancée pour décrire le microbiome. L'approche la plus utilisée est de réaliser une PCR (Polymerase Chain Reaction) du gène 16S, spécifique de toutes les eubactéries, puis de séquencer la banque d'amplicons obtenue pour identifier la bactérie. Le séquençage permet de déterminer la succession de nucléotides composant l'ADN. Ainsi, en comparant les séquences similaires avec une banque de données, la bactérie peut être identifiée.

Le gène 16S code la sous unité 16S de l'ARN ribosomal (ARNr). Ce gène est utilisé en raison de sa structure. En effet, il possède une partie qui reste conservée dans toutes les bactéries. La succession de ces domaines conservés, va servir de sites de complémentarité pour les amorces universelles. D'autres portions de séquences propres à un groupe de bactéries sont présentes sur ce gène, nommées séquences signatures qui permettront l'identification précise de la bactérie (espèce, genre, famille).

Les avantages de cette technique sont nombreux. Un gain de sensibilité, un gain de temps important et aussi un gain de spécificité. Cette technique a permis la description de nouveaux agents pathogènes et a contribué à la reclassification des bactéries. De plus, l'identification est fiable car les résultats obtenus par séquençage du gène 16S sont similaires à ceux obtenus avec le génome entier.

Cette technique a certaines limites, elle permet l'identification des espèces bactériennes classiques, et exclut les archéobactéries, les levures, les champignons et les virus. De plus, il n'est pas possible de faire une quantification bactérienne, car les gènes codant l'ARNr peuvent être en plusieurs copies chez une même bactérie, leur nombre varie en fonction de la taille du génome et de la vitesse de croissance de la bactérie. Également, pour différencier des espèces bactériennes proches, l'ARN 16S ne suffit pas. D'autres gènes devront alors être utilisés.

3. Différentes espèces et leurs localisations au niveau cutané (16) ; (19) ; (20)

Le corps humain est recouvert de nombreux microorganismes ; on considère que les bactéries sont 10 fois plus nombreuses que nos propres cellules. Chaque cm² de notre peau abrite environ 10⁶ microorganismes constituant la flore. Le séquençage des gènes a permis d'identifier plus de 500 espèces formant un microbiote unique à chaque individu.

Au moins 19 phyla sont connus pour faire partie du microbiote bactérien de la peau sur les 61 connus. Les 4 phyla principaux sont *Actinobacteria* (51,8 %), *Firmicutes* (24,4 %), *Proteobacteria* (16,5 %) et *Bacteroidetes* (6,3 %). La majorité des genres identifiés sont *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Staphylococcus*.

La peau présente des caractéristiques physiques et chimiques particulières selon les endroits du corps, ce qui traduit des différences de composition du microbiote adaptées à ces conditions.

Trois microenvironnements cutanés principaux peuvent être définis : les zones grasses (le visage, l'intérieur des oreilles, l'arrière du cuir chevelu, le haut du torse et le dos), les zones humides (l'intérieur des narines, les aisselles, entre les doigts, la fosse cubitale, la fosse poplitée, les plis inguinaux, le sillon interfessier, la voute plantaire et le nombril) et les zones sèches (les

bras, les paumes des mains et les fesses). Le niveau de diversification dépend de la température, de l'humidité et du contenu lipidique de la peau.

En comparant les espèces bactériennes trouvées dans ces différentes zones cutanées, on a montré que dans les sites où résident les glandes sébacées au niveau du visage, les espèces *Propionibacterium* et *Staphylococcus* sont majoritaires. Dans les sites humides comme les aisselles, les espèces *Corynebacterium* prédominent, bien que les *Staphylococcus* soient également présents. Par contraste, dans les endroits secs, des populations mixtes d'espèces bactériennes telles que des β -protéobactéries et Flavobactéries font partie de la flore commensale.

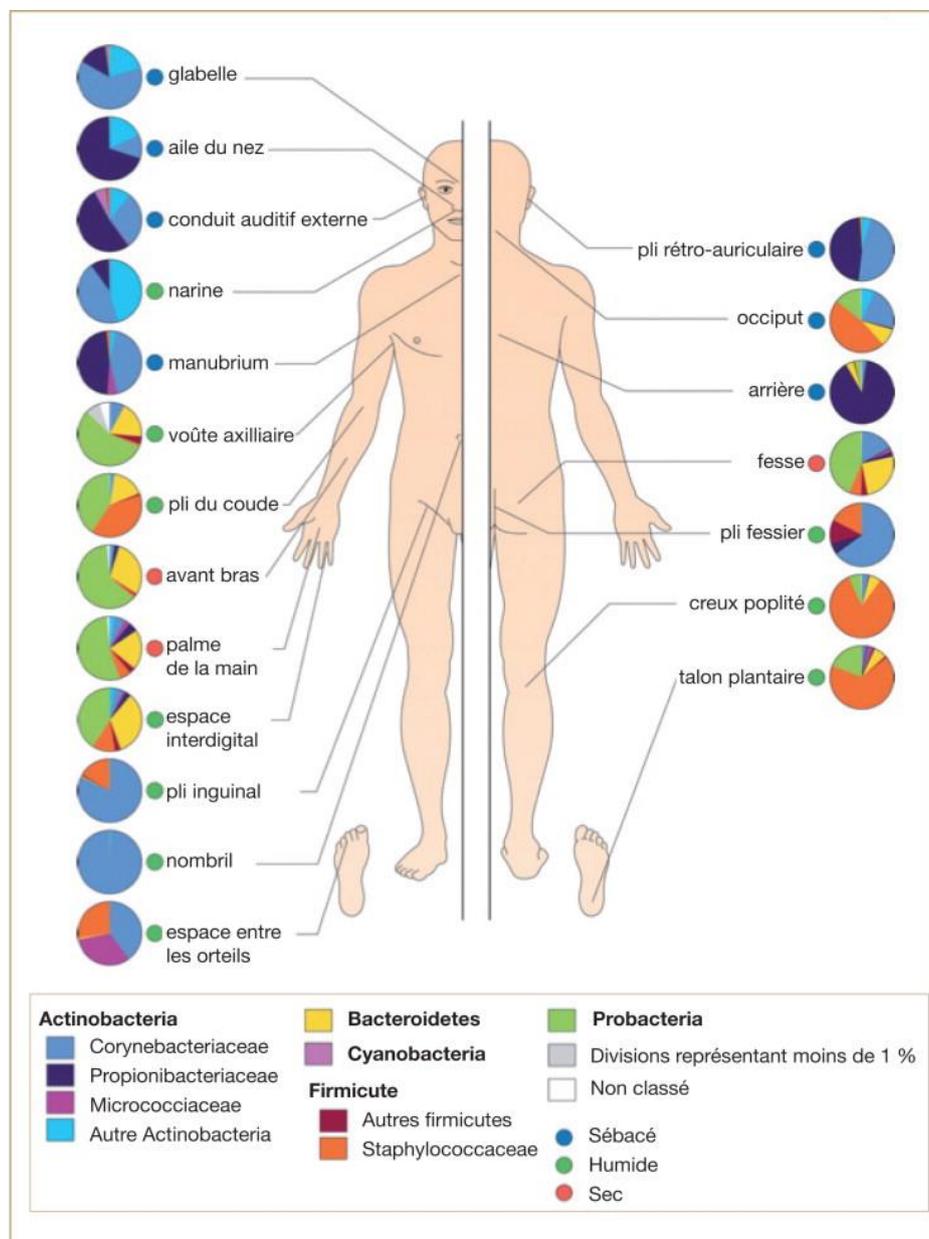


Figure 9 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau (19)

Deux types de micro-organismes différents sont présents sur la peau et les annexes. L'un d'eux est constitué de micro-organismes résidents ou commensaux qui, la plupart du temps, sont inoffensifs et non pathogènes, et peuvent même parfois procurer des effets bénéfiques pour l'hôte. On retrouve *Staphylococcus epidermidis*, les genres *Corynebacterium* et *Propionibacterium*. Cette flore a la capacité de se reconstituer spontanément.

Le second groupe est constitué de micro-organismes transitoires, qui peuvent être nocifs et pathogènes et coloniser la peau après une blessure ou un traumatisme, entraînant des infections et des inflammations. On retrouve notamment *Staphylococcus aureus*, responsable de pathologies infectieuses. (21)

4. Rôle du microbiote cutané (20)

Au niveau de sa structure, l'épiderme est une barrière physique, résistant à la pénétration de micro-organismes et de toxines potentielles, tout en conservant l'humidité et les éléments nutritifs de l'organisme.

De plus, la peau est recouverte de nombreuses bactéries commensales. Depuis des années, on considère que ces microbes exploitent les nutriments provenant de leur hôte humain tandis que le microbiote lui-même est utilisé par l'hôte pour se protéger contre les pathogènes invasifs.

Cette action est rendue possible grâce à plusieurs phénomènes.

D'une part, il existe un phénomène de compétition entre les différentes bactéries vis-à-vis des nutriments et de l'espace disponible à la surface de la peau, ce qui réduit donc le risque de prolifération des bactéries pathogènes.

D'autre part, les bactéries commensales possèdent une activité antimicrobienne. Elles peuvent produire entre autres des bactériocines, c'est à dire des peptides antimicrobiens (AMP) qui peuvent inhiber la croissance de bactéries altérantes ou pathogènes. Le microbiote cutané joue également un rôle central dans l'induction de l'expression de peptides antimicrobiens, qui sont de petits peptides produits par les kératinocytes et par les cellules immunes infiltrant la peau.

Les bactéries du microbiote induisent par ailleurs l'expression d'interleukines IL-17 par les lymphocytes T, conduisant à la mise en place d'une immunité protectrice contre le risque d'infection.

En conclusion, l'effet du microbiote est double, il joue à la fois un rôle sur le système immunitaire et renforce la barrière physique.

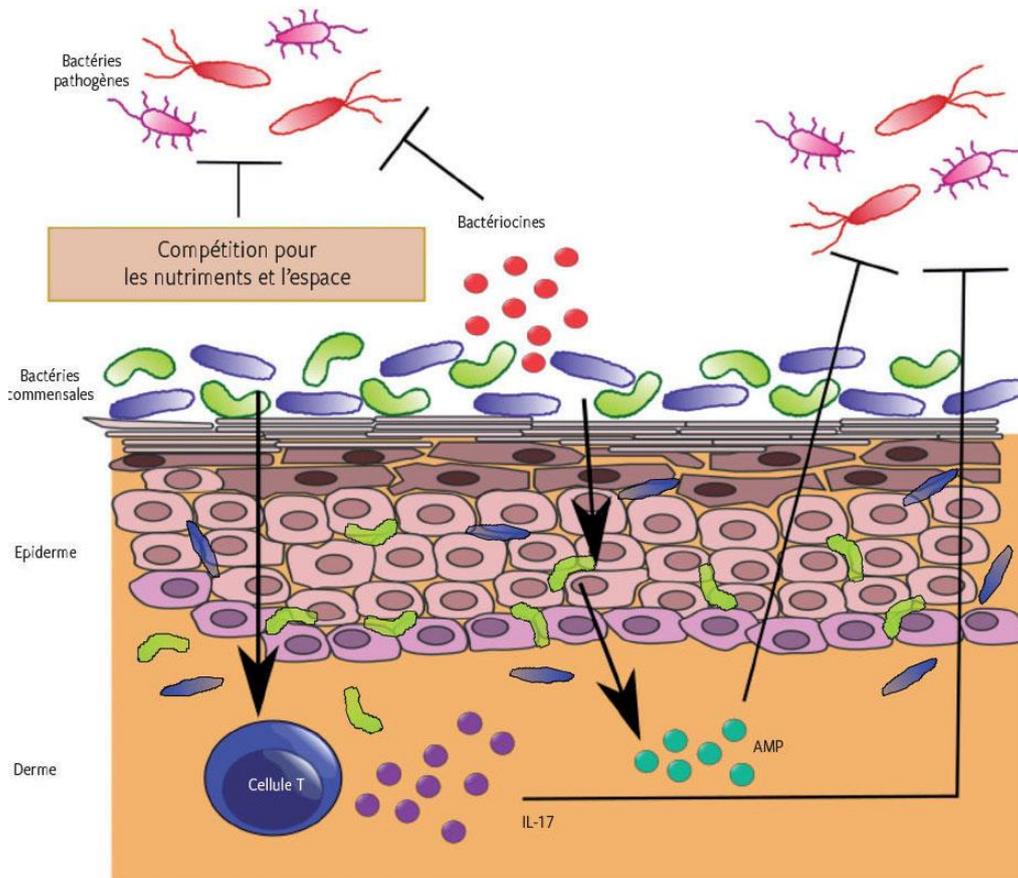


Figure 10 : Rôle du microbiote normal de la peau (20)

5. Facteurs influençant le microbiome (19)

Les facteurs spécifiques de l'hôte, tels que l'âge et le sexe, contribuent à la diversité microbienne observée au niveau de la peau.

L'âge a un effet important sur le micro-environnement de la peau. *In utero*, la peau du fœtus est stérile, mais la colonisation se produit immédiatement après la naissance, soit lors de l'accouchement ou dans les minutes qui suivent la naissance par césarienne. Les étapes expliquant la façon dont les communautés microbiennes de la peau sont établies et stabilisées au cours des premières années de la vie restent encore inconnues.

Peu d'éléments permettent d'expliquer comment le microbiote cutané participe à la maturation du système immunitaire du nouveau-né.

Pendant la puberté, les changements dans la production de sébum sont corrélés au niveau des bactéries lipophiles détectées sur la peau.

Les différences physiologiques et anatomiques entre les environnements cutanés masculins et féminins tels que la sueur, le sébum et la production d'hormones, expliquent en partie les différences observées entre les deux sexes.

Les facteurs environnementaux spécifiques à l'individu, comme la profession exercée, le choix des vêtements et l'utilisation d'antibiotiques, peuvent moduler la colonisation par la flore microbienne de la peau.

Les cosmétiques, savons, produits hydratants et d'hygiène sont également des facteurs pouvant contribuer à la variation du microbiote cutané. Ces produits modifient les conditions permettant le maintien de la barrière cutanée, mais leurs effets sur la flore microbienne de la peau restent flous.

Une température élevée et un fort taux d'humidité sont associés à une augmentation de la quantité de bactéries sur le dos, les voûtes axillaires et les pieds. De même, une humidité élevée et une faible température sont associées à un taux plus élevé de bactéries à Gram négatif sur le dos et les pieds.

Les rayons ultraviolets (UV) qui ont une activité bactéricide, pourraient participer également à une variabilité du microbiote cutané en relation avec une exposition aux UV différente suivant la zone géographique.

Généraux	Age Sexe Sites anatomiques Facteurs génétiques
Environnementaux	Climat (température, taux d'humidité) Localisation géographique
Immunitaires	Expositions antérieures Inflammation Statut immunitaire
Style de vie	Activité professionnelle Hygiène Conditions socio-économiques
Autres	Pathologies sous-jacentes (ex : diabète sucré) Médicaments (antibiotiques, corticothérapie...) Cosmétique

Tableau 1 : Facteurs exogènes et endogènes contribuant à la variation inter-individuelle du microbiote cutané (19)

6. Dysbiose

Quand il y a un déséquilibre de la flore cutanée, il y a une dysbiose. Il peut s'agir d'une diminution du nombre de bonnes bactéries ou d'une hausse des mauvaises bactéries. C'est une modification de la diversité bactérienne.

Beaucoup de facteurs vont entraîner ce déséquilibre.

La dysbiose favorise l'émergence de bactéries pathogènes et un dérèglement des réponses immunes qui peuvent être à l'origine du développement de certaines maladies cutanées comme l'acné, la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée ou peut-être même le psoriasis.

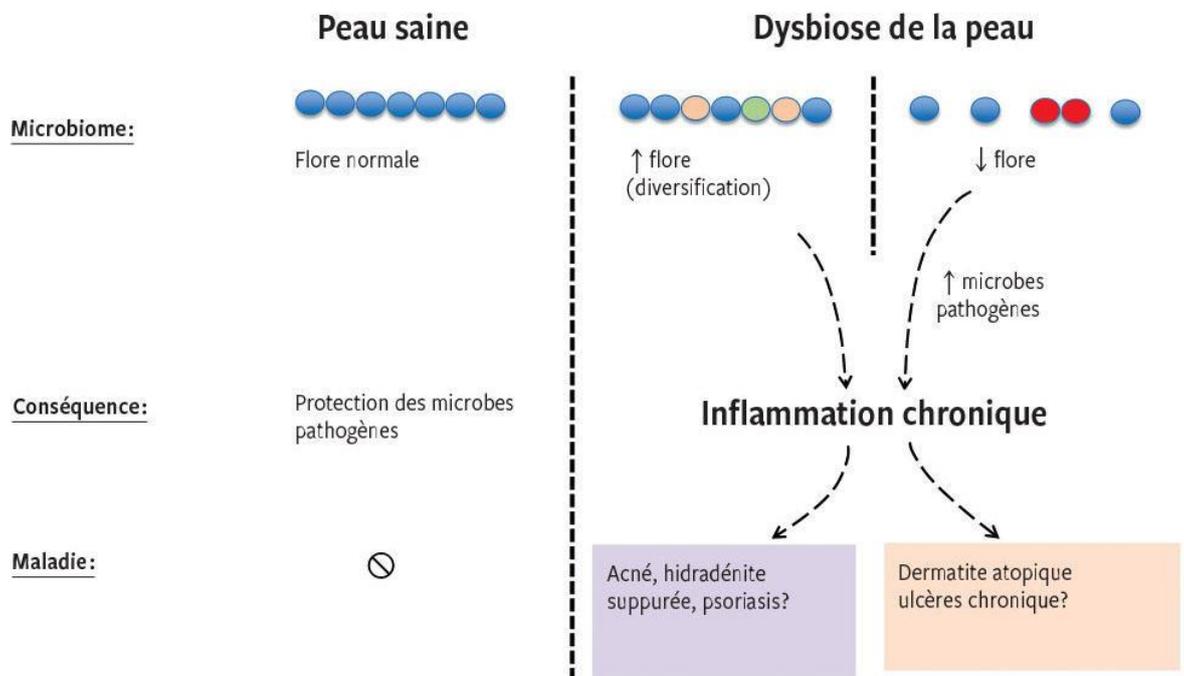


Figure 11 : Dysbioses et maladies de la peau (20)

7. Biofilm (19)

Les bactéries peuvent exister sous forme planctonique (libre) ou sous forme sessile (attachée), formant le biofilm. Le biofilm est une communauté sessile (polymicrobienne) caractérisée par des bactéries qui s'attachent irréversiblement à une surface ou une interface.

Ces bactéries sont agglomérées dans une matrice d'EPS (Extracellular Polymeric Substances) qu'elles produisent. Elles présentent un comportement altéré avec des modifications de croissance et d'expression des gènes.

La formation du biofilm est sous la dépendance de signaux chimiques (auto-inducteurs) permettant la communication entre bactéries, essentielle dans la constitution du biofilm. Ces signaux assurent la production d'exopolysaccharides (EPS), les interactions synergiques ou antagonistes entre les bactéries et les changements de phénotype des bactéries.

Ce biofilm a des conséquences cliniques. Les bactéries sessiles peuvent être résistantes aux antibiotiques. La concentration minimale inhibitrice peut être augmentée de 100 à 1 000 fois pour des bactéries sessiles par rapport à des bactéries planctoniques.

8. Biomarqueurs dans les dermatoses courantes

a. L'acné (16)

L'acné est une maladie inflammatoire du follicule pileux, localisée typiquement au niveau des zones grasses du corps (face, cou, dos), où prédomine à l'état physiologique, *Cutibacterium acnes*.

Des études de métagénomique bactérienne 16S de l'acné confirment que *C. acnes* représente plus de 90 % de la population bactérienne dans les zones atteintes. Il existe toutefois dans l'acné, une perte de diversité clonale de *C. acnes* avec comme corollaire, une abondance relative de certaines souches ; ainsi, un clone particulier de *C. acnes* (IA1 CC18) a été associé aux poussées d'acné. De plus, les follicules sains sont exclusivement colonisés par *Propionibacterium acnes*, alors que les lésions d'acné contiennent un mélange de *Staphylococcus epidermidis* et *P. acnes*

Deux bactéries commensales cutanées, *C. acnes* et *S. epidermidis*, jouent un rôle clé dans l'acné.

➤ *Cutibacterium acnes* (22)

Taxonomie :

Cette bactérie a été observée la première fois par Paul Unna en 1896 sur des coupes histologiques de lésions acnéiques.

Pendant longtemps, *C. acnes* était classé dans le genre *Corynebacterium*, (*Corynebacterium acnes*) faisant partie du groupe des corynébactéries anaérobies.

En 1971, les corynébactéries anaérobies ont été rattachées au *Propionibacterium*, sur la base de leurs homologies.

Jusqu'en 2016, *C. acnes* s'appelait *Propionibacterium acnes*. Il appartenait au genre *Propionibacterium*, de la classe Actinobacteria.

Les données des travaux génomiques ont renforcé l'idée de séparer le genre *Propionobacterium* en plusieurs clades. En 2016, quatre nouveaux genres sont donc apparus dont le genre *Cutibacterium*.

Cette nouvelle reclassification de l'ancien genre *Propionibacterium* est maintenant largement reconnue et utilisée par la communauté scientifique. On parlera désormais de *Cutibacterium acnes* et non de *Propionibacterium acnes*.

Au fil des années, l'arbre phylogénétique de *C. acnes* a évolué avec la modernisation des diverses techniques de typage moléculaire. Aujourd'hui, la population globale de *C. acnes* est divisée en six phylotypes distincts : IA1, IA2, IB, IC, II et III. Cette classification est basée sur des caractéristiques phénotypiques telles que les sérotypes, le typage par anticorps monoclonaux, les teneurs en sucre de la paroi cellulaire, les profils des acides gras, le séquençage du génome et la morphologie.

Habitat naturel :

C. acnes est une bactérie commensale qui prédomine au niveau des glandes sébacées et joue un rôle important dans l'homéostasie cutanée.

Bien que ce germe soit présent sur la peau en pré-puberté, la colonisation réelle de la peau par *C. acnes* commence 1 à 3 ans avant la maturité sexuelle. La charge bactérienne en *C. acnes* passe alors de $10/cm^2$ à $10^6/cm^2$ notamment au niveau du visage.

C. acnes serait également présent dans le tractus gastro-intestinal et la flore oropharyngée.

Ce dernier subit des variations importantes dans le temps et entre individus mais le facteur le plus important est la variabilité en fonction des sites cutanés. Malgré leur présence sur toutes les zones cutanées, ces bactéries sont prédominantes dans les zones riches en glandes sébacées telles que le dos, le visage ou le cuir chevelu.

Cette variabilité topographique pourrait être expliquée par l'activité lipolytique de *C. acnes*.

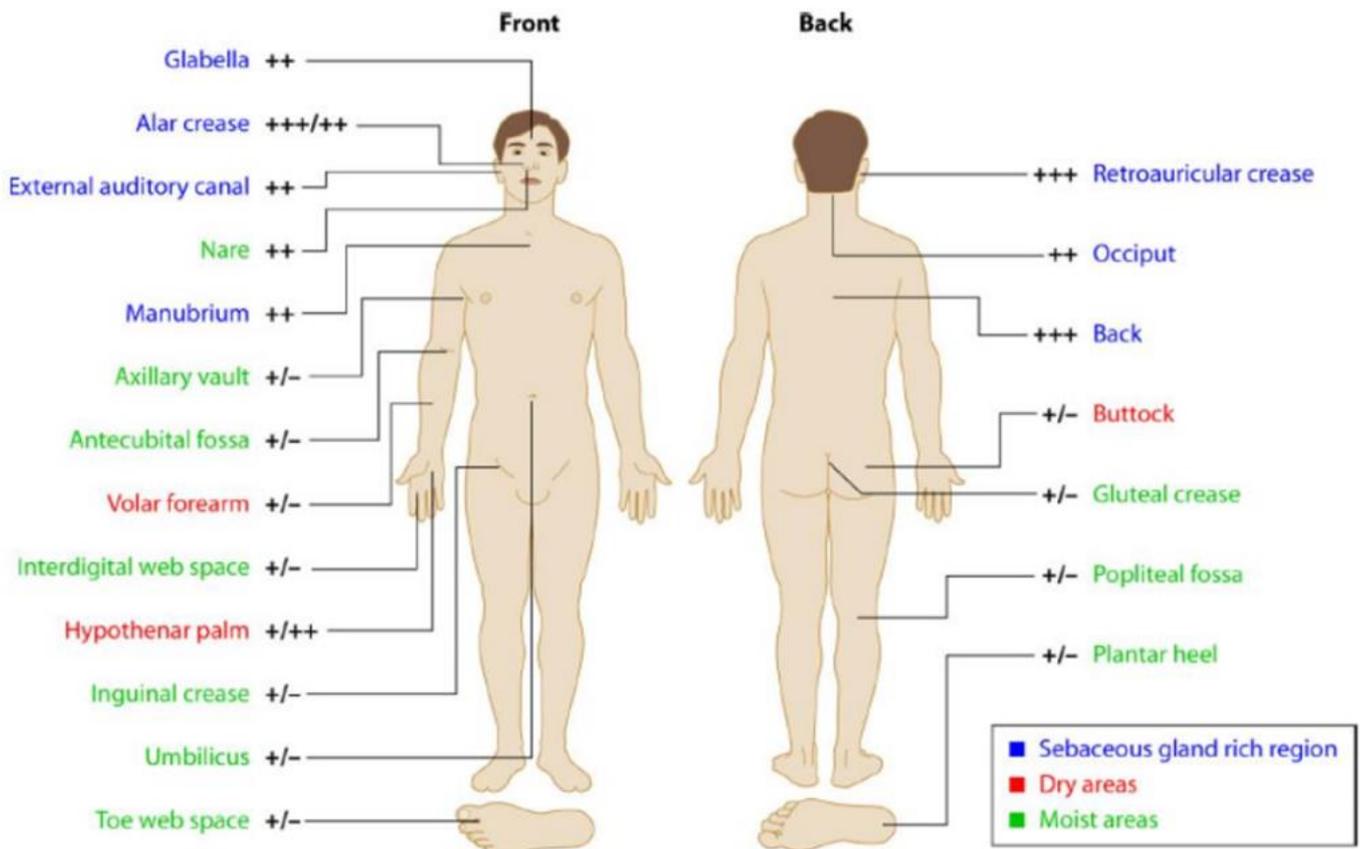


Figure 14 : Variabilité topographique de l'abondance relative cutanée des Propionibactéries (22)

Rôle :

La présence de *C. acnes* semble participer fortement au rôle barrière de la peau. *C. acnes* est capable de métaboliser les triglycérides pour libérer des acides gras libres. Par la production de ces acides gras libres, *C. acnes* jouerait un rôle de barrière, limitant l'invasion de germes pyogènes tels que *S. aureus* et *S. pyogenes* en modifiant le pH de la surface cutanée.

➤ Staphylococcus epidermidis (24)

Taxonomie :

Staphylococcus epidermidis aussi appelé staphylocoque blanc, fait partie de la famille des staphylococcaceae du règne Firmicutes.

Caractéristiques générales :

Ce sont des cocci à gram+, en amas, immobiles. Comme tous les Staphylocoques, cette espèce n'a pas d'exigence nutritive particulière. Son métabolisme respiratoire est aérobie-anaérobie facultatif.

Les colonies apparaissent lisses, rondes, bombées, non pigmentées, non hémolytiques sur gélose au sang de mouton, à 37°C.

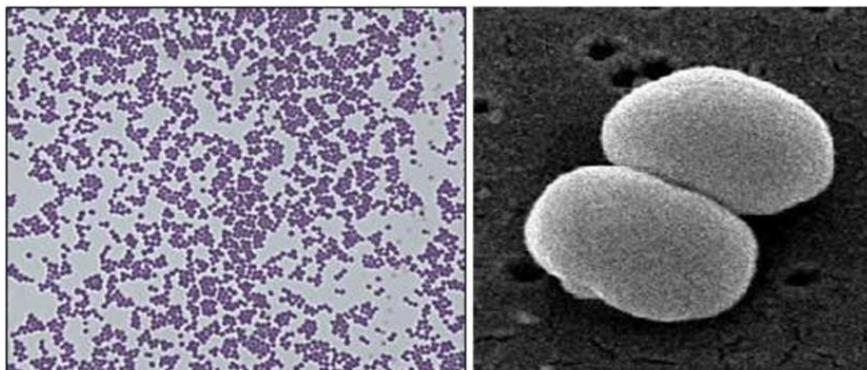


Figure 15 : *S. epidermidis* sur coloration de gram et microscope électronique (25)

S. epidermidis est naturellement sensible aux bêta-lactamines, aminosides, macrolides, synergistines, lincosamides, fluoroquinolones, glycopeptides, rifampicine, acide fusidique, cotrimoxazole, mais les résistances acquises sont très fréquentes et les souches souvent multi-résistantes.

Habitat naturel :

Il s'agit d'une bactérie commensale qui fait partie des espèces qui constituent l'essentiel de la flore résidente de la peau de l'homme et des animaux. Cette bactérie est transitoire dans les autres flores humaines.

C'est aussi l'un des pathogènes nosocomiaux les plus fréquents. La prévalence de *S. epidermidis* dans ce type d'infection est probablement due à son abondance sur la peau humaine et à sa capacité à adhérer aux surfaces des cathéters et à former des biofilms.

Rôle :

Staphylococcus epidermidis, l'une des bactéries commensales prépondérantes de la peau, est requis pour l'induction de l'expression de l'interleukine IL-17, une cytokine essentielle dans les réponses immunitaires protégeant contre les bactéries pathogènes invasives et les infections à candida.

La colonisation pathogène est également régulée notamment par la production de peptides antimicrobiens par *S. epidermidis*.

b. La dermatite atopique (DA) (16)

Cette affection inflammatoire chronique prurigineuse atteint les plis de flexion. Elle est très fréquente.

Il existe une colonisation des lésions par *Staphylococcus aureus* dans plus de 90 % des cas. L'analyse du microbiome des lésions de DA a confirmé la prédominance de *S. aureus* et une diminution de la diversité microbienne, notamment en cas de poussée de la maladie

c. *La maladie de Verneuil ou l'hidradénite suppurée (16)*

Cette maladie inflammatoire du follicule pileux prédomine au niveau des grands plis du corps : aisselles, aine, plis inter-fessiers, fesses et cuisses. Les manifestations initiales sont des nodules pouvant évoluer vers des lésions suppurées chroniques.

Les lésions suppurées sont principalement colonisées par des bactéries anaérobies, notamment *Prevotella* et *Porphyromonas*, alors que sur la peau saine, au niveau des plis, sont retrouvés essentiellement des Corynébactéries et des staphylocoques.

Il existe donc bien une variation du microbiome cutané chez ces patients, entre la peau saine et les zones lésionnelles. En outre, certaines bactéries sont associées aux zones lésionnelles les plus sévères, notamment *Parvimonas*, *Fusobacterium*.

d. *Le psoriasis (19)*

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui se manifeste par des plaques rouges présentant des squames. (26)

La culture bactérienne avait révélé que la prévalence de *S. aureus*, et en particulier de souches toxigènes de *S. aureus*, était très fortement augmentée au niveau cutané chez les patients présentant des lésions de la peau liées à un psoriasis en comparaison à des témoins sains.

Plus récemment, grâce à l'analyse métagénomique du microbiote cutané de sujets sains et de patients atteints de psoriasis, on a montré une importante diversité bactérienne au niveau des lésions cutanées des patients atteints de psoriasis en comparaison aux autres échantillons de peau. On retrouve une augmentation graduelle de la diversité au sein de phyla Firmicutes et Actinobacteria, associée à une perte de diversité en Proteobacteria.

Il en résulte l'identification de deux cutanéotypes distincts, les cutanéotypes Proteobacteria et Firmicutes-Actinobacteria, ce dernier étant plutôt associé à la survenue du psoriasis. De plus au sein des espèces, une augmentation des streptocoques et une diminution des *P. acnes* ont été observées.

La compréhension de la sous et sur représentation de certaines bactéries pourrait aider à une meilleure compréhension de la physiopathologie, au diagnostic et au traitement du psoriasis.

9. Lien entre le microbiome cutané et intestinal (27)

Depuis quelques années, des liens entre déséquilibre de la flore intestinale et diverses maladies ont été mis en évidence.

Le microbiote intestinal est un ensemble de micro-organismes (bactéries, levures, champignons) qui peuple nos intestins. Les micro-organismes présents dans notre tube digestif forment un écosystème en équilibre qui peut être modifié par plusieurs facteurs comme les traitements médicaux ou l'alimentation.

Plusieurs types de données épidémiologiques suggèrent un lien entre des changements de composition de ce microbiote intestinal (ou flore intestinale) et le développement de maladies allergiques.

Une étude menée chez la souris, met en relation le système de détection des virus, la composition du microbiote intestinal et le développement d'allergies cutanées. (28)

Cette étude s'est intéressée à des souris dépourvues du gène MAVS (Mitochondrial Antiviral Signaling Protein), un acteur central de la détection des virus par le système immunitaire. Les scientifiques ont observé chez ces souris un microbiote intestinal altéré et une réaction allergique cutanée exacerbée.

Afin de démontrer le lien entre ces deux observations, les chercheurs ont transféré le microbiote altéré à des souris saines. Ces dernières ont alors développé une réaction allergique exacerbée, démontrant que le transfert de flore en était responsable.

De plus, les biologistes ont révélé que cette modification du microbiote intestinal entraînait une augmentation de la perméabilité de l'intestin, permettant ainsi la migration de certaines bactéries intestinales vers la rate et les ganglions et l'augmentation de la sévérité de la réaction allergique cutanée par une stimulation du système immunitaire.

Ces résultats mettent en lumière le rôle protecteur inattendu d'une protéine antivirale (MAVS) sur la stabilité de la flore intestinale et démontre le lien entre ces 2 microbiotes.

D. La réponse inflammatoire (29) ; (30) ; (31)

1. Rappels et définitions

Historiquement, l'**immunité** est définie comme la capacité de l'organisme à éliminer les substances étrangères auquel il est exposé. Aujourd'hui, l'immunité assume d'autres fonctions : réponse contre le soi altéré, lutte antitumorale et le non soi (pathogènes, greffes, thérapie génique...), mais aussi la réparation tissulaire.

Le **système immunitaire** est l'ensemble des cellules, tissus et molécules qui sont responsables de l'immunité et donc de neutraliser le non soi.

La **réponse immune** est l'ensemble des mécanismes biologiques qui permettent à un organisme d'être protégé et d'assurer son intégrité.

2. Le déroulement de la réponse immunitaire

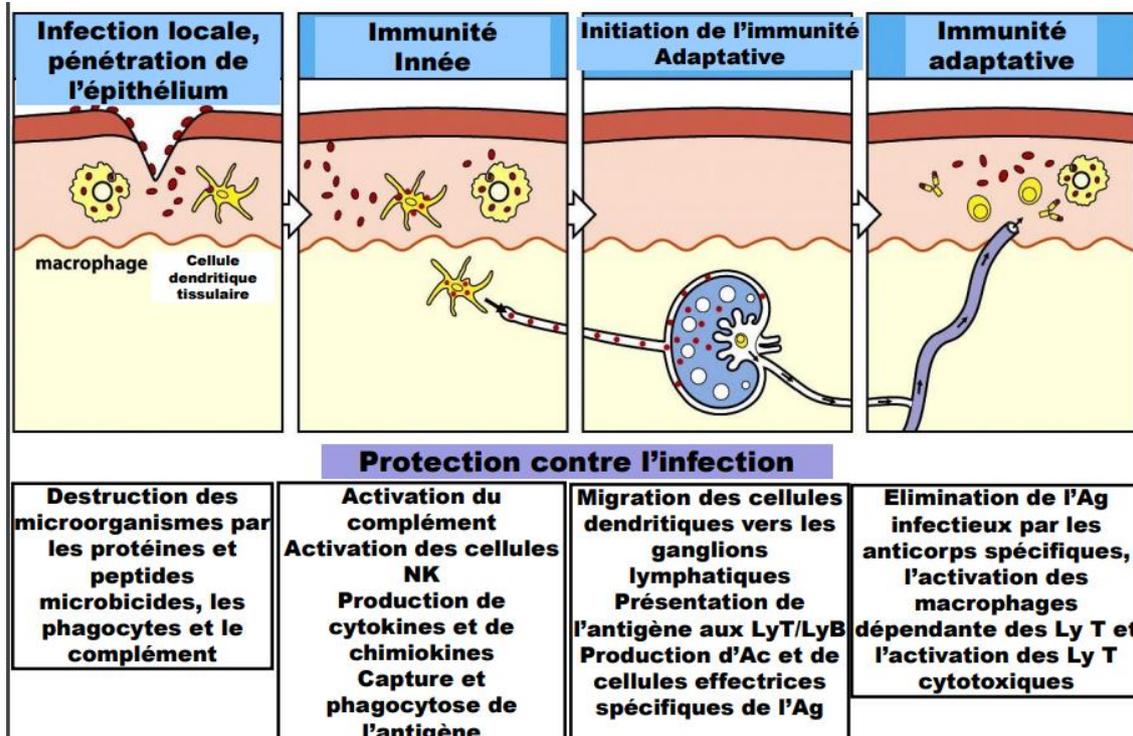


Figure 16 : La dynamique de la réponse immunitaire (29)

En temps normal, notre organisme est protégé des agents infectieux par la barrière cutanée. Si l'agent pathogène traverse cette barrière il déclenchera la réaction immunitaire. Deux types de réponses immunitaires entrent en jeu :

- D'une part la réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate.
- D'autre part la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique) qui est tardive.

Les deux types d'immunités sont importants pour neutraliser de façon efficace le pathogène.

a. L'immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense naturelle vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle est mise en jeu immédiatement.

Elle fait intervenir différents modules de défense :

- Des modules constitutifs comme la barrière peau-muqueuse.
- Des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite l'intervention des cellules phagocytaires et des cytokines.

La réponse immunitaire innée est basée sur la reconnaissance de motifs pathogéniques. Elle est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR (*Pattern Recognition Receptors*) et des molécules du non-soi appelées PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) présents au niveau des micro-organismes extérieurs.

La réponse immunitaire innée est médiée en premier lieu par des cellules résidentes des tissus. On y retrouve les mastocytes, les cellules dendritiques (CD) appelées aussi cellules sentinelles et les macrophages.

D'autre part, des cellules circulantes seront recrutées dans les tissus en danger. On retrouve les monocytes sanguins qui se différencient en macrophage, granulocytes et lymphocytes NK (*natural killer*). Des facteurs solubles sont aussi impliqués, on retrouve les facteurs du complément, des protéines de la phase aigüe, des cytokines et des molécules interféron (INF)

Toutes ces cellules présentent des récepteurs PRR.

Bien que ce système soit compétent, il ne reconnaît pas tous les pathogènes et ne conserve pas de mémoire, il n'y aura pas de protection renforcée lors d'une nouvelle infection. C'est pour cela qu'un deuxième type d'immunité entre en jeu, l'immunité adaptative.

Deux fonctions sont attribuées à l'immunité innée :

- Élimination du pathogène : avec phagocytose et lyse des cellules.
- Activation du système adaptatif : mise en place progressive grâce à la production de cytokines et induction de l'expression des molécules de co-stimulation.

Cette immunité innée va donc éliminer largement tous les pathogènes. Lors de la réaction il y a mise en place progressive du système adaptatif.

b. L'immunité adaptative

La réponse immunitaire adaptative ou acquise est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux. Elle se met en place après la réponse immunitaire innée. Elle est caractérisée par la participation des lymphocytes qui vont reconnaître des antigènes spécifiques. Ce type d'immunité va permettre non seulement d'éliminer tous les pathogènes, mais aussi de générer des cellules mémoires assurant une protection renforcée lors d'une nouvelle infection.

Les lymphocytes sont de deux types, les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT). Les lymphocytes T seront responsables de la réponse cellulaire avec leur récepteur TCR (T cell receptor) et les lymphocytes B de la réponse humorale avec comme récepteur le BCR (B cell receptor). Ces 2 volets sont complémentaires car ils vont être mis en jeu pour neutraliser des pathogènes qui ont des caractéristiques différentes.

L'immunité humorale est sollicitée quand notre organisme doit se débarrasser de bactéries extracellulaires. A l'inverse, l'immunité cellulaire est activée si notre organisme doit se débarrasser d'un pathogène intracellulaire.

3. Cellules impliquées dans l'immunité innée

a. Généralités

Toutes les cellules quelles qu'elles soient, proviennent de la moelle osseuse. Il va ensuite y avoir des différenciations, de cellules immatures à matures.

On va distinguer deux grands groupes :

- Les cellules lymphoïdes
- Les cellules myéloïdes

L'immunité innée dérive plutôt de cellules de la lignée myéloïde à l'exception de la cellule NK, qui est un lymphocyte (même morphologie qu'un B ou un T), mais qui fait partie de l'immunité innée.

b. Les phagocytes

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux, on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.

➤ Le monocyte :

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes. Cette cellule se différenciera en macrophage.

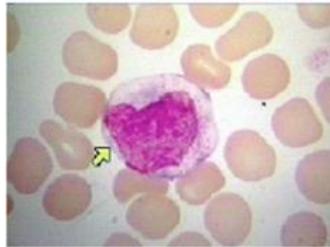


Figure 17 : Le monocyte

➤ Le macrophage :

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Un des rôles principaux des macrophages est le nettoyage de l'organisme, en présence de corps apoptotiques et nécrotiques, de poussières et d'agents pathogènes. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme (tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...).

Ils jouent également le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA), mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques ; ils présentent donc des molécules de classe 2 du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

Les macrophages présentent les récepteurs membranaires CD4, B7 et CCR5, pratiquement tous les PRR membranaires (= PRR endocytaire), et les molécules de classe 1 et 2 du CMH.

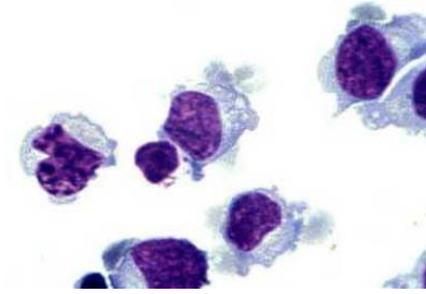


Figure 18 : Le macrophage

➤ La cellule dendritique (CD) :

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus.

La cellule dendritique exerce différents rôles dans la réponse immunitaire. Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

C'est une cellule qui se trouve à l'interface de l'immunité innée et adaptative.

Les cellules dendritiques présentent pratiquement tous les PRR membranaires (= PRR endocytaire), les récepteurs membranaires CD4, B7 et les molécules de classe 1 et 2 du CMH pour présenter l'antigène.



Figure 19 : La cellule dendritique

➤ Les polynucléaires ou granulocytes :

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les acidophiles, qui tirent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts. Leur rôle principal est la phagocytose.

Les **polynucléaires neutrophiles** sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Ils passent ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin où ils se situent en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.



Figure 20 : Le polynucléaire neutrophile

Les **polynucléaires basophiles** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes, ils déversent le contenu de leurs granulations, dont l'histamine, qui active la réaction inflammatoire.

Les **polynucléaires acidophiles** (ou **éosinophiles**) déclenchent une action antiparasitaire en déversant le contenu de leurs granules. Ils jouent un rôle mineur dans l'allergie.

c. La cellule NK (Natural Killer)

La cellule NK (« Cellules tueuses naturelles ») fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T. La cellule NK est caractérisée par le cluster de différenciation CD56.

La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe 1 du CMH, et sont également capables de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Pour se faire, elle présente deux grands types de récepteurs : récepteur activateur et inhibiteur.

Lorsque la NK reconnaît un CMH classe I, le frein n'est pas levé (ce frein est là en permanence). Si, à l'inverse, il n'y a pas de molécules de CMH classe I, l'activité de la NK n'est plus inhibée, le frein est levé. La cellule NK est activée et lyse la cellule cible. La cellule NK est spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe I du CMH.

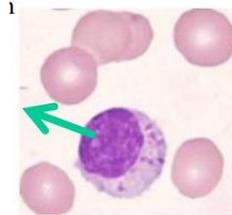


Figure 21 : La cellule Natural Killer

d. Autres cellules (32)

Les kératinocytes jouent un rôle important dans la réponse immunitaire de la peau. Ils expriment un certain nombre de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR), notamment les récepteurs Toll-like (TLR) et les récepteurs activés par une protéase (PAR), qui reconnaissent les microbes via différentes entités moléculaires conservées. De plus, ils expriment un certain nombre de peptides antimicrobiens, de cytokines et de chimiokines. L'activation des PRR peut rapidement augmenter l'expression de ces molécules, ce qui entraîne des effets antimicrobiens directs ainsi que le recrutement de cellules immunitaires supplémentaires.

4. Les cytokines (33)

La réponse immunitaire est la résultante d'interactions complexes entre plusieurs types cellulaires qui communiquent entre eux par l'intermédiaire de facteurs solubles : les cytokines.

Les cytokines sont synthétisées par différentes cellules de l'organisme. Elles circulent dans l'organisme par divers moyens en fonction de la distance qui les sépare de leurs cellules cibles :

- La même cellule sécrète la cytokine et est la cellule cible (mode autocrine).
- La cellule sécrète une cytokine qui agit sur la cellule voisine (mode paracrine).
- Les cytokines circulent dans le sang jusqu'à leurs cellules cibles (mode endocrine).

Les cellules cibles possèdent en surface des récepteurs spécifiques des cytokines. La fixation de la cytokine sur le récepteur de la cellule cible provoque l'action de la cytokine.

Leurs fonctions sont nombreuses et importantes :

- Régulation des réactions immunitaires ;
- Réactions inflammatoires ;
- Croissance et maturation des cellules sanguines ;
- Survenue et développement des tumeurs et des maladies auto-immunes.

Lors de la réaction immunitaire innée, les cytokines sont libérées suite à l'activation du signal danger induit par les interactions PAMP-PRR. Cette interaction va déclencher la réponse inflammatoire, correspondant à la sécrétion de facteurs solubles qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation :

- Les **cytokines pro-inflammatoires** : le TNF- α , les chimiokines et les interleukines IL-1, IL-6, IL-12 et IL18.
- Les **substances vasodilatatrices** : le monoxyde d'azote (NO) et les prostanoïdes.
- Les **cytokines anti-inflammatoires** : l'interleukine-10 et le TNF- β , jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.

5. Les organes et tissus lymphoïdes

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes :

Les **organes lymphoïdes primaires** ont la capacité de produire, et de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.

Les **organes lymphoïdes secondaires** sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) comprenant les amygdales et les plaques de Peyer.

6. Les mécanismes de l'immunité innée

Une fois que l'agent infectieux passe la barrière cutanée et entre dans l'organisme, les cellules immunitaires entrent en action. En effet, une fois reconnu (interaction PRR-PAMP), l'agent infectieux sera phagocyté par une cellule phagocytaire qui sera à l'origine de la formation du signal danger, et qui activera ainsi la réaction inflammatoire à l'endroit où elle est rentrée en contact avec l'agent pathogène. L'activation de la réaction inflammatoire se fera grâce à des cytokines.

a. La phagocytose

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose.

La phagocytose se réalise en plusieurs étapes :

La **phase d'adhérence** correspond à la reconnaissance des pathogènes par des récepteurs de la membrane plasmique des cellules phagocytaires. Cette phase déclenche la phagocytose proprement dite.

La **phase rhéologique** correspond à la formation de prolongements cytoplasmiques que l'on appelle des pseudopodes qui enveloppent entièrement la bactérie. Il y a ainsi formation d'une vacuole dans laquelle se trouve la bactérie ; on appelle cette vacuole le phagosome.

La **phase de destruction** correspond à la digestion de la bactérie par fusion du phagosome avec des lysosomes, formant ainsi le phago-lysosome. La digestion sera réalisée par différents mécanismes : acidification, hydrolyse par des enzymes hydrolytiques (lysozyme, protéase), production de dérivés toxiques de l'oxygène (ions superoxydes), production de dérivés nitrés.

Enfin, soit la phagocytose conduit à l'élimination complète de la bactérie (majorité des cas), soit il y a un peptide antigénique qui reste et qui se combine avec un CMH pour aller stimuler ensuite la réponse immunitaire adaptative.

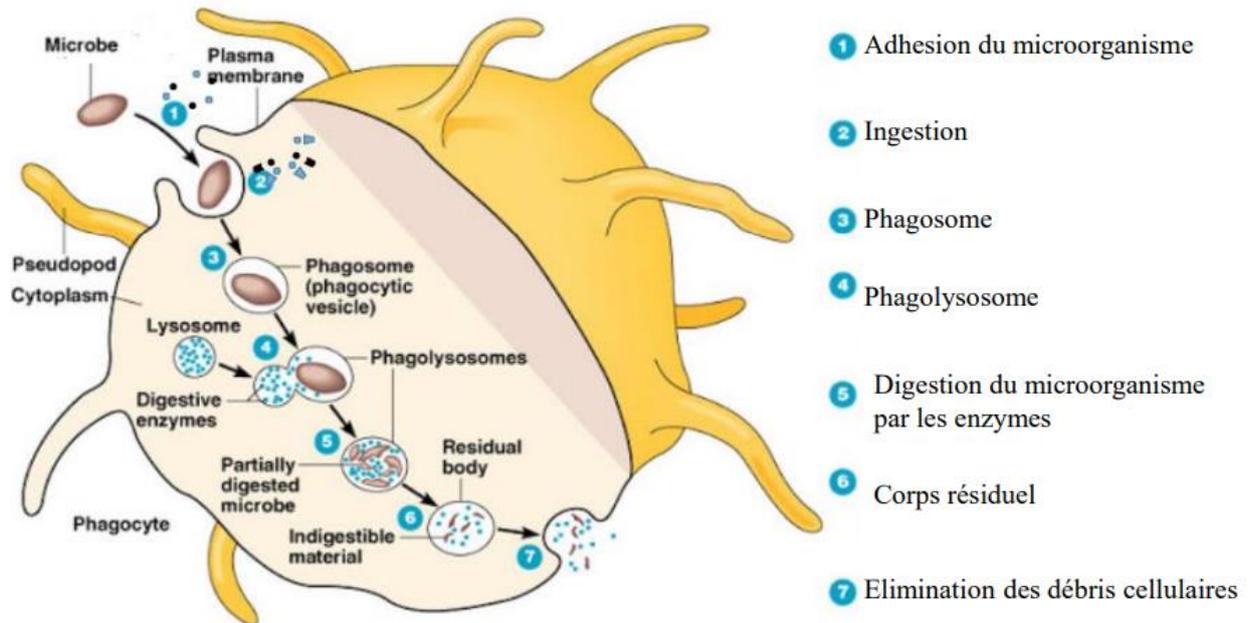


Figure 22 : Les étapes de la phagocytose (30)

b. La réaction inflammatoire

Lorsqu'il y a une activation de l'immunité, des cellules vont être attirées vers le site de l'inflammation pour effectuer leur rôle grâce à différents signaux.

La réponse inflammatoire comprend 3 étapes :

1. **Phase vasculaire** : Il y aura une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire qui a pour conséquence une augmentation du débit sanguin. Cette phase se traduit par de la chaleur et une rougeur au niveau du site de l'inflammation.

2. **Phase cellulaire** : correspond au ralentissement circulatoire et à l'accumulation des leucocytes sur la lésion. La migration des cellules se nomme la diapédèse.

3. **Phase de réparation** : Elle est fonction de la durée et de la nature du processus inflammatoire, si le stimulus est entretenu, la plaie devient chronique.

La réaction inflammatoire est un mécanisme clef dans la défense de l'organisme car elle tend à limiter l'invasion tissulaire en détruisant les germes avant l'installation d'une réponse immunitaire spécifique.

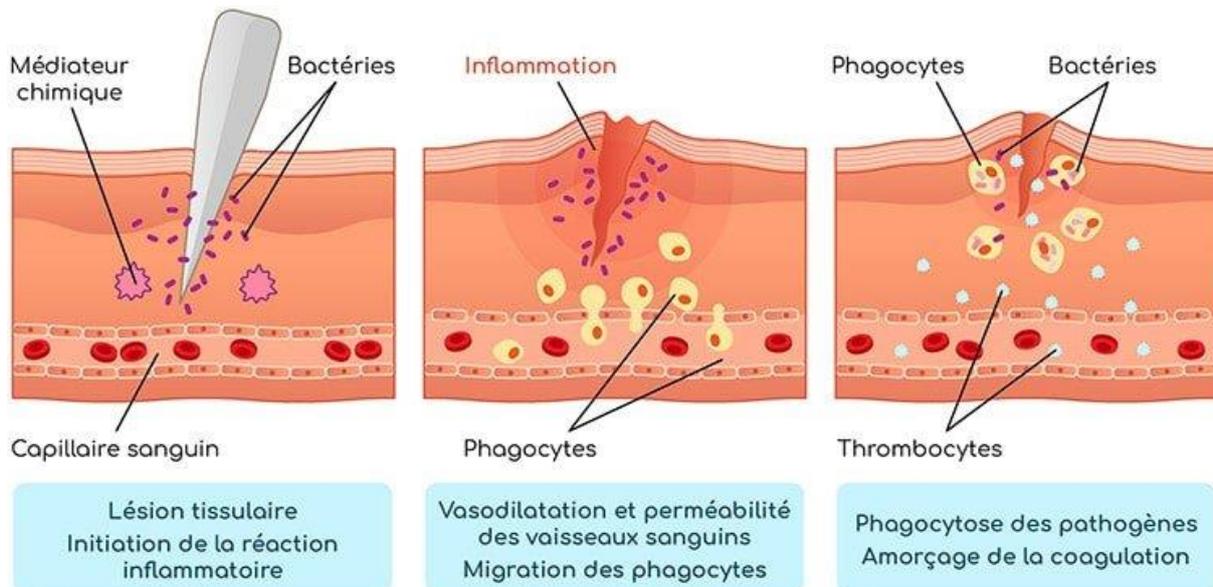


Figure 23 : Schéma de la réaction inflammatoire (34)

II. L'acné : de la physiopathologie aux formes cliniques

A. Généralités (35)

L'acné est une affection inflammatoire chronique du follicule pilosébacé qui touche une large majorité d'adolescents mais pas seulement. Le plus souvent bénigne, elle peut néanmoins avoir un retentissement psychosocial important en raison des lésions qu'elle entraîne.

Pour donner quelques chiffres, l'acné représente environ 6 millions de personnes en France, dont 72% d'adolescents entre 11 et 18 ans. A l'âge adulte, la prévalence est variable selon les études, environs 12% chez les femmes et 3% chez les hommes. Dans 20% des cas, il s'agit d'une acné modérée à très sévère.

B. Physiopathologie (35)

L'acné est une pathologie multifactorielle. Elle résulte de la succession de trois mécanismes étroitement liés. On retrouve une hyperséborrhée, une hyperkératose du follicule pilosébacé et une inflammation. Ces acteurs sont influencés par des facteurs génétiques, hormonaux, chimiques et psychosomatiques.

Depuis une dizaine d'années, des progrès dans la connaissance des mécanismes de l'acné ont été faits. Il a été démontré que la perte de diversité microbienne parmi les communautés commensales de la peau s'accompagne de troubles inflammatoires cutanés. Ces découvertes peuvent constituer une cible intéressante pour le développement de nouveaux traitements et une meilleure prise en charge du patient.

1. Hyperséborrhée

La glande sébacée produit le sébum et participe à la formation du film hydrolipidique. L'augmentation de l'excrétion de sébum, l'altération de la composition des lipides et le rapport oxydant/antioxydant des lipides de surface de la peau sont les principaux événements concomitants associés au développement des lésions acnéiques.

De nombreux facteurs interviennent dans cette hyperproduction de sébum. Il a été démontré plus haut tous les facteurs du contrôle de la sécrétion sébacée. Le principal est la stimulation de la glande sébacée par les androgènes. La chaleur intervient aussi en provoquant une sudation et une augmentation de la production de sébum.

2. Hyperkératose

L'hyper-kératinisation entraîne la fermeture de l'infundibulum du canal folliculaire. Ce processus est dû à des anomalies de la prolifération des kératinocytes, aboutissant à la formation d'une couche cornée formée de cellules mortes à la surface de la peau. Il y a dans l'acné un déséquilibre entre la production des kératinocytes et leur desquamation, le renouvellement cellulaire est trop rapide.

Cette kératinisation intense empêche l'évacuation normale du sébum et constitue un milieu propice au développement de certaines bactéries. Ce bouchon est à l'origine des lésions rétentionnelles appelées comédons.

Plusieurs facteurs augmentent cette production de kératine au niveau de l'infundibulum. Le soleil avec le rayonnement UV (Ultra-Violet) entraîne une accélération de la différenciation des kératinocytes, ce qui induit un épaissement de la peau qui vient obstruer l'écoulement du sébum.

3. Dysbiose et inflammation : nouvelles découvertes

De récentes études montrent que la peau inflammatoire est associée à des changements dans la composition du microbiote cutané de patients acnéiques, en comparaison avec des patients contrôles.

Des changements ont été observés en particulier sur les familles de commensaux cutanés *Propionibacteriaceae*, *Staphylococcaceae* et *Enterococcaceae*, suggérant l'importance de l'équilibre pour maintenir l'homéostasie de la peau et contrôler le processus inflammatoire cutané.

Les mécanismes de l'inflammation dans l'acné font actuellement l'objet d'intenses recherches.

a. *Cutibacterium acnes*

➤ Prolifération de *C.acnes* (36)

Auparavant, on pensait que la prolifération de *Cutibacterium acnes* au niveau des lésions acnéique était la cause de l'inflammation. Aujourd'hui, on a constaté que le patient acnéique n'abrite pas plus de souche de *C.acnes* que le sujet sain.

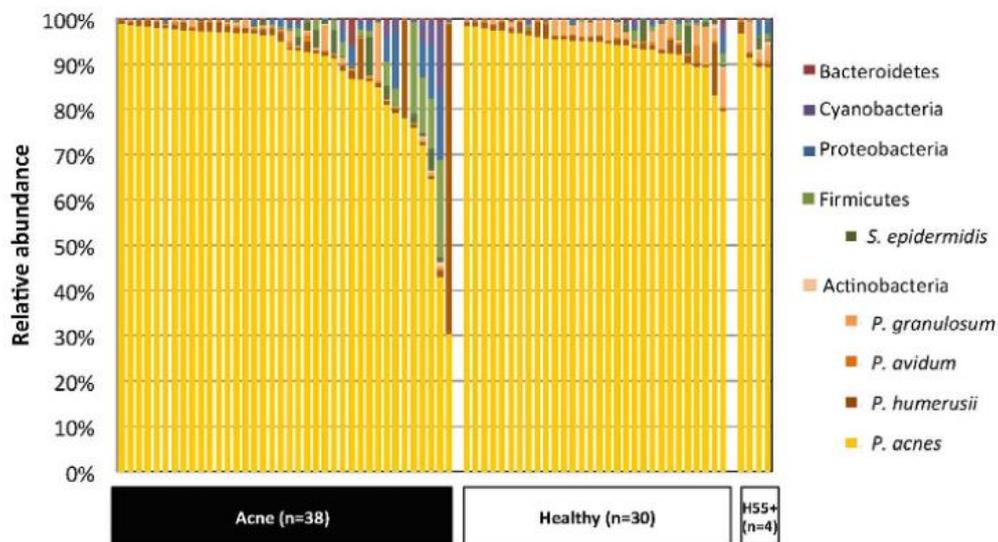


Figure 24 : Abondances relatives des espèces bactériennes dans le follicule sujet sain / acnéique (36)

Chaque colonne représente les abondances relatives des espèces bactériennes trouvées chez chaque individu. *P. acnes* était la bactérie dominante de la peau chez tous les individus sauf un. En moyenne, *P. acnes* représentait 91% des taxons bactériens identifiés.

La prolifération de *C.acnes* n'est pas responsable de l'apparition d'acné.

➤ Perte de diversité des phylotypes (37)

La sévérité de l'acné inflammatoire n'est pas liée à la prolifération de *C. acnes* mais à la perte de diversité des phylotypes de *C. acnes*.

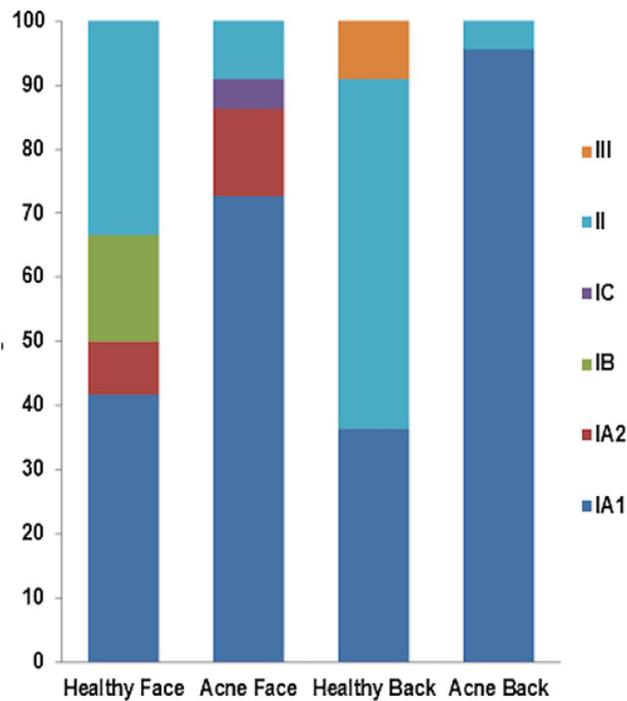


Figure 25 : Répartition des différents phylotypes de *C. acnes* (37)

Sur cette figure on peut voir que le phylotype IA1 (en bleu foncé) est abondant dans la peau acnéique. Cette perte de diversité a été identifiée sur le visage des patients souffrant d'acné légère à modérée, ainsi que sur le dos de ceux souffrant d'acné sévère.

Le phylotype IA1 peut également être appelé complexe clonal CC18 ou type A1 SLST.

La dysbiose est liée à la perte de diversité des phylotypes de *C. acnes*.

➤ Adaptation des phylotypes à un environnement sébacé (38)

Le sébum produit par les glandes sébacées induit la sélection d'un sous type de souche de *C.acnes*. Il était donc intéressant de documenter l'adaptation de souches distinctes de *C.acnes*.

Pour démontrer cela, les souches RT4 et RT5 qui sont de sous-type IA associés à l'acné et les clones RT6 qui colonisent la peau non acnéique ont été mis en culture dans des milieux différents, dont un milieu sébacé (SLM) spécialement conçu pour reproduire l'environnement riche en lipides de la glande sébacée.

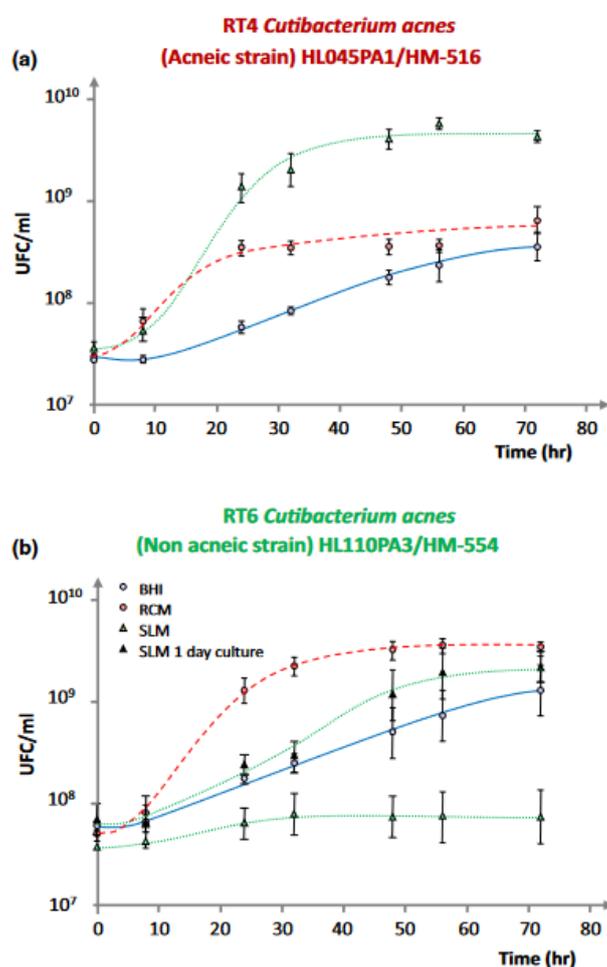


Figure 26 : Cinétique de croissance des souches acnéiques RT4 (a) et non acnéiques RT6 (b) de *Cutibacterium acnes* dans différents milieux. (38)

Légende :

- BHI : infusion cerveau-cœur (Bleu),
- RCM : milieu clostridien renforcé (Rouge)
- SLM : milieu sébacé (Vert) après 3 jours et 1 jour de préculture dans le RCM.

Comme la figure ci-dessus le montre, la souche RT4 a obtenu une croissance maximale dans le milieu sébacé et une croissance plus faible dans les deux autres milieux. La souche non acnéique RT6 s'est développée préférentiellement dans le RCM (milieu à clostridium) et marginalement dans le milieu sébacé.

Ces différences ont été corrélées à la surface lipophile de la souche RT4 et à la surface plus polaire de la souche RT6.

Cette étude suggère que les souches acnéiques et non acnéiques sont liées à des niches environnementales différentes.

➤ Gènes de virulence (39)

Après avoir vu qu'il existait une différence entre les souches acnéiques et non acnéiques en termes de milieu biologique, des chercheurs se sont intéressés à étudier les différences en termes d'expression des gènes de virulences.

Il est en effet essentiel de saisir les différences génétiques entre les souches de *C. acnes* associées à l'acné et les autres souches pour comprendre les différences phénotypiques et leurs rôles respectifs.

Afin de déterminer si les variations génomiques entre les souches de *C. acnes* peuvent expliquer leurs disparités de virulence, une étude comparative détaillée du génome de HL096PA1 et de KPA171202 a été menée.

Le génome HL096PA1 appartient au phylotype IA qui est fortement associé à l'acné et résistant à de nombreux antibiotiques. Le génome KPA171202 appartient au phylotype IB, qui n'a pas été spécifiquement associé à l'acné.

Les résultats ont montré que ces deux souches partagent 94% de leur séquence en commun.

Par rapport à KPA171202, la caractéristique spécifique la plus significative de HL096PA1 est la présence d'un plasmide. Un plasmide est un élément génétique du cytoplasme, séparé et indépendant du chromosome, hébergé par un hôte bactérien et dont la réplication est autonome. Les plasmides sont des morceaux d'ADN qui peuvent se transmettre par transfert horizontal, de cellule en cellule.

La fonction plasmidique la plus importante est la dissémination des gènes entre les populations bactériennes, ce qui leur confère des avantages en termes de sélection, comme la résistance acquise aux antibiotiques.

Ce plasmide de *C. acnes* porte un locus d'adhérence, dont il a été démontré qu'il favorise la colonisation et la formation de biofilm chez plusieurs pathogènes humains.

Les connaissances acquises grâce à cette étude comparative peuvent potentiellement conduire à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques ciblées pour l'acné contre une lignée spécifique de *C. acnes* associée à la maladie.

➤ Lien avec la réponse inflammatoire (40)

Depuis plusieurs années, on sait que *Cutibacterium acnes* joue un rôle clé dans l'activation du système immunitaire inné (SII) et le processus d'inflammation cutanée, car il est capable d'induire la libération de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes et les cellules immunitaires. Il est également connu pour induire l'expression des TLR (*Toll-Like Receptor*) qui font partie des PRR (*Pattern Recognition Receptors*) impliqués dans la reconnaissance du non-soi.

Cutibacterium acnes est un facteur crucial dans la survenue de l'acné. La perte de diversité des phylotypes est un déclencheur du processus inflammatoire cutané.

Une étude a examiné l'association entre la perte de diversité des phylotypes de *C. acnes* et l'impact sur l'activation du système immunitaire inné. (40)

La réponse du système immunitaire inné de la peau après incubation avec les phylotypes IA1, II ou III individuellement et avec la combinaison des phylotypes IA1 + II + III, a été étudiée dans un système d'explants de peau *in vitro*. La réponse inflammatoire a été surveillée par immunohistochimie et par des tests ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*), ciblant une sélection de marqueurs immunitaires innés dont les interleukines IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TGF- β .

Un contrôle positif a été obtenu en incubant des explants de peau avec du LPS (lipopolysaccharides) d'*Escherichia coli*, et un contrôle négatif a été obtenu en incubant des explants de peau dans des milieux de culture seuls.

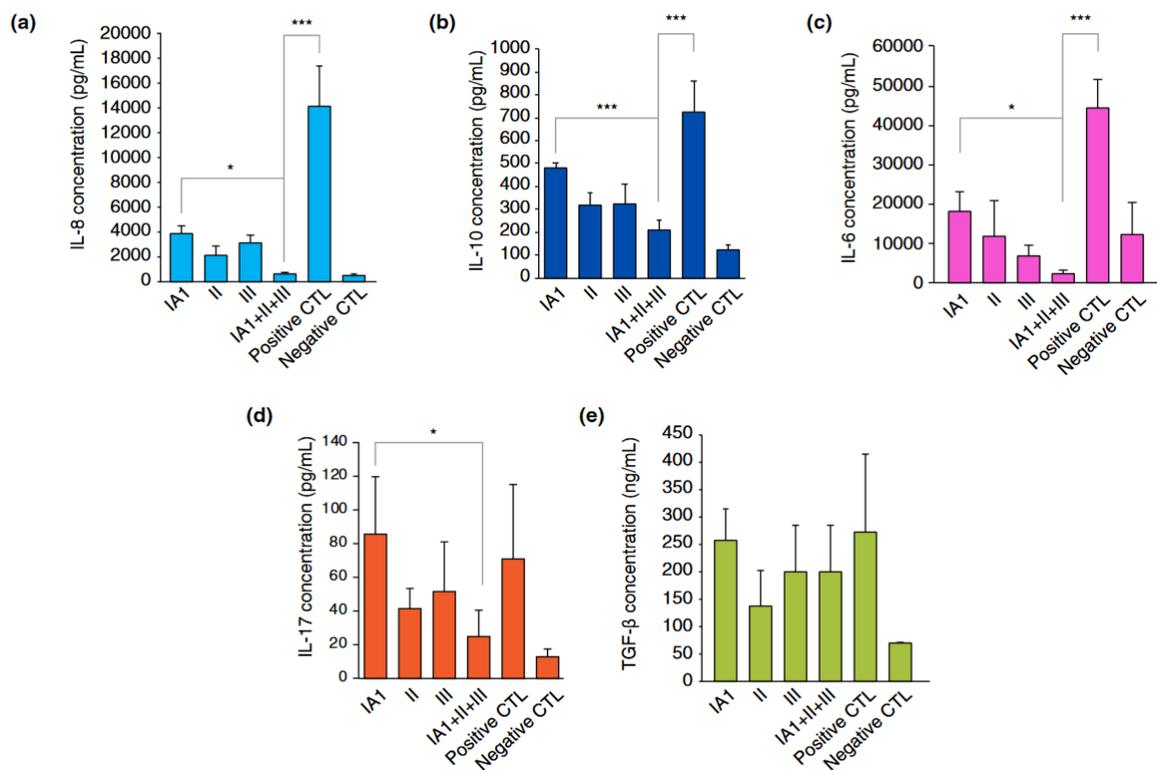


Figure 27 : Evaluation des concentrations de cytokines libérées (40)

Les résultats de trois donneurs ont été combinés et la variation est indiquée sous forme d'écart-type moyen * $p < 0,05$, *** $P < 0,001$.

Les marqueurs de l'immunité innée étaient significativement régulés à la hausse dans la peau lorsqu'ils étaient incubés avec le phylotype IA1 seul par rapport à la combinaison IA1 + II + III.

La perte de la diversité des phylotypes de *C. acnes* a été identifiée comme un déclencheur de l'activation du système immunitaire inné, conduisant à une inflammation cutanée.

Ces données innovantes soulignent la possibilité de mettre en place de nouvelles approches pour traiter l'acné. En effet, le maintien de l'équilibre entre les différents phylotypes de *C. acnes* pourrait être une cible intéressante pour le développement de futurs médicaments.

De plus, deux cytokines prédominent dans l'acné, on retrouve principalement les interleukines IL1B et IL17A.

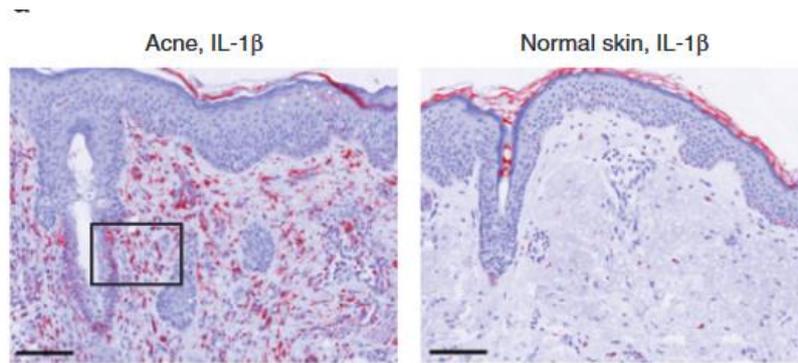


Figure 28 : Expression d'IL-1b dans des coupes humaines d'acné ou de peau normale (41)

Il a été démontré des niveaux élevés (450 fois en moyenne) de l'ARNm de l'IL-1b de manière sélective dans les biopsies de peau de l'acné.

Pour vérifier si *C. acnes* est un déclencheur pro-inflammatoire de la production d'IL-1b observée dans les lésions acnéiques, des monocytes humains ont été exposés in vitro à *C. acnes*. Dans les 24 heures suivant l'exposition à *C. acnes*, une synthèse significative de pro-IL-1b et une sécrétion ultérieure d'IL-1b mature ont pu être détectées dans les lysats cellulaires et les surnageants de culture cellulaire.

Il a été fait de même pour l'interleukine IL17. Son expression est beaucoup plus élevée chez un patient acnéique que chez un sujet sain.

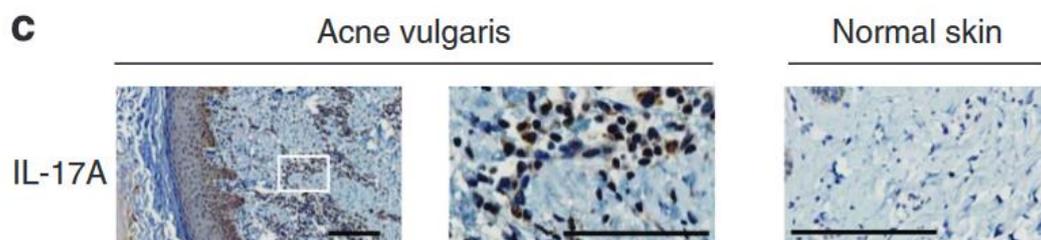


Figure 29 : Expression d'IL-17 dans des coupes humaines d'acné ou de peau normale (42)

Ces résultats montrent que le commensal *C.acnes* peut déclencher une réponse immunitaire au niveau de la peau, établissant ainsi l'IL-1b et l'IL-17 comme de nouvelles cibles thérapeutiques possibles dans l'acné.

➤ Biofilm (43)

Les biofilms sont des communautés bactériennes sessiles enfermées dans une matrice extracellulaire qui possèdent un système de communication bien développé et peuvent réguler la croissance et le métabolisme bactérien, conférer une résistance aux antimicrobiens et aux cellules inflammatoires de l'hôte, et modifier le métabolisme de l'hôte. Des biofilms ont été observés sur la peau saine et dans un certain nombre d'affections dermatologiques.

Certains auteurs proposent que *C.acnes* se trouve dans les unités pilo-sébacées sous forme de biofilm plutôt que de bactéries flottantes librement. Bien que les biofilms de *C.acnes* n'aient encore jamais été directement observés dans l'unité pilo-sébacée, cette bactérie peut former des biofilms *in vitro* et *in vivo* sur un certain nombre de dispositifs médicaux.

De plus, la séquence complète du génome de *C.acnes* a révélé trois groupes distincts de gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'EPS (substances polymériques extracellulaires formant la matrice), des protéines d'adhésion et l'homologue de luxS (ORF405), responsable de la production de la molécule QS AI-2 (*Autoinducer-2*), une molécule auto-inductrice qui permet aux bactéries un contrôle collectif.

Des options de traitement telles que la thérapie photodynamique conçue pour endommager les biofilms de *C.acnes* sont étudiées avec des résultats prometteurs.

➤ Lipases (22)

D'autres facteurs, comme les lipases produites par *C. acnes*, renforcent le pouvoir pro-inflammatoire de la bactérie. Ces lipases hydrolysent le sébum en acides gras libres à courtes chaînes, connus pour être pro-inflammatoires

b. *Staphylococcus epidermidis* et homéostasie cutanée (21)

Cutibacterium acnes a été identifié comme l'un des principaux déclencheurs de l'acné. Cependant, la connaissance croissante du microbiome de la peau humaine soulève des questions

sur le rôle d'autres commensaux de la peau, tels que *Staphylococcus epidermidis*, dans la physiopathologie de cette maladie.

La dysbiose chez les patients acnéiques est associée à une diminution du nombre de *S. epidermidis* et à une sur colonisation par des phylotypes sélectionnés de *C. acnes* dans l'unité sébacée, ce qui entraîne différents niveaux d'activation de l'immunité innée, et donc différents niveaux de gravité de l'acné inflammatoire.

Des recherches récentes semblent confirmer le rôle bénéfique de *S. epidermidis* dans la physiopathologie de l'acné en limitant la colonisation de la peau et l'inflammation induite par *C. acnes*. Cependant, un déséquilibre en faveur de *S. epidermidis* peut également avoir d'autres conséquences sur la santé tel que des infections nosocomiales.

Par conséquent, une homéostasie cutanée devrait être l'objectif final de tout traitement de l'acné.

➤ Interaction entre *S. epidermidis* et *C. acnes* : (21)

S. epidermidis et *C. acnes* utilisent le glycérol comme source de carbone commune pour produire différents acides gras à chaîne courte (AGCC) ayant des propriétés antibactériennes concurrentielles . Ils sont tous deux présents dans les lésions acnéiques.

Il a été démontré *in vitro* que les isolats de *S. epidermidis* possèdent une activité antimicrobienne contre *C. acnes* et inversement.

Il a aussi été démontré que *S. epidermidis* contrôle *in vivo* la prolifération de *C. acnes* par la libération d'acide succinique, un produit de fermentation d'acide gras. En effet, ce dernier inhibe les TLR (*Toll like receptor*) de surface des kératinocytes et le facteur de nécrose tumorale ainsi qu'il supprime l'IL-6 induit par *C. acnes*.

Par conséquent, un déséquilibre entre *C. acnes* et *S. epidermidis* dans les unités pilo-sébacées des patients acnéiques en faveur des souches de *C. acnes* ne permet pas à *S. epidermidis* de jouer pleinement son rôle de régulateur de l'homéostasie naturelle de la peau en limitant la croissance de *C. acnes*.

➤ Homéostasie cutanée (44)

Le maintien de l'équilibre entre *C. acnes* et *S. epidermidis* assure l'homéostasie de la peau et évite l'activation inappropriée de plusieurs marqueurs liés à l'inflammation dans la peau.

En effet une étude a mis en culture des mélanges de *C.acnes* et *S. epidermidis* avec des rapports différents. Les différents rapports favorisaient soit *S. epidermidis* ou *C. acnes* (100:1), soit étaient neutres (1:1). Dans les surnageants neutres, aucune molécule pro-inflammatoire n'a pu être mise en évidence, à contrario, dans les surnageants mimant des dysbioses, les molécules pro-inflammatoires étaient produites en grande quantité.

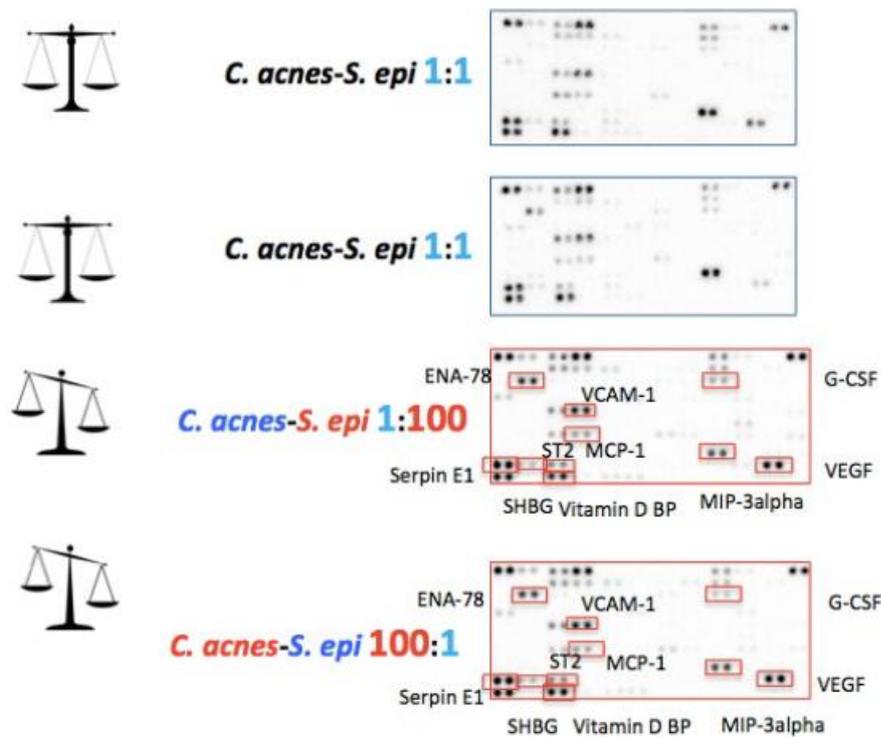


Figure 30 : Criblage de 105 molécules liées à l'inflammation réalisé sur les surnageants de différentes cocultures (44)

Par conséquent, la restauration ou le maintien d'un équilibre microbiologique pourrait être la cible de nouveaux traitements personnalisés de l'acné au lieu de la destruction de *C. acnes*, comme c'est le cas avec les stratégies antibiotiques actuelles. En effet, actuellement, une partie des traitements de l'acné est basée sur des antibiotiques topiques qui visent à tuer *C. acnes*. Ils sont donc potentiellement une source de sélection de bactéries résistantes, ce qui constitue aujourd'hui un problème de santé publique mondial.

4. Autres facteurs intervenant dans la survenue de l'acné

a. Facteurs endogènes

➤ Le système endocannabinoïde (32)

Les endocannabinoïdes représentent une classe de médiateurs lipidiques endogènes qui sont impliqués dans divers processus biologiques, tant au niveau central que périphérique.

Des études récentes ont suggéré l'existence d'un système endocannabinoïde (SCE) fonctionnel dans la peau et l'ont impliqué dans divers processus biologiques. Par exemple, la prolifération, la croissance, la différenciation, l'apoptose et la production de cytokines, de médiateurs ou d'hormones de divers types de cellules de la peau et des annexes, comme le follicule pileux et la glande sébacée.

Il semble que la principale fonction physiologique du système endocannabinoïde cutané soit de contrôler de manière constitutive la prolifération, la différenciation et la survie appropriées et équilibrées, ainsi que la compétence et/ou la tolérance immunitaire des cellules de la peau. La perturbation de cet équilibre délicat pourrait faciliter le développement de multiples conditions pathologiques et maladies de la peau.

Récemment, le système endocannabinoïde a suscité un certain intérêt dans le traitement de l'acné en contrôlant la sécrétion de sébum.

➤ Héréditaire

L'hérédité semble être un facteur de pronostique majeur pour la sévérité de l'acné. En effet, l'existence d'antécédents familiaux d'acné chez le père et/ou la mère et/ou dans la fratrie âgée de plus de 12 ans serait lié à un début plus précoce de l'acné, un plus grand nombre de lésions rétentionnelles et une rechute plus rapide de l'acné.

➤ Emotionnels (45)

Bien que le stress émotionnel soit depuis longtemps suspecté de déclencher ou d'exacerber l'acné, son influence sur la gravité de l'acné a été largement sous-estimée jusqu'à récemment, lorsque des études ont apporté de nouvelles données sur les différents mécanismes et facteurs possibles impliqués dans cette interaction.

Le stress émotionnel est associé à la production d'hormones, de neuropeptides et de cytokines inflammatoires. Il influence l'évolution chronique et l'exacerbation de l'acné en modifiant l'activité de l'unité pilo-sébacée. Ces mécanismes impliquent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et le système neuro-immuno-cutané où les neuropeptides et les hormones comme la corticolibérine (CRH), les mélanocortines et la substance P jouent un rôle important.

➤ Hormonales

Il a été constaté chez un certain nombre de femme, une plus grande sévérité de l'acné en période prémenstruelle. La cause hormonale exacte de cette poussée n'est toujours pas élucidée, bien qu'il existe une hypothèse sur les changements de la composition des lipides de surface lors de cette période. (46)

b. Facteurs exogènes

➤ Alimentation

L'association de l'acné à la consommation de certains aliments ou types de nutriments est un sujet encore actuellement débattu. La plupart des études publiées se heurtent à de nombreux obstacles dont la difficulté de quantifier et de contrôler l'alimentation de chaque patient, les biais éventuels (perte de poids lors d'un régime pauvre en hydrates de carbone) et les différences culturelles, ethniques et environnementales entre les patients.

Néanmoins, dans certaines études, les aliments sucrés et gras ont été reconnus comme des facteurs de risque d'acné modérée à sévère. (46)

➤ Médicaments

De nombreux traitements sont inducteurs d'acné inflammatoire. Nous les verrons plus en détails dans une partie consacrée à l'acné d'origine médicamenteuse.

➤ Tabac (47) ; (48)

Les études sont contradictoires, le tabac favorise l'apparition de lésions rétentionnelles et l'hyperséborrhée par son effet anti estrogénique. En revanche, par son action anti-inflammatoire, la nicotine contribuerait à la diminution de la composante papulopuleuse.

Plusieurs travaux se sont particulièrement intéressés à l'acné tardive de la femme. Dans une étude comprenant 1 000 femmes de 25 à 50 ans, dont 27,7% étaient fumeuses et 72,3% non-fumeuses, 185 avaient une acné (18,5 %), dont 115 parmi 277 fumeuses (41,5 %) contre 70 parmi 723 non-fumeuses (9,7 %) ($p < 0,0001$). (49)

C. Représentation clinique de l'acné (50) ; (51) ; (35)

Le diagnostic de l'acné repose sur la clinique. Les lésions touchent les zones riches en glandes sébacées. On retrouve essentiellement le visage (menton, nez, front), mais aussi le dos, l'avant du thorax voire les épaules.

1. Lésions élémentaires de l'acné

➤ Hyperséborrhée

L'hyperséborrhée est la première manifestation de l'acné qui peut précéder de plusieurs années la survenue de l'acné.

Elle est caractérisée par un aspect brillant de la peau sans hypersudation prédominant sur la zone médio faciale du visage (front, pointe du nez, joues et menton). Dans certains cas, l'aspect de la peau semble normal, on note uniquement un aspect de pores dilatés, notamment sur le nez ou le haut des pommettes.

➤ Le micro-comédon

Le micro-comédon est considéré comme la lésion première de l'acné, lésion histologique et invisible cliniquement, qui va donner naissance aux lésions cliniques.

➤ Lésions rétentionnelles : comédon et microkyste

Le **comédon** ou point noir ou comédon ouvert correspond à un bouchon corné de 1 à 3 mm de diamètre constitué de sébum et de kératine qui obstrue l'orifice infundibulaire. L'extrémité externe colorée en noir correspond à des graisses oxydées et à un dépôt de mélanine provenant de l'épithélium infundibulaire entourant le comédon.

Le **microkyste** ou « point blanc » ou comédon fermé, est une papule blanchâtre de 2 à 3 mm de diamètre, due à l'accumulation de sébum et de kératine dans un infundibulum fermé. Le microkyste est souvent invisible mais peut être mis en évidence par étirement de la peau. Son évolution peut se faire vers l'ouverture extérieure à la peau, ou vers une rupture dans le derme environnant. La présence de *C. acnes* favorise son inflammation et donc son évolution vers une pustule ou une papule.



Figure 31 : Lésions rétentionnelles (50)

➤ Lésions inflammatoires : superficielles et profondes

Les lésions inflammatoires sont divisées en deux types, superficielles et profondes. La papule et la pustule sont des lésions inflammatoires superficielles. Le nodule quant à lui est considéré comme lésion profonde.

La **papule** est une lésion inflammatoire pouvant apparaître de novo ou être la conséquence de l'inflammation d'un microkyste, parfois après manipulation. C'est une élevation rouge, ferme, parfois douloureuse, évoluant vers la résorption spontanée, ou vers une pustule. Leur diamètre est inférieur à 5 millimètres.

La **pustule** est une papule avec à son sommet un contenu purulent. La survenue de plusieurs pustules d'emblée sans papule ou microkyste doit faire suspecter une folliculite à germes gram négatif, qui doit être confirmée par un prélèvement bactériologique.

La définition du nodule varie suivant les pays en fonction de son diamètre : supérieur à 5 mm en France, supérieur à 4 mm aux États-Unis, égal ou supérieur à 6 mm en Grande-Bretagne et 8 mm en Scandinavie. Ces nodules peuvent s'ouvrir vers l'extérieur avec parfois la formation de fistules ou se rompre dans le derme. Ils donnent naissance alors à des pseudo kystes inflammatoires, des abcès qui peuvent confluer en sinus, lésions inflammatoires allongées fluctuantes. Les nodules ont souvent une évolution cicatricielle atrophique ou hypertrophique ou chéloïdienne.



Figure 32 : Lésions inflammatoires superficielles (acné papulo-pustuleuse) (50)



Figure 33 : Lésions inflammatoire profondes (Acné nodulaire) (51)

2. Les différentes formes cliniques

L'acné n'est pas une maladie monomorphe. Il existe plusieurs types d'acnés caractérisées par des aspects cliniques, des évolutions, des terrains différents aboutissant à des prises en charge thérapeutiques différentes et surtout un pronostic évolutif différent.

a. La forme la plus commune

➤ Acné polymorphe juvénile

L'acné juvénile polymorphe est la forme la plus fréquente d'acné, débutant en général vers l'âge de 12 à 13 ans chez la fille, un ou deux ans plus tard chez le garçon. Elle associe des lésions rétentionnelles et des lésions inflammatoires sur le visage. Les lésions rétentionnelles sont indispensables pour poser le diagnostic d'acné. Les lésions d'acné peuvent s'étendre au cou et au tronc, notamment à la gouttière sternale, aux épaules, au dos. Une extension des lésions en dessous de la pointe des omoplates est considérée comme un facteur de sévérité.



Figure 34 : Acné juvénile polymorphe (50)

b. Les formes étiologiques de l'acné

➤ Acné néonatale

Elle survient environ chez 20 % des nouveau-nés, et plus fréquemment chez le garçon. Elle apparaît sur le visage dès les premières semaines de vie et régressent spontanément en quelques semaines voire quelques mois. Elle est caractérisée par la présence de lésions pustuleuses et de comédons fermés sur le visage, plus rarement sur le dos et le torse. Elle serait due à la stimulation des glandes sébacées par les androgènes d'origine maternelle. Le rôle de certaines bactéries comme *Malassezia furfur* est évoqué. Attention tout de même cette acné peut être aggravée par des soins locaux mal appropriés (topiques huileux).



Figure 35 : Acné néonatale (52)

➤ Acné infantile

L'acné infantile doit être distinguée de l'acné néonatale. Elle est de début plus tardif, après 2 ans mais avant la puberté. Elle est rare et doit faire suspecter un trouble endocrinien sous-jacent quand elle est sévère et inflammatoire. Ainsi, d'autres signes cliniques sont le plus souvent associés à l'acné : une pilosité précoce, un développement précoce des organes génitaux androgéno-dépendants, une obésité et une avance staturale. Il convient alors de rechercher une cause sous-jacente endocrinienne.

➤ Acné pré pubertaire

Elle se présente essentiellement sous la forme de lésions rétentionnelles localisées sur le front, les joues et le nez et s'accompagne souvent d'une élévation du sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA). Elle est caractérisée par son début avant la puberté.

Dans une étude longitudinale sur cinq ans incluant 871 filles, il a été montré que les patientes développant ultérieurement des acnés graves avaient un nombre plus élevé de comédons dès l'âge de 10 ans en comparaison avec celles qui vont développer une acné minime à modérée. L'acné pré pubertaire peut être révélatrice d'un syndrome des ovaires polykystiques mais le plus souvent il s'agit d'une adrénarchie précoce physiologique.

➤ Acné de la femme adulte

A l'âge adulte l'acné est plus fréquente chez la femme. Elle peut être observée chez la femme dès l'âge de 20 ans (après l'adolescence) et a les mêmes caractéristiques que l'acné « classique ». C'est une entité désormais bien caractérisée et qui doit être distinguée de l'acné juvénile.

Il existe deux sous-types : le sous-type « continu » qui est un prolongement de l'acné de l'adolescence à l'âge adulte avec des périodes de rémission possibles, le sous-type « début à l'âge adulte », cette forme étant moins fréquente, de l'ordre de 20 % entre 25 et 40 ans.

Cette acné est caractérisée par des papules ou des nodules inflammatoires localisés à la partie basse du visage (mandibules, et péri-orale). Les lésions rétentionnelles sont en général peu nombreuses.

Une aggravation prémenstruelle est constatée.

Une acné associée à des signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, alopecie, trouble des règles) ou sévère résistante aux traitements, nécessite la réalisation d'un bilan endocrinien. La cause la plus fréquente est la maladie des ovaires polykystiques.

L'acné de l'homme adulte est moins fréquente et plus difficile à estimer car elle est localisée essentiellement au dos et est souvent associée à une hyperseborrhée.

Sur le plan thérapeutique, l'acné de l'adulte (femme ou homme) doit être prise en charge selon les recommandations actuelles.



Figure 36 : L'acné de la femme adulte (50)

➤ Acné et grossesse

L'acné au cours de la grossesse est fréquente, elle représente 40% des patientes. Pour le praticien un problème d'ordre thérapeutique est soulevé avec certains traitements contre indiqués.

➤ L'acné excoriée

Aux lésions d'acné s'associent des excoriations. Cette forme d'acné aussi connue sous le nom de dermatillomanie, est entretenue par une manipulation continue des lésions. Elle peut survenir chez l'adolescent ou l'adulte, mais prédomine largement dans le sexe féminin. Il est difficile d'interrompre le cercle vicieux dans lequel la patiente s'est placée, ce, d'autant plus que très souvent aux manipulations intempestives s'associent à des soins de cosmétologie inadaptés. Elle peut être la traduction d'un terrain psychologique sous-jacent fragile et d'anxiété dont il faut savoir tenir compte dans la prise en charge thérapeutique. Il faut insister sur les risques cicatriciels qu'induisent ces microtraumatismes répétés.

c. Acnés induites

➤ Acné exogène

Contrairement aux formes précédentes, les lésions rétentionnelles (comédons ouverts) prédominent.

Elles apparaissent après contact prolongé d'huiles minérales très comédogène: ce sont les « boutons d'huile » des cuisses et des bras chez les garagistes, mécaniciens, fraiseurs...

L'acné chlorique qui est la traduction d'une intoxication se manifeste au début par l'apparition de comédons voire des microkystes si celle-ci se prolonge.

Les acnés aux cosmétiques sont induites par les produits cosmétiques (crème hydratante contenant des huiles végétales, paraffine fluide) et sont essentiellement localisées au visage.

➤ Acné d'origine médicamenteuse

Il peut s'agir d'une acné entretenue par un médicament ou de lésions acnéiformes induites par le médicament. Dans ce dernier cas, les lésions sont monomorphes, le plus souvent de type inflammatoire (papules, pustules), induites par la réaction inflammatoire développée autour du follicule pilosébacé. Les comédons et microkystes sont absents ou rares. Les lésions peuvent siéger aux extrémités. Elles peuvent parfois réaliser un tableau d'acné fulminans avec présence de signes généraux.

Les androgènes chez la femme. Mais le développement du dopage aux androgènes dans les instituts de culturisme et en compétition sportive a augmenté la fréquence de ces acnés chez l'homme. L'acné peut prendre un aspect d'acné fulminante. Il s'agit souvent de patients ayant pris antérieurement des complexes de vitamine B ou des stéroïdes anabolisants

Les contraceptifs oraux contenant des progestatifs androgéniques

Les corticoïdes locaux et généraux incluant les corticoïdes inhalés, et l'ACTH

Les tuberculostatiques avec l'isoniazide (surtout les acétyleurs lents), la rifampicine et l'éthionamide

Les vitamines B₁, B₆ et B₁₂

Les antiépileptiques sébo-inducteurs : barbituriques ; hydantoïne, triméthadione, dantrolène

Les halogènes (bromures, iodures) parfois difficiles à identifier (produit radio-opaque, préparations vitaminées, sirop pour le rhume, l'asthme, etc.)

Les sels de lithium et certains antidépresseurs

Les médicaments immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et la ciclosporine A

Quinine et quinidine

Les inhibiteurs des kinases, notamment les anti-*epidermal growth factors* (EGF)

Cette liste n'est pas exhaustive. Le diagnostic est évoqué sur l'aspect clinique des lésions et la mise en évidence du médicament, et confirmé par la régression progressive des lésions à l'arrêt du médicament

ACTH : *adrenocorticotrophic hormone*.

Tableau 2 : Médicaments inducteurs d'acné (50)

Des traitements récents en cancérologie, les inhibiteurs des kinases, notamment les anti-epidermal growth factor (EGF) sont inducteurs de ces pseudos acnés inflammatoires amenant parfois les patients à interrompre les traitements anticancéreux malgré une réponse thérapeutique. Le terme de folliculite induite est à préférer à celui de rash acnéiforme car les comédons étant absents, il est préférable de ne pas employer le terme d'acné.

Devant une acné résistante, il faut penser à interroger le patient sur une éventuelle prise en « automédication » d'anabolisants.

La plupart des progestatifs exercent un effet agoniste lorsqu'ils se fixent sur les récepteurs AR et sont donc potentiellement androgéniques. Ils peuvent induire, ou aggraver une acné.

Cinq progestatifs ont une activité anti-androgéniques *in vitro* : l'acétate de cyprotérone (Androcur®), l'acétate de chlormadinone (Lutéran®), le dienogest, la drospirénone et le norgestimate. Lorsque cela est possible, il faut donc privilégier une contraception contenant un progestatif anti-androgénique chez la femme acnéique.

d. Les formes graves

➤ L'acné conglobata

L'acné conglobata ou nodulokystique, débute le plus souvent sous forme grave d'emblée mais peut plus rarement commencer sous la forme d'une acné ordinaire puis s'aggraver avec une extension des lésions du visage au tronc, aux épaules, aux fesses et aux racines des membres.

Elle est caractérisée par la présence de nodules inflammatoires multiples et volumineux qui peuvent évoluer vers des abcès ou se fistuliser en profondeur ; l'extension au tronc est fréquente. Son évolution est chronique avec la formation de cicatrices souvent importantes.



Figure 37 : Acné conglobata (50)

➤ L'acné fulminans

L'acné fulminans ou acné nodulaire aiguë, fébrile et ulcéreuse. C'est la forme la plus grave de l'acné. Elle est exceptionnelle et touche surtout les adolescents de sexe masculin.

Elle peut apparaître spontanément ou être induite par l'isotrétinoïne, voire plus rarement par des traitements hormonaux de blocage de la croissance par testostérone.

Son début brutal, caractérisé par des lésions inflammatoires est associé à une altération de l'état général avec hyperthermie à 39–40°C, des arthralgies et une hyperleucocytose, des nodules inflammatoires très nombreux et pouvant évoluer vers des ulcérations nécrotiques et hémorragiques. Les lésions inflammatoires sont douloureuses.

L'évolution est toujours favorable.



Figure 38 : Acné fulminans (50)

3. Echelle d'évaluation de l'acné

L'évaluation de la sévérité de l'acné peut se faire dans deux perspectives : mesure de l'activité de la maladie (échelle de cotation de l'acné) et mesure de l'impact de cette dermatose sur la qualité de vie. Il existe plus de 25 échelles différentes de cotation de l'acné.

Il a été développé et validé une échelle européenne *Global Evaluation Acne* (GEA) qui distingue six grades de 0 : pas de lésion à 5 : acné très sévère. Ici, la sévérité de l'acné dépend du nombre de lésions, de leur type et de leur étendue (visage, dos, thorax). Cette gradation est utilisable dans le cadre de la pratique courante et guide les options de traitement.

Grade	Évaluation globale	Description
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 papulopustules
3	Moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte: nombreuses papulopustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent
4	Sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulopustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

Tableau 3 : Echelle Global d'Évaluation de l'Acné (50)

D. Les complications de l'acné

Psychologique

Le retentissement psychologique et les répercussions sociales liées aux lésions d'acné et aux cicatrices peuvent être importants, même en cas d'acné modéré. Des signes tels que des troubles de l'humeur, une altération de l'image de soi, des difficultés relationnelles, et la dépression sont des conséquences possibles de l'acné.

Cicatrices

Les cicatrices d'acné sont très fréquentes, ce sont des lésions secondaires et représentent l'évolution finale des lésions inflammatoires de l'acné. Les cicatrices sont d'autant plus marquées que l'inflammation cutanée est importante et d'évolution prolongée.

On en distingue deux types : les plus fréquentes sont les cicatrices atrophiques, en creux ; et les cicatrices hypertrophiques, en relief.

Cependant, l'apparition de cicatrices n'est pas systématiquement liée à la sévérité de l'acné.

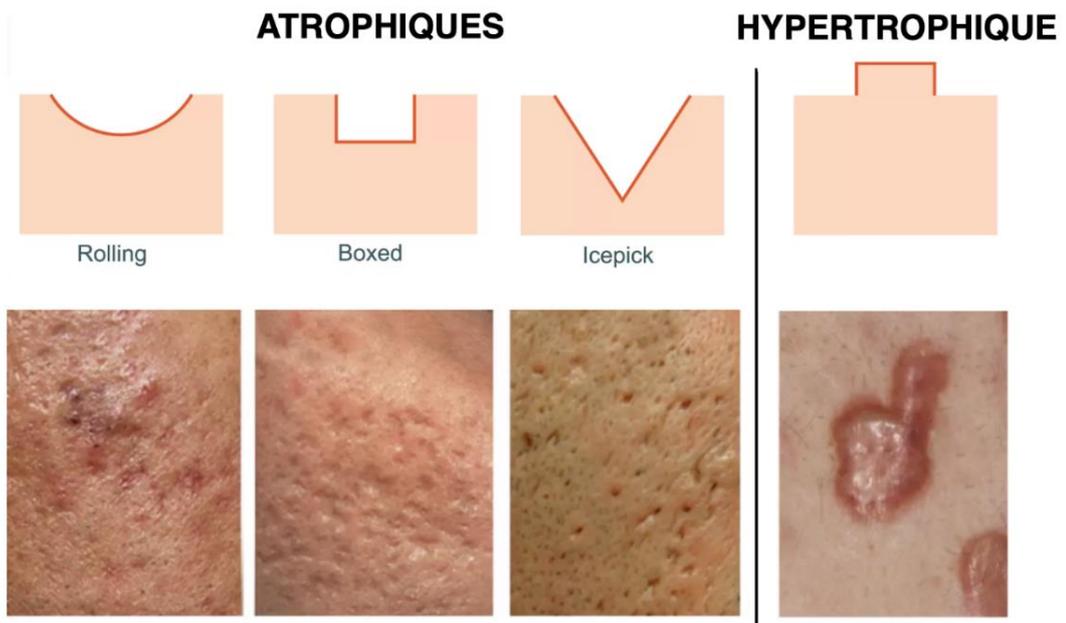


Figure 39 : Différents types de cicatrices d'acné (53)

III. Prise en charge de l'acné

L'objectif du traitement d'attaque est d'obtenir une réduction importante ou une disparition des lésions, et celui du traitement d'entretien, d'éviter les rechutes. Le traitement vise à diminuer le retentissement de l'acné, parfois majeur, sur la qualité de vie et à prévenir la formation de lésions cicatricielles. (54)

A. Traitements médicamenteux standards (55) ; (35)

Plusieurs molécules sont présentes dans l'arsenal thérapeutique. On retrouve les traitements topiques par voie locale et les traitements par voie générale.

1. Voie locale

Les traitements locaux de l'acné regroupent les applications de rétinoïdes, de peroxyde de benzoyle, d'antibiotiques ou d'acide azélaïque, seuls ou en association.

a. Conseils à propos des traitements locaux

Ces médicaments s'utilisent à raison d'une ou deux applications par jour. En cas d'irritation importante de la peau, le traitement commence par une application un jour sur deux ou trois. De plus l'utilisation d'une crème hydratante adaptée est à conseiller.

Ils seront à utiliser en alternance en cas de prescription de 2 molécules. Des associations médicamenteuses visent à réduire le nombre d'application et améliorer l'observance.

Les premiers signes d'amélioration apparaissent généralement après quatre à six semaines de traitement. Celui-ci doit impérativement être suivi pendant six à douze mois. Il est nécessaire de poursuivre la thérapeutique jusqu'à la fin du traitement pour en voir les bénéfices. De plus, un traitement d'entretien peut être prescrit afin d'éviter les rechutes.

Il y a un risque de poussée d'acné en début de traitement, ne pas s'inquiéter et continuer les applications.

Les traitements locaux sont à appliquer régulièrement, sur une peau lavée et bien sèche. Ils sont à appliquer sur toute la surface et pas uniquement sur les lésions. Ne pas appliquer sur les muqueuses et la peau lésée.

Eviter l'usage concomitant de produits cosmétiques nettoyants astringents, desséchants, irritants.

L'exposition au soleil et au rayonnement Ultra-Violet (UV) augmente l'irritation cutanée, elle est donc à éviter. L'application de crème solaire haute protection est fortement conseillée. En cas d'exposition solaire, ne pas appliquer les traitements locaux la veille, le jour même et le lendemain. Si une exposition a entraîné un coup de soleil, attendre le rétablissement complet de celui-ci avant d'appliquer à nouveau la crème.

b. Traitements locaux disponibles

➤ Les rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. Ce sont des kératolytiques. Ils visent à normaliser la kératinisation, favorisent l'évacuation des cellules de la couche cornée et le sébum vers la surface de la peau et accélèrent l'évolution des lésions inflammatoires. Ils permettent le désencombrement du follicule pileux.

Le trifarotène possède également une action anti-inflammatoire.

Ils sont retrouvés seuls ou en association dans certaines spécialités.

Les rétinoïdes en application locale sont désormais contre-indiqués chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse. En effet, les rétinoïdes pris par voie orale pendant la grossesse exposent à un risque de malformations chez l'enfant à naître (risque tératogène). Même si le passage du rétinoïde dans le sang est faible lorsqu'il est utilisé en application locale, le risque pour l'enfant à naître ne peut être exclu.

Tableau 4 : Liste des rétinoïdes topiques disponibles (56)

Trétinoïne (vit.A acide ou ac. rétinoïque)	ERYLIK® gel 0,025% (+ érythromycine 4%) ZANEA® gel 0,025% (+ clindamycine 1%) RETACNYL® crème 0,025 et 0,05 % EFFEDERM® crème, lotion 0,05 % KETREL® crème 0,05%	1 à 2 / jour Entretien : 2 à 3 / semaine
Adapalène	DIFFERINE® gel, crème 0,1% EPIDUO ® gel 0,1% ou 0,3% (+ peroxyde de benzoyle à 2,5%)	1 / jour le soir
Isotrétinoïne (acide 13- cisrétinoïque)	ROACCUTANE®gel 0,05 %	1 à 2 / jour
Trifarotène	ALKIEF® crème 0,005%	1 / jour le soir

➤ Le peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant s'opposant à la prolifération de *C. acnes*. Il possède aussi une action exfoliante et kératolytique. De plus son action sébostatique permet de neutraliser l'hyperséborrhée.

Il est utilisé dans le traitement de l'acné, seul ou en association, souvent avec un rétinoïde local.

Le peroxyde de benzoyle peut provoquer une décoloration des poils, cheveux, vêtements et les draps. En tenir compte lors de l'application.

Attention, le peroxyde de benzoyle provoque l'oxydation de la trétinoïne et de l'érythromycine. S'il y a association, il faudra alors les appliquer en alternance à distance, 1 le matin et l'autre le soir.

Tableau 5 : Liste des médicaments à base de peroxyde de benzoyle disponibles (56)

Peroxyde de benzoyle	CURASPOTAQUA® gel 5% CUTACNYL® gel 2,5%, 5% et 10% EPIDUO® gel 2,5% (+ adapalène à 0,1% ou 0,3%)	1 à 2 / jour Entretien : 1 à 3 / semaine
----------------------	---	--

Gel topique 2,5 % et 5% à utiliser sur le visage ; 10 % à utiliser plutôt au niveau du dos et du thorax

CURASPOTAQUA : Appliquer le gel sur les zones à traiter (visage, dos, thorax). Laisser agir 1 à 5 minutes avant de rincer abondamment à l'eau et de sécher à nouveau.

➤ Les antibactériens locaux

Des antibiotiques locaux à base d'érythromycine ou de clindamycine sont parfois prescrits contre l'acné, en particulier en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle.

Des antibactériens locaux à base d'acide azélaïque sont aussi prescrits contre l'acné mais leur efficacité semble être limitée.

Ce sont des antibactériens avec une action anti-inflammatoire. Ils réduisent le nombre de *C. acnes* au niveau du canal pilosébacé.

L'acide azélaïque est aussi kératolytique.

Il faut éviter de les utiliser seuls pour limiter le risque de résistance bactérienne. Ils seront toujours prescrits en association avec des rétinoïdes locaux et seront utilisés sur une courte période de 1 à 3 mois, sauf pour l'acide azélaïque qui peut être poursuivi 6 mois.

Tableau 6 : Liste des antibactériens locaux disponibles (56)

Erythromycine	ERYFLUID® Sol. 4% ERYLIK® gel 4 % (+ trétinoïne 0,025%) ERYTHROGEL® gel 4% ERYTHROMYCINE® Sol. 4%	1 à 2 / jour
Clindamycine	ZINDACLIN® gel 1% ZANEA® gel 1 % (+ trétinoïne 0,025%)	1 à 2 / jour
Acide Azélaïque	SKINOREN® Crème 20 % FINACEA®gel 15 %	2 / jour

2. Voie générale

Dans les traitements oraux de l'acné on retrouve des antibiotiques, l'isotrétinoïne, des hormones et du gluconate de zinc.

a. Traitements oraux disponibles

➤ L'antibiothérapie générale

On retrouve les antibiotiques de la famille des cyclines dont la doxycycline et la lymécycline. Ces antibiotiques ont un spectre d'action incluant des bactéries Gram+ et anaérobies. Ils s'opposent à la synthèse protéique bactérienne, et exercent une action anti-lipasique.

La durée du traitement est limitée à trois mois en continu.

Ces traitements doivent être pris en association avec des traitements topiques de l'acné tels que les rétinoïdes topiques et le peroxyde de benzoyle.

L'antibiothérapie orale est contre-indiquée avec les antibiotiques locaux.

Les cyclines sont aussi contre-indiquées en association avec les anti acnéiques oraux contenant de l'isotrétinoïne et la vitamine A à forte dose. Elles augmentent le risque d'hypertension intracrânienne. Il faudra respecter un délai si un relais s'impose, 2 semaines lors de l'arrêt de l'isotrétinoïne et 4 jours lors de l'arrêt des cyclines.

Elles doivent être prises à 2 heures d'intervalle des sels de fer, de zinc et des topiques gastro-intestinaux qui peuvent diminuer son absorption.

Elles sont aussi contre indiquées pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse, car elles sont susceptibles de provoquer des anomalies dentaires chez l'enfant à naître. De même qu'une contre-indication existe chez l'enfant de moins de 8 ans.

Elles risquent de provoquer des réactions de photosensibilisation (sensibilité anormale de la peau lors d'exposition aux rayons du soleil). L'utilisation d'un écran solaire adapté est indispensable en cas d'exposition au soleil pendant le traitement.

Les médicaments contenant des cyclines exposent à un risque de lésion en cas de contact prolongé avec la muqueuse de l'œsophage. Ils doivent donc être pris avec une quantité d'eau suffisante pour descendre jusqu'à l'estomac. Pour la même raison, il est déconseillé de prendre ce médicament en position allongée ou juste avant le coucher.

Pour éviter les troubles digestifs, la doxycycline doit être prise au milieu d'un repas et au moins 1 heure avant le coucher.

La lymécycline quant à elle doit être prise en dehors des repas.

Tableau 7 : Liste des antibiotiques disponibles (56)

CYCLINES		
Doxycycline	DOXY® cp 50 et 100 mg DOXYLIS® cp 100 mg GRANUDOXY® cp 100 mg SPANOR® cp 100 mg TOLEXINE® cp 50 et 100 mg	100 mg / jour 15 jours Puis 50 mg / j Au moins 3 mois
Lymécycline	TETRALYSAL® gél 150 et 300 mg	300 mg / jour Au moins 3 mois
MACROLIDES		
Erythromycine	EGERY® gél 250 mg ERY® cp 500 mg	2 / jour soir au moins 3 mois

L'érythromycine qui appartient à la famille des macrolides est également retrouvée dans l'arsenal thérapeutique des traitement généraux de l'acné. Elle est utilisée en cas de contre-indication à l'utilisation des cyclines.

L'érythromycine est un antibiotique antibactérien. Elle agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50s du ribosome et en empêchant la translocation peptidique, avec une sensibilité pour *C. acnes*.

De nombreuses interactions sont rencontrées avec cette molécule par son effet inhibiteur puissant du cytochrome CYP3A4.

Les antibiotiques de la famille des macrolides exposent à un risque de torsades de pointes. Ne pas associer avec les médicaments torsadogènes.

Ce médicament doit être pris de préférence 45 minutes avant les repas.

➤ L'isotrétinoïne orale

L'isotrétinoïne est le traitement anti-acnéique le plus puissant. Il est réservé aux formes sévères d'acné ou ayant résisté aux autres traitements comportant un traitement antibiotique par voie orale et un traitement local.

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A . Elle entraîne une atrophie de la glande sébacée, bloque la production de sébum, elle est kératolytique et exerce un effet anti-inflammatoire.

Une cure de plusieurs mois peut suffire, mais à distance, des récurrences sont possibles, pouvant nécessiter un nouveau traitement.

L'isotrétinoïne est contre-indiquée avec la vitamine A et les autres rétinoïdes. Elle est également contre-indiquée avec les cyclines.

De nombreux troubles muco-cutanés apparaissent lors de la prise d'isotrétinoïne. Il s'agit de sécheresse de la peau et des muqueuses labiale, nasale, oculaire, vulvovaginale. L'irritation cutanée est exacerbée par l'exposition solaire, les kératolytiques ou les exfoliants. L'application d'une lotion hydratante après la toilette, un baume sur les lèvres et un collyre lubrifiant peuvent être nécessaires pour le confort du patient. De plus, le port de lentilles de contact et l'épilation doivent être évités.

Une exacerbation des lésions le premier mois de traitement peut être observée. Une forme fulminante peut faire arrêter le traitement.

L'élévation des transaminases et une hyperlipidémie potentielle permettent d'expliquer les contrôles biologiques avant l'instauration du traitement puis à 1 mois et par la suite tous les 3 mois.

Les troubles psychiatriques (dépression, anxiété, changement d'humeur, voir idées suicidaires) sont rares, mais justifient d'en alerter le patient et son entourage.

Risque tératogène et législation :

En raison de son caractère hautement tératogène, pouvant entraîner des malformations congénitales et des fausses couches, même lors de prescription sur de courtes périodes, sa prescription et sa délivrance sont très encadrées.

La prescription initiale d'isotrétinoïne est réservée aux dermatologues.

Chez les femmes en âge de procréer, les renouvellements sont réalisables par tout prescripteur, uniquement pour une durée de 1 mois de traitement et la délivrance doit s'effectuer dans les 7 jours suivants la prescription. Les patientes doivent présenter, lors de chaque délivrance mensuelle, un « carnet patiente » réunissant les conditions énoncées dans le programme de prévention des grossesses, c'est-à-dire:

- Un formulaire signé mentionnant la mise en place d'une contraception efficace (idéalement stérilet, implant ou association de deux méthodes complémentaires telles que pilule et préservatif) 1 mois avant le début du traitement, à poursuivre au moins 1 mois après son arrêt;
- Le résultat du test de grossesse (dosage des B-hCG plasmatiques) réalisé dans les 3 jours précédant la prescription mensuelle et qui doit être négatif. Un test de grossesse est également recommandé 5 semaines après l'arrêt du traitement.

En cas de grossesse, le médicament doit être arrêté et la patiente adressée à un spécialiste compétent en tératologie.

Chez l'homme, les données suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients traités par isotrétinoïne n'est pas suffisant pour être associé à un effet tératogène. Ainsi, il n'y a pas de restriction de prescription (hors dermatologue initial), de délivrance ou de renouvellement.

Par ailleurs, en raison du risque tératogène, aucun don de sang ne doit être réalisé pendant le traitement et le mois suivant son arrêt.

Une brochure d'information sur les risques liés à l'isotrétinoïne disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), doit être remise aux patients, hommes ou femmes.

Tableau 8 : Liste des médicaments à base d'isotrétinoïne disponibles (56)

Isotrétinoïne	ACNETRAIT® CURACNE® CONTRACNE® PROCUTA® Capsules molles 5, 10, 20 ou 40 mg	0,5 à 1 mg / kg de poids / jour, répartie en 1 ou 2 prises. 4 à 6 mois
---------------	--	--

➤ L'hormonothérapie

Des associations oestroprogestatives renfermant un progestatif sans effet androgénique ou ayant une activité anti-androgénique, ont une action favorable sur l'hyperséborrhée en freinant la production de sébum. De même que l'œstrogène présente une activité anti-androgénique indirecte.

On retrouve l'acétate de cyprotérone, le diénogest et le norgestimate. Leur utilisation doit être réservée au traitement de l'acné modérée à sévère après échec d'un traitement local ou d'un traitement antibiotique par voie orale.

Compte tenu de leur composition, ils sont réservés à la femme. Ils ont un effet contraceptif : ils ne doivent être prescrits que chez les femmes souhaitant une contraception orale.

Si un contraceptif doit être prescrit à une femme présentant de l'acné, il sera recommandé de prescrire en première intention du lévonorgestrel (2e génération) et en seconde intention du norgestimate (assimilé 2e génération) qui comporte une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la contraception chez la femme présentant de l'acné.

L'effet de ces médicaments est modéré et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. La durée du traitement est donc habituellement d'au moins 6 mois.

Ils ont les mêmes contre-indications que les pilules contraceptives et un mode d'emploi similaire, prise d'un comprimé pendant 21 jours avec un arrêt de sept jours entre chaque plaquette.

Ces médicaments exposent à un risque d'accidents thromboemboliques parfois graves.

Tableau 9 : Liste des médicaments oestroprogestatifs disponibles (56)

Ethinylestradiol + cyprotérone	DIANE 35 et génériques (EVEPAR®, MINERVA®)
Ethinylestradiol + diénogest	MISOLFA® OEDIEN®
Ethinylestradiol + norgestimate	TRIAFEMI®

Les médicaments contenant l'association éthinylestradiol-cyprotérone (DIANE 35 et génériques) n'ont pas d'indication officielle comme contraceptif à la différence des autres traitements hormonaux de l'acné. L'effet contraceptif n'a pas été évalué par des études cliniques appropriées. Néanmoins, ils ont un effet contraceptif du fait de leur composition. Ils ne doivent pas être pris en même temps qu'une pilule.

Par ailleurs, des cas de méningiomes (tumeurs du cerveau, le plus souvent bénignes) ont été rapportés chez des patientes prenant de l'acétate de cyprotérone, principalement à fortes doses (doses supérieures à 25 mg par jour) sur une longue période. Par mesure de précaution, les médicaments contenant de faibles doses de cyprotérone, comme DIANE 35 et ses génériques, sont contre-indiqués chez les femmes ayant ou ayant eu un méningiome.

➤ [Le gluconate de zinc](#)

Le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire, il diminue le chimiotactisme des polynucléaires impliqués dans le processus inflammatoire.

Il est prescrit dans le traitement des acnés mineures à modérées, utile en cas de contre-indication aux cyclines et pendant la grossesse.

Le délai d'action est relativement long, jusqu'à 8 semaines.

Respectez un intervalle de 2 heures entre la prise de ce médicament et celle des antibiotiques de la famille des cyclines ou des quinolones, des pansements digestifs ou de médicaments contenant du calcium ou du fer.

Ce médicament doit être pris à distance de 2 heures des repas. Afin de limiter le risque de troubles digestifs, les gélules doivent être avalées avec un grand verre d'eau, en position assise. Il faut éviter de s'allonger dans les 30 minutes qui suivent leur prise.

Tableau 10 : Liste des médicaments à base de zinc disponibles (56)

Gluconate de zinc	EFFIZINC® gél 15 mg RUBOZINC® gél 15 mg GRANIONS DE ZINC amp. buv 15 mg	2 / jour, en une seule prise, pendant 3 mois ; puis 1 / jour
-------------------	---	--

3. Mécanisme d'action des traitements

Les traitements dans l'acné visent à réduire la séborrhée, normaliser la kératinisation et diminuer la réaction inflammatoire locale.

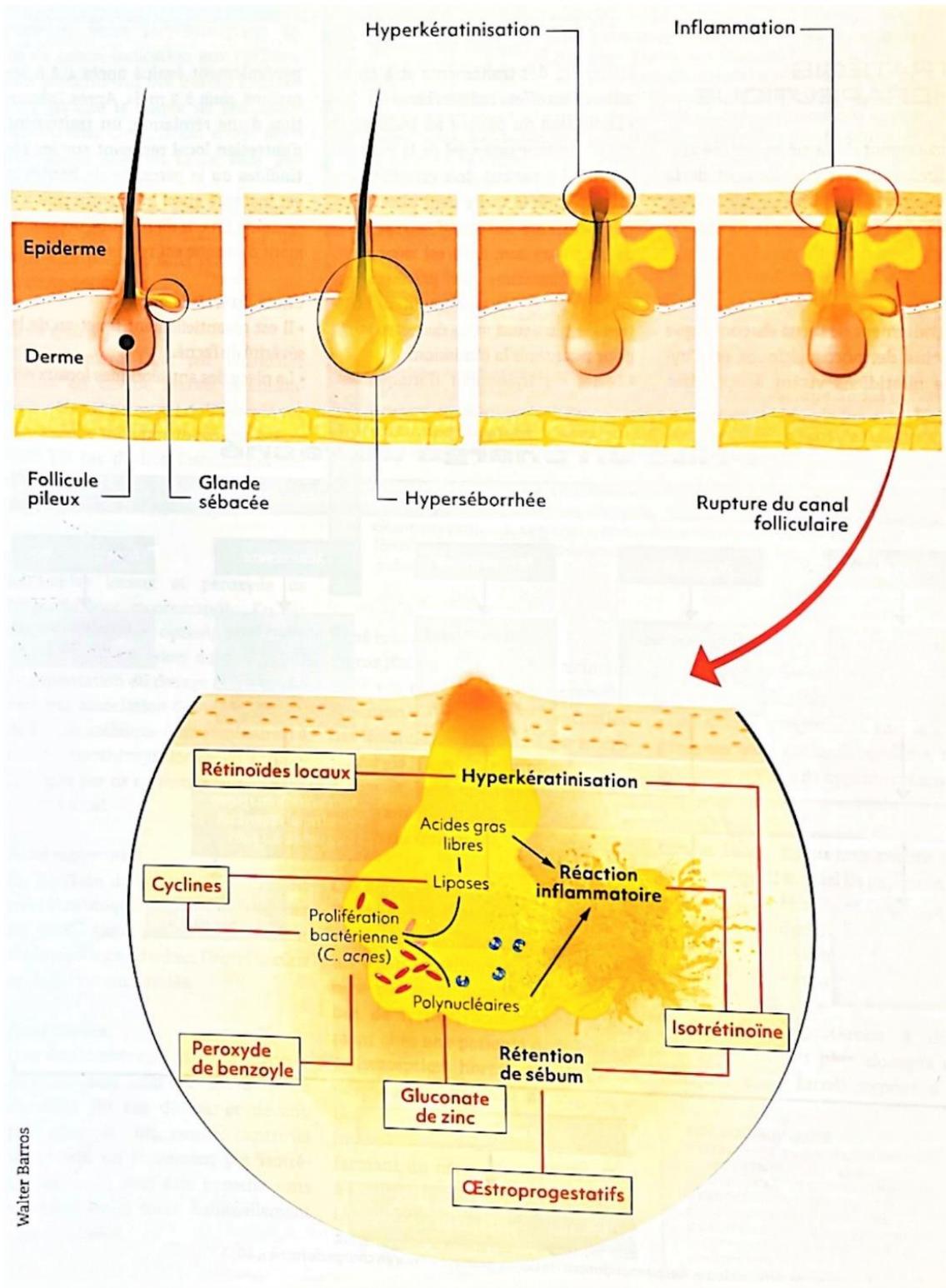


Figure 40 : Mécanisme d'action des principaux traitements de l'acné (35)

B. Recommandations de prise en charge

Le traitement local et général dépendra de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité.

Le traitement d'attaque de première intention devra être poursuivi 3 mois avant de pouvoir juger de son efficacité et d'en modifier les modalités. En cas d'échec, un traitement d'attaque de deuxième intention sera initié.

Dans le grade 4 (acné sévère), un traitement par isotrétinoïne orale pourra être débuté en cas d'échec du traitement d'attaque de première intention avant la fin des 3 mois en cas de risque cicatriciel important ou en cas de récurrence rapide.

Après l'obtention d'une rémission par le traitement d'attaque, le traitement d'entretien local devra être prolongé aussi longtemps que nécessaire. En cas de rechute malgré un traitement d'entretien bien conduit, un traitement d'attaque sera repris en fonction de la sévérité de la récurrence.

Dans les formes sévères, l'isotrétinoïne per os permet d'obtenir une guérison dans la moitié des cas.

Le traitement de l'acné s'accompagne de soins dermocosmétiques et d'hygiène quotidiens visant à optimiser l'efficacité des traitements et à en diminuer les effets indésirables.

L'adhésion du patient est un facteur essentiel de la prise en charge. Le patient doit être informé qu'un délai de plusieurs semaines est nécessaire à l'obtention des premiers résultats, et qu'un traitement d'entretien de plusieurs mois doit être suivi pour maintenir la rémission.

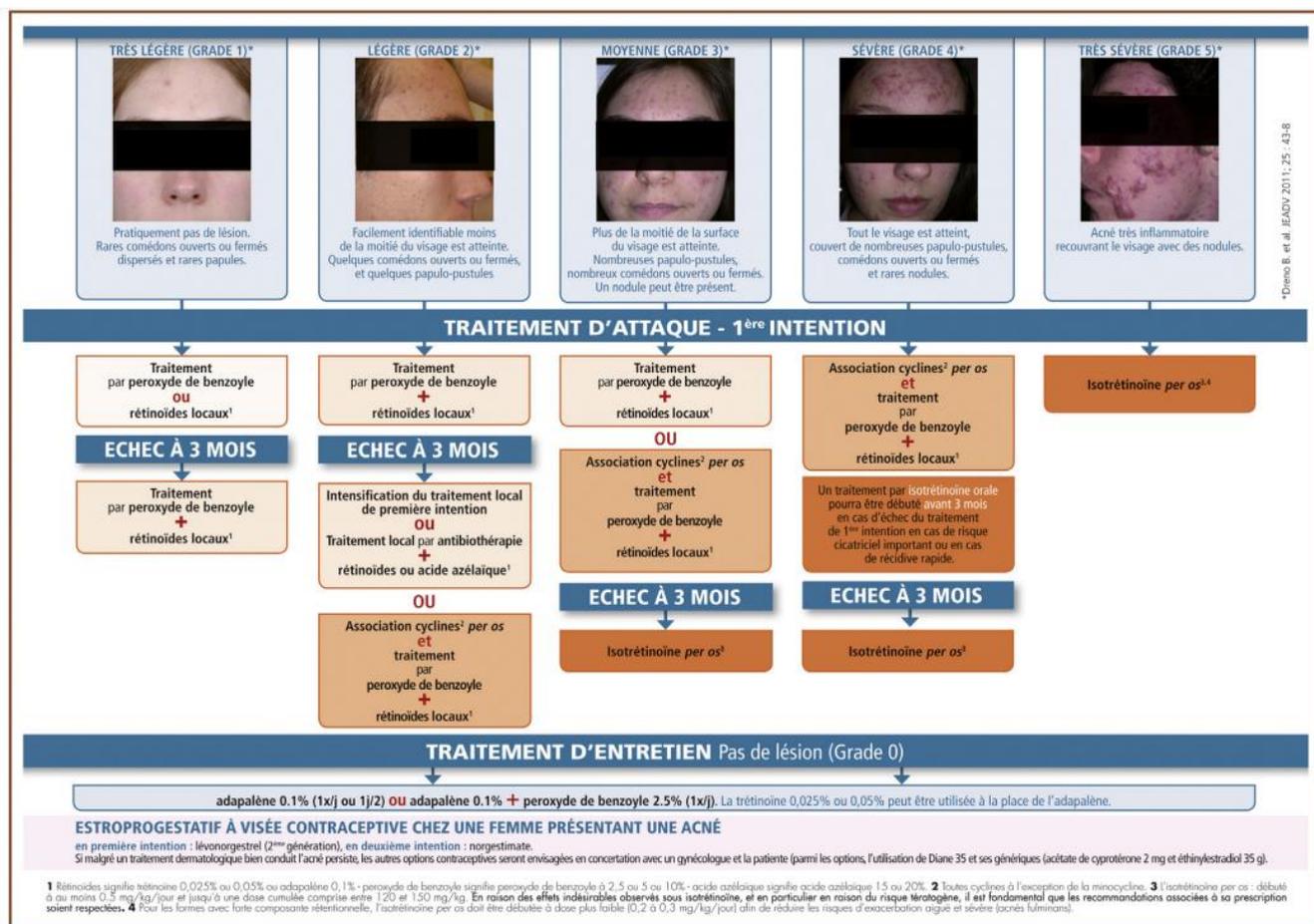


Figure 41 : Algorithme de prise en charge de l'acné (54)

En cas de grossesse, si nécessaire, le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques locaux, voire l'érythromycine orale, peuvent être utilisés quel que soit le terme. Selon le Crat, le zinc peut aussi être utilisé à partir du 2^e trimestre de grossesse.

L'isotrétinoïne orale, les cyclines dès le 2^e semestre et les rétinoïdes locaux sont contre-indiqués. (57)

Dans l'acné fulminante, les corticostéroïdes systémiques sont recommandés dès le début pour contrôler rapidement l'inflammation. Une faible dose d'isotrétinoïne peut ensuite être associée (0,1 mg/kg/jour), tout en poursuivant les corticostéroïdes oraux pendant au moins 4 semaines. Les doses d'isotrétinoïne peuvent ensuite être progressivement augmentées en même temps que la diminution des corticostéroïdes oraux. (58)

C. Les soins d'hygiène et conseils du pharmacien (35)

Une toilette biquotidienne est recommandée avec l'utilisation d'un produit de toilette doux afin de ne pas aggraver les effets irritants de certains traitements et de respecter la barrière cutanée.

Il sera alors préféré les produits respectant le pH de la peau. Le pH cutané est acide, se rapprochant de 5. Il est préconisé d'utiliser des produits sans savon comme les syndets qui sont des produits de lavage dermatologiques. Les gammes pour peaux à tendance acnéique proposent ce type de base lavante douce associée à des agents séborégulateurs, anti-inflammatoires et assainissant (Cleanance, Effaclar, Keracnyl, etc.). Ce nettoyage va permettre d'enlever l'excès de sébum et les impuretés accumulées en douceur. Le séchage de la peau doit se faire avec un linge propre en tapotant doucement.

Les produits alcoolisés ou antiseptiques sont déconseillés car inefficaces, irritants et sensibilisants.

Il est important d'appliquer des produits qui ne découpent pas la peau afin de conserver l'homéostasie cutanée et ainsi limiter le développement d'acné.

L'application d'une crème hydratante est recommandée afin d'améliorer la tolérance des traitements anti-acnéiques. Ils permettent de pallier les effets irritants des traitements, en particulier de l'isotrétinoïne (Keracnyl Repair, Hyséac R. Phys-AC Hydra, Effaclar H, etc.). L'hydratation permet de réduire les rougeurs et l'inflammation, prévient l'apparition de cicatrices ou les atténue, et réduit aussi la production de sébum.

Les gommages sont à limiter à une fois par semaine pour éliminer l'excès de cellules mortes et libérer les pores. Ils doivent être doux car ils peuvent favoriser une hyperséborrhée réactionnelle. Pour le rasage, les garçons doivent préférer un rasoir électrique, moins agressif et irritant que le rasoir mécanique.

Une photoprotection est recommandée en cas d'exposition solaire, particulièrement lors de l'utilisation de produits photo sensibilisants ou irritants. Outre ces situations, l'exposition solaire est à éviter car, si elle peut améliorer transitoirement les lésions, elle semble favoriser de nouvelles poussées à distance de l'exposition. Chapeaux, casquettes et crème solaire très haute protection (SPF 50+) sont donc recommandés.

Des cosmétiques trop gras ou trop couvrants (certaines poudres, fonds de teint ou laits de toilette non rincés) peuvent favoriser la survenue de lésions acnéiques. Recommander plutôt l'usage de crèmes teintées, BB crème ou d'autres produits de maquillages adaptés, non comédogènes (gammes Couvrance, Dermablend, Toleriane, etc.). Il faut bien se démaquiller et nettoyer les pinceaux avec du savon.

La manipulation des lésions, qui favorise des poussées inflammatoires et l'apparition de cicatrices, est à proscrire.

Porter des vêtements amples de préférence en coton pour limiter les frottements.

Nettoyer les zones acnéiques après l'activité physique, la transpiration favorise la prolifération de bactéries. De même pour les lieux pollués ou humides.

Il n'y a pas lieu de recommander une modification de l'alimentation dans l'objectif d'améliorer l'acné. Tout de même avoir une alimentation équilibrée est bénéfique.

Bien dormir et limiter les facteurs de stress.

D. Thérapeutiques complémentaires (59)

Certains patients sont adeptes des médecines plus naturelles, utilisées seules ou en association aux traitements de l'acné, ces thérapeutiques complémentaires ont montré un bénéfice favorable à la réduction des lésions acnéiques.

Au niveau homéopathique, il est difficile de faire des généralités car c'est une médecine individualisée, qui s'attache d'abord au patient, à l'origine de la maladie et aux symptômes. On retrouve assez fréquemment dans les protocoles les souches de *Kalium bromatum* 9 CH, *Eugenia jambosa* 4 CH, *Natrum mur* 15 CH, *Sulfur iodatum* 15 CH et *Selenium* 5 CH.

La phytothérapie est aussi très appréciée, certaines plantes ont des propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes tel que l'avoine, les feuilles d'aloès, la bardane, la pensée sauvage et l'ortie.

Au niveau aromathérapie, les huiles essentielles de Sauge officinale, de Lavande vraie, de Lavande aspic, de Tea tree, de Géranium rosat et de Camomille romaine sont les plus

répandues dans le traitement de l'acné. Elles sont utilisées pour leurs vertus purifiantes, antibactériennes et cicatrisantes.

L'argile verte est aussi utilisée pour ses vertus absorbantes, anti-inflammatoires et reminéralisantes. Elle est idéale pour assécher les boutons et réguler la production de sébum.

Le recours à ces thérapeutiques en automédication est devenu courant mais n'est pas dépourvu de dangers. Leur usage doit être encadré et bénéficier de conseils avisés du pharmacien.

E. Principales problématiques rencontrées avec certains traitements standards

Lorsque les patients sont traités avec certains des traitements standards de l'acné, leur microbiome cutané est modifié et l'inflammation est favorisée.

1. Résistance bactérienne induite par les antibiotiques locaux et généraux utilisés dans l'acné (60)

C. acnes est le principal agent pathogène impliqué dans le développement de l'acné. D'autres espèces bactériennes sont également associées aux lésions d'acné : *S. epidermidis*, isolé dans 50 à 80% des cas et d'autres germes anaérobies : *Propionibacterium granulosum*, *Peptostreptococcus spp.* et *Prevotella spp.*

Compte-tenu de la haute prévalence de l'acné dans la population générale, la sélection de germes résistants liée à l'utilisation prolongée d'antibiotiques doit être considérée comme un problème de santé publique.

Les antibiotiques topiques induisent une "pression sélective" sur les bactéries du microbiome cutané, entraînant la sélection de souches résistantes. Ils tuent les bactéries

sensibles et créent alors un vide dans le microbiome cutané de l'hôte, naturellement, le microbiome va créer de nouvelles bactéries résistantes pour pallier cette perte.

Il a été démontré que les traitements antibiotiques topiques cutanés favorisaient l'émergence de résistances à l'érythromycine et à la clindamycine chez *P. acnes* ainsi que chez *S. epidermidis*, principaux commensaux cutanés. La résistance de *P. acnes* aux antibiotiques est mondiale et s'élève pour l'érythromycine à 75%, la clindamycine entre 5% et 25% et la tétracycline et à la doxycycline entre 5 et 10%.

Une prévalence élevée de souches résistantes de *P. acnes* aux antibiotiques chez des patients non traités préalablement a été constatée. L'augmentation de la prévalence des souches résistantes aux antibiotiques de *P. acnes* résulte donc également de la diffusion de souches résistantes dans la communauté.

Les traitements administrés par voie générale modifient l'ensemble des flores commensales de l'organisme : flore oro-pharyngée, broncho-pulmonaire, digestive et cutanéomuqueuse. L'impact des cyclines sur la flore streptococcique oro-pharyngée, sur les résistances de *E. coli* et d'autres bactéries de la flore digestive commensale et sur le portage de staphylocoques résistants sur la peau des contacts est démontré.

De plus, l'acquisition de résistance aux cyclines après un traitement au long cours par ces antibiotiques est souvent accompagnée de résistance à d'autres familles d'antibiotiques.

L'induction d'une résistance aux antimicrobiens et d'une dysbiose constitue donc un argument fort en faveur d'une utilisation limitée des antibiotiques systémiques et topiques en tant que traitement à long terme et en monothérapie dans l'acné.

2. L'isotrétinoïne orale et dysbiose (61) ; (62)

L'isotrétinoïne systémique induit une apoptose sébacée et réduit significativement *C. acnes* dans le mois suivant le traitement et une suppression continue pendant 5 mois de traitement. Cette réduction persiste après l'arrêt de la thérapie à l'isotrétinoïne malgré un retour de l'excrétion de sébum au niveau du prétraitement.

L'isotrétinoïne systémique entraîne des changements qualitatifs et quantitatifs dans le microbiome très diversifié de l'intestin et de la peau, avec une augmentation marquée de *S. aureus*. En effet, les bactéries Gram négatives ont été fortement réduites, tandis que *Staphylococcus aureus* a augmenté de manière significative. Avec les changements causés par ce traitement en terme de dysbiose et la fragilité de la peau, des complications plus graves peuvent survenir en constituant une porte d'entrée dans l'organisme pour *Staphylococcus aureus*. Ainsi, éliminer uniquement *C. acnes* peut favoriser la prolifération de *S. aureus*, déclenchant une poussée inflammatoire d'acné et la prolifération de *S. epidermidis*, conduisant à un autre déséquilibre de l'homéostasie cutanée et à un risque d'infections nosocomiales.

L'isotrétinoïne induit une altération de la barrière cutanée et provoque une inflammation secondaire.

3. Peroxyde de benzoyle et autres topiques (37)

Le peroxyde de benzoyle, un antiseptique pour le traitement de l'acné, doté de propriétés bactéricides, anti-inflammatoires et comédolytiques, n'affecterait pas la diversité microbienne, cependant, ces données doivent être confirmées.

4. Soins d'hygiènes irritants (37)

Les lavages intensifs endommagent la barrière cutanée, conduisent à une perte de peptides antimicrobiens et entraînent une altération de l'immunité innée.

De plus, le pH de la peau est d'environ 5,5. L'utilisation de nettoyants au pH plus élevé (≈ 8) augmente l'activité de la kallikréine 5, une protéine pro-inflammatoire, ce qui entraîne un dysfonctionnement de l'immunité cutanée et altère la peau et le microbiote.

Le pH de la peau chez les patients atteints d'acné vulgaire légère à modérée, en l'absence de traitement, est significativement plus élevé que celui des témoins appariés selon l'âge et le sexe. En effet, l'activité bactéricide des peptides antimicrobiens est optimale à un pH de 5,5. Il a été démontré que la taille de la population et l'activité de *C. acnes* et de *S. aureus* augmentent lorsque le pH de la peau s'élève.

F. Nouvelles approches thérapeutiques (37) ; (21)

L'objectif du traitement de l'acné n'est pas d'éliminer *C. acnes*, mais plutôt de prévenir ou de traiter la dysbiose, c'est pourquoi de nouveaux moyens d'équilibrer le microbiome cutané dans l'acné ont été étudiés. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie et de l'immunobiologie de l'acné, aucun nouveau produit n'a été mis sur le marché au cours des dix dernières années.

Tout traitement de l'acné ciblé sur le microbiome doit tenir compte du fait que la dysbiose signalée concerne des souches distinctes de *C. acnes* et non une colonisation ou une infection par un véritable agent pathogène en soi.

1. Cible le microbiome cutané et *C.acnes*

a. Les probiotiques (37)

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants et bénéfiques pour la santé. Leur rôle est de venir en support des fonctions des bactéries et levures de l'organisme.

Une façon de faire pencher la balance vers un microbiome sain consiste à compléter le microbiote cutané par des probiotiques. Plusieurs essais cliniques ont montré que les probiotiques topiques peuvent modifier directement le microbiome cutané et la réponse immunitaire.

De plus, la modulation de la microflore intestinale par des probiotiques oraux peut influencer indirectement les maladies de la peau, c'est le concept d'axe intestin-cerveau-peau. Les *bifidobactéries* et les *lactobacilles*, des bactéries normalement présentes dans l'intestin, pourraient être utilisées comme probiotiques pour le traitement des maladies inflammatoires de la peau. Leurs effets sur l'acné pourraient être médiés par la capacité des probiotiques oraux à réduire le stress oxydatif systémique, à réguler les cytokines et à réduire les marqueurs inflammatoires. Ainsi, les probiotiques peuvent être efficaces dans l'acné mais aussi d'autres maladies inflammatoires de la peau telles que la dermatite atopique et potentiellement le psoriasis.

Les prébiotiques sont des composés contenus dans notre alimentation, principalement à partir des fibres, et servent de nourriture au microbiote. Ils se retrouvent aussi dans les soins cosmétiques et permettent ainsi de rééquilibrer le microbiome cutané.

On peut également retrouver des postbiotiques. Il s'agit d'une préparation de micro-organismes inanimés et de leurs composants qui confère une bonne santé à son hôte. Concrètement, il peut s'agir d'acides organiques, de peptides, de protéines, de polysaccharides ou d'enzymes.

b. Les peptides antimicrobiens (AMPs) (37)

Les peptides antimicrobiens peuvent être considérés comme des postbiotiques. Ils pourraient agir comme de nouveaux modulateurs antibiotiques topiques du microbiote cutané. En effet, les bactéries communiquent entre elles pour maintenir l'homéostasie en sécrétant ces peptides antimicrobiens ou en les faisant sécréter par les kératinocytes.

En plus de leur activité antimicrobienne, les AMPs synthétisées par les mammifères régulent également des fonctions physiologiques telles que l'inflammation, l'angiogenèse et la cicatrisation.

Les AMPs sont des molécules amphipathiques qui perturbent la membrane lipidique de la bactérie, entraînant la lyse et la mort des cellules en interagissant préférentiellement avec les membranes bactériennes chargées négativement plutôt qu'avec les membranes des cellules de mammifères chargées neutres.

Le principal avantage des AMPs est qu'ils ne produisent pas de résistance.

Il a été récemment démontré que des altérations de leur synthèse jouaient un rôle dans les maladies de la peau. Plusieurs peptides antimicrobiens sont en cours d'étude. Les AMPs hBD-1 et les cathelicidines jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'acné. La plantaricine A augmente les défenses antioxydantes des kératinocytes humains. La moronécidine présente une forte activité antimicrobienne contre *C. acnes* à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Ce nouveau concept commence à apparaître dans le domaine de la cosmétologie avec comme objectif d'arriver à réguler la flore cutanée et à la maintenir au repos pour empêcher l'activation de l'immunité innée.

c. S. epidermidis (21)

Le concept d'antagonisme bactérien entre *C. acnes* et *S. epidermidis* via la fermentation pourrait être appliqué pour développer des probiotiques topiques contre l'acné et d'autres troubles cutanés.

Staphylococcus epidermidis peut exploiter la fermentation du glycérol pour produire des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui ont des activités antimicrobiennes pour supprimer la croissance de *C. acnes*. *S. epidermidis* peut ainsi réduire la gravité de l'acné.

Cependant, on ne sait toujours pas quels AGCS (Acide Gras Chaîne Saturé) présents dans les produits de la fermentation glycérique de *S. epidermidis* contribuent principalement à l'effet anti-*C. acnes*. On ne sait pas non plus si les AGCS agissent conjointement avec d'autres molécules antimicrobiennes dans les produits de fermentation pour déployer leurs activités.

Des pro-médicaments tels que les AGCS pivaloylométhyl butyrate (AN-9) ont été mis au point pour atteindre des concentrations pharmacologiques de ces AGCS *in vivo*. De plus, *S. epidermidis* vivant peut potentiellement être utilisé comme composant actif dans les probiotiques contre l'acné.

d. Le saccharose (37)

Une autre stratégie repose sur le saccharose pour augmenter sélectivement la fermentation de *S. epidermidis* par rapport à celle de *C. acnes*. Contrairement au glycérol, le saccharose peut être choisi comme initiateur de fermentation sélectif (SFI) qui peut intensifier spécifiquement l'activité de fermentation de *S. epidermidis*, mais pas de *C. acnes*.

Le saccharose représente un potentiel futur comme nouvelle modalité pour équilibrer l'acné dysbiotique.

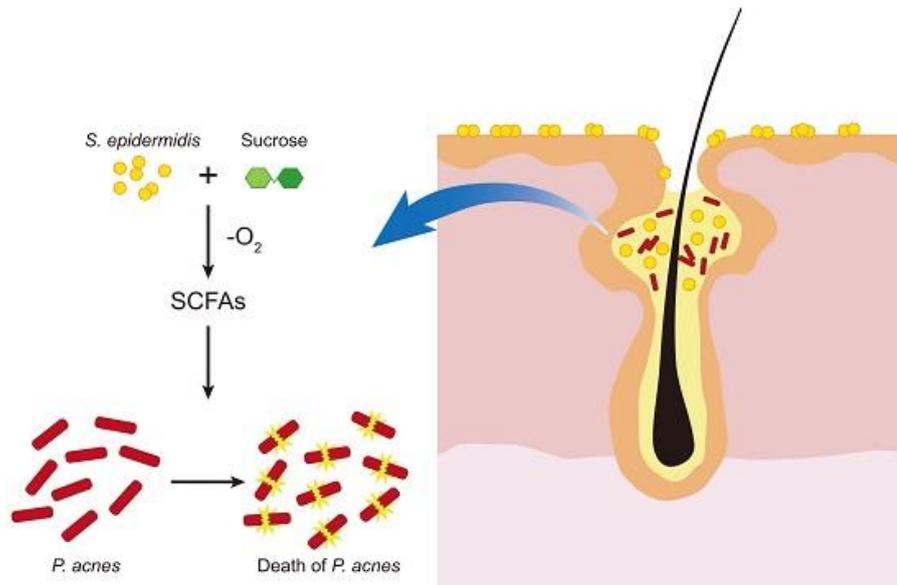


Figure 42 : Rôle de la fermentation du saccharose de *S. epidermidis* dans l'inhibition de la croissance de *P. acnes* (63)

Une approche réalisable consisterait à exploiter ce phénomène de compétition inter-espèces pour développer une crème thérapeutique biologique vivante contenant une souche commensale de *Staphylococcus* sélectionnée de manière rationnelle et dotée d'une puissante activité anti-*C. acnes* pour traiter les lésions acnéiques.

e. La myrtacine (64) ; (65)

La myrtacine (extrait de feuilles de Myrte) est un actif qui aide à lutter contre la bactérie *C. acnes* en limitant son organisation en biofilm.

Après traitement avec la crème à base de Myrtacine® chez les patients acnéiques, il n'y a pas eu de changement dans la charge totale de *C. acnes*, mais une diminution significative des Cutibactéries résistantes à l'érythromycine, une diminution de la sévérité de l'acné, associée à une réduction des lésions rétentionnelles et inflammatoires. La Myrtacine a montré une activité anti-biofilm de *C. acnes* IA1 en inhibant sa formation et en favorisant sa destruction. De plus, la Myrtacine a eu un effet anti-virulence par l'inhibition significative de l'expression de plusieurs gènes de facteurs de virulence.

f. Bactériophages (37)

Une autre thérapie alternative pourrait faire appel aux bactériophages. Ceux sont des virus capables d'infecter et de tuer des bactéries, mais ils constituent probablement la composante la moins connue du microbiome humain.

L'analyse métagénomique et d'autres études basées sur la culture ont montré que les bactériophages de *C. acnes* présents naturellement sur la peau sont plus répandus chez les individus sains que chez les patients atteints d'acné. Ils sont également plus abondants chez les individus plus âgés, ce qui pourrait être lié à la diminution de la prévalence de l'acné avec l'âge. Enfin, certaines souches de *C. acnes* (des clades IB, II et III) sont résistantes à l'activité virale des bactériophages, ce qui pourrait influencer la répartition des phylotypes de *C. acnes*.

g. Le vaccin (37) ; (66)

Plusieurs approches vaccinales sont en voie de recherche. Ces observations soulignent le concept selon lequel le développement de vaccins ciblant les produits microbiens peut représenter une stratégie alternative à l'antibiothérapie conventionnelle.

Une première possibilité est d'utiliser des *C. acnes* inactivés (HKCa). L'inactivation peut être faite grâce à la chaleur. L'immunisation provoquée par les vaccins inactivés a généré une immunité protectrice *in vivo* contre *C. acnes* et a facilité la résolution de l'inflammation. De plus, les anticorps produits ont efficacement neutralisé la cytotoxicité de *C. acnes* et atténué la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-8 dans les cellules sébocytaires humaines. (67)

Une autre technique viserait à cibler un antigène de surface. Le facteur de virulence Christie-Atkins-Munch-Peterson 2 (CAMP2) sécrété par *C. acnes*, favorise les réponses inflammatoires. Cette propriété pro-inflammatoire a pu être inhibée par des anticorps dirigés contre le facteur CAMP2, ce qui suggère que ce facteur est une cible potentielle pour la vaccination contre l'acné. L'inhibition spécifique de facteurs de virulence sécrétés devrait limiter le risque de ciblage indésirable de bactéries non pathogènes et surmonter le risque de sélection de bactéries résistantes. (66)

Étant donné la variété des groupes de *C. acnes* avec des effets opposés (protecteur vs. pathogène), il est important de développer des thérapies spécifiques pour rééquilibrer la flore cutanée et ne pas provoquer de nouvelles dysbioses. L'utilisation d'une cible spécifique de *C. acnes* pour la vaccination reste le plus envisageable.

2. Cible l'immunité innée

a. Biothérapie : anakinra, secukinumab, ustekinumab (58)

Les essais des biothérapies dans l'acné s'intéressent surtout aux formes fulminantes. Ces formes rares d'inflammation aigue sont liées à une activation anormale de l'immunité innée cutanée. Il n'y a pas de phylotype spécifique de *C. acnes* associé à l'acné fulminans.

Lors d'une étude, sept patients résistants à plusieurs lignes thérapeutiques ont été traités par biothérapie. Trois traitements sont à l'essai, l'anakinra, un anti-IL-1, le secukinumab, un anti-IL-17, et le ustekinumab, un anti-IL-12/23. Les résultats sont dans le tableau ci-dessous (Tab.11).

Tableau 11 : Réponse thérapeutique des biothérapies dans le traitement de l'acné fulminans (69)

Patients	AF type	Biotherapy type	Number of prior treatment lines (monotherapy or dual therapy)	Treatment duration (months)	Response at 3 months	Response at 6 months	Response at 1 year
1	IIAF	Secukinumab	4	6 (ongoing)	PR	CR on the face/PR on the back	–
2	IIAF	Secukinumab	2	12 (ongoing)	0	PR	CR
3	IIAF	Anakinra	5	5	0	–	–
		Secukinumab	6	16 (ongoing)	PR	CR on the face/PR on the back	CR
4	IIAF	Ustekinumab	1	39	PR	PR	PR
5	AF	Secukinumab	1	9 (ongoing)	PR	PR	–
6	IIAF	Secukinumab	4	12 (ongoing)	PR	CR	PR on the face/CR on the back
7	AF	Anakinra	4	3	0	–	–

CR, complete response; PR, partial response.

Deux patients sont traités avec l'anakinra, administré par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg/jour ; cinq patients avec le secukinumab, dont un après échec de l'anakinra, administré par voie sous-cutanée à la dose de 300 mg/mois ; et le dernier patient avec le ustekinumab, un anti-IL-12/23.

Sur les cinq patients traités avec le secukinumab, deux sont en réponse complète et trois en réponse partielle, avec un temps de réponse allant de 3 mois à 1 an. Deux patients ont présenté un effet "fin de dose", qui a nécessité un intervalle d'injection plus rapproché (toutes les 3 semaines). Chez un patient en réponse complète après 16 mois sous secukinumab, les injections ont été espacées toutes les 6 semaines.

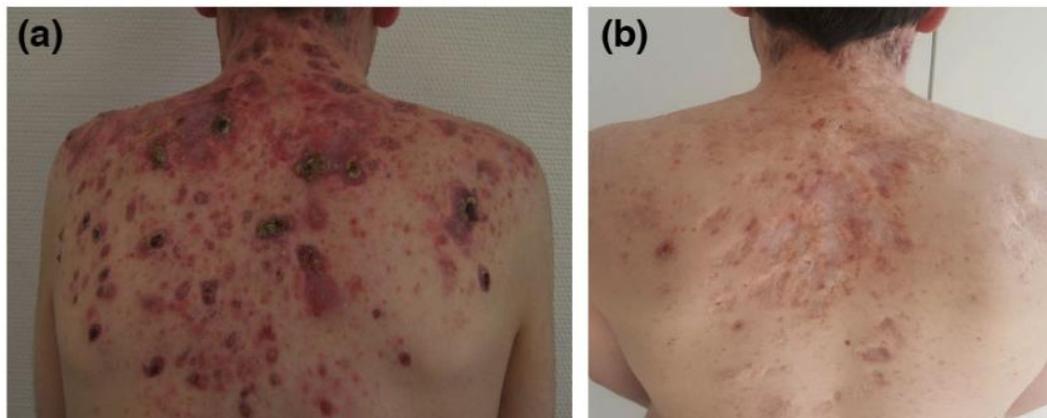


Figure 43 : Acné fulminans avant (a) et après 12 mois de traitement par secukinumab (b)(58)

Le patient traité par ustekinumab a présenté une réponse partielle à partir du troisième mois, qui s'est maintenue après un an de traitement, sans toutefois atteindre une réponse complète.

En revanche, chez deux patients traités par anakinra, aucune réponse au traitement n'a été observée.

Le traitement par le secukinumab (anti-IL-17) est apparu comme une option thérapeutique. Le rationnel de ce choix thérapeutique repose sur la stimulation par *C. acnes* de la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-17 par les cellules TH17.

a. Vitamine pp ; nicotinamide ; niacinamide (68)

Le niacinamide est l'isotype amide hydrosoluble de la vitamine B3. Il est le catalyseur de multiples réactions moléculaires dans tout l'organisme et est converti en plusieurs coenzymes, dont le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), tous deux essentiels au métabolisme.

Le niacinamide possède un effet inhibiteur sur la poly-ADP-ribose-polymérase (PARP)-1, les granulocytes et de nombreuses molécules de la cascade de signalisation cellulaire, notamment la molécule d'adhésion intercellulaire-1, le complexe majeur d'histocompatibilité II, l'interleukine (IL)-1, l'IL-12, le facteur de nécrose tumorale- α et le facteur d'inhibition de la migration des macrophages-1.

L'acné vulgaire est censée s'améliorer après une application topique de nicotinamide, en raison d'une combinaison d'actions anti-inflammatoires essentielle au contrôle de la maladie.

a. Le célastral (65)

Le Célastral (0,0025%) (extrait de l'écorce de la racine de la plante *Tripterygium wilfordii*) possède une activité anti-inflammatoire en inhibant de manière significative les cytokines pro-inflammatoires (IL 6, IL-8, IL10, IL12p40 et TNF α) produites en réponse au phylotype IA1 de *C. acnes*. De plus, un effet inhibiteur du Célastral, en solution ou formulé à 0,3%, a été démontré spécifiquement sur l'IL17 libéré par les cellules immunitaires *in vitro* mais aussi par les lymphocytes Th17 intégrés dans un modèle de peau tridimensionnel.

Ces résultats démontrent les fortes propriétés régulatrices du Célastral sur l'immuno-inflammation médiée par les Th17. Ils montrent donc le réel intérêt pour une thérapie ciblée de la maladie inflammatoire de l'acné. Cette molécule a déjà fait ses preuves dans des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde.

3. Double cible : anti-inflammatoire et antimicrobienne

a. Oxyde nitrique (NO) (69)

L'oxyde nitrique joue un double rôle protecteur dans l'acné. Il possède une activité anti-inflammatoire et antimicrobienne. En effet, il peut tuer directement *C. acnes* mais aussi supprimer la libération des cytokines IL-1 β , IL-8 et TNF α dans les kératinocytes.

Ces données suggèrent que le NO peut prévenir efficacement l'inflammation induite par *C. acnes* à la fois en éliminant l'organisme et en inhibant la stimulation microbienne de la réponse immunitaire innée. (32)

Adoptant une approche centrée sur le NO, Novan Therapeutics a entamé un essai clinique de phase III pour le traitement de l'acné légère à sévère avec un médicament topique libérant de l'oxyde nitrique appelé SB204. Les résultats de l'essai de phase II ont indiqué une amélioration clinique significative avec une réduction du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires.

b. Huiles essentielles (37)

Les huiles essentielles, telles que les huiles coréennes de *Citrus obovoides* et *Citrus natsudadai*, peuvent également constituer des traitements efficaces contre l'acné : il a été démontré *in vitro* qu'elles agissent contre les bactéries responsables de l'acné et qu'elles ont des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'IL-8 et de TNF- α induite par *C. acnes* dans les cellules monocytaires humaines, ce qui leurs suggère des propriétés anti-inflammatoires.

L'huile de théier (arbre à thé ou tea tree), l'un des ingrédients botaniques anti-acnéiques les plus utilisés dans l'industrie cosmétique, a montré une efficacité comparable à celle du peroxyde de benzoyle dans plusieurs essais contrôlés randomisés. Cependant, des irritations cutanées et un début d'efficacité tardif ont été signalés.

c. Chamaecyparis obtusa (37)

Une substance obtenue par fermentation à l'état solide de l'extrait végétal *Chamaecyparis obtusa* par *Lactobacillus fermentum* s'est avérée plus efficace que l'huile essentielle de tea tree dans une étude comparative menée sur 34 patients. Dans une étude de 8 semaines, en double aveugle, randomisée et contrôlée, comparant l'application topique de *C. obtusa* fermenté par *Lactobacillus* (LFCO) et d'huile essentielle de tea tree, les lésions inflammatoires de l'acné ont été réduites de 65,3% du côté du LFCO contre 38,2% du côté de l'huile essentielle.

d. Le cannabidiol

Une étude *in vitro* réalisée en 2014 a révélé que le cannabidiol a des effets lipostatiques, antiprolifératifs et anti-inflammatoires qui pourraient faire de cet agent cannabinoïde non psychotrope une thérapie prometteuse pour l'acné vulgaire. (32)

Conclusion

En conclusion, hyperséborrhée, hyperkératinisation, inflammation folliculaire et dysbiose sont les principaux mécanismes physiopathologiques de l'acné. La meilleure compréhension de la diversité génétique et phénotypique des souches de *Cutibacterium acnes* a permis de mieux comprendre son implication dans l'acné. Il s'agit de la perte de la diversité microbienne cutanée avec la prévalence du phylotype IA1 de *C. acnes*, qui est associée à l'état inflammatoire chronique des lésions acnéiques. L'implication d'autres espèces bactériennes dans la physiopathologie de l'acné tel que *Staphylococcus epidermidis* est également étudiée, cette souche bactérienne possède notamment une activité antimicrobienne contre *C. acnes*.

Les traitements actuels, tels que les antibiotiques ou le peroxyde de benzoyle, réduisent de manière non spécifique la population de bactéries sur la peau, ce qui perturbe l'homéostasie et entraîne des complications telles que la promotion de la croissance de souches de bactéries résistantes et une augmentation de l'inflammation. Les récentes découvertes de l'implication du microbiome cutané dans la survenue de l'acné suggèrent qu'il serait possible de développer des traitements individualisés de l'acné, ciblant uniquement les souches pathogènes et laissant intactes les souches commensales afin de garder un équilibre parfait du microbiome cutané. Ces traitements, impliquant des modifications du microbiome, pourraient constituer la prochaine génération de traitements anti-inflammatoires "écobiologiques". Les résultats des études sont prometteurs quant au développement de vaccins ciblant spécifiquement les souches pathogènes de *C. acnes*.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la prise en charge de cette pathologie tant sur le conseil pharmaceutique que sur les conseils hygiéniques et la prévention des facteurs aggravants, qui sont gages de réussite du traitement.

Bibliographie

1. Bessaguet F, Seuve É, Desmoulière A. La peau. Actual Pharm. avr 2022;61(615):57-61.
2. Sémiologie dermatologique, Collège National des Enseignants en Dermatologie [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/1_11_1.html
3. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
4. Info E rédactionnelle de N. Peptides antimicrobiens [Internet]. Nutrixeal Info. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/peptides-antimicrobiens/>
5. Themes UFO. The Brain of the Skin: Sebaceous Gland [Internet]. Plastic Surgery Key. 2016 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://plasticsurgerykey.com/the-brain-of-the-skin-sebaceous-gland/>
6. Zouboulis C. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. HORMONES. 15 janv 2004;3(1):9-26.
7. Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, Kurokawa I, Törőcsik D, Bíró T, et al. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. Rev Endocr Metab Disord. sept 2016;17(3):319-34.
8. CEDEF_fonction_sebacee.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: https://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_fonction_sebacee.pdf
9. Elsevier. L'acné : une maladie du follicule pilo-sébacé [Internet]. Elsevier Connect. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/concours-paramedicaux/les-affections-des-annexes-cutanees>
10. Masson E. Sécrétions sudorale et sébacée [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/900175/secretions-sudorale-et-sebacee>
11. Clarys P, Barel AO, Gabard B. Fonction sébacée et métrologie de l'excrétion sébacée. EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét. janv 2011;6(1):1-7.
12. 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.
13. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. Dermatoendocrinol. mars 2009;1(2):77-80.
14. Mélissopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau: structure et physiologie. 2e édition. Paris: Éd. Tec & Doc Lavoisier; 2012.

15. Laouali N. Hormones sexuelles et mortalité chez les hommes au cours du vieillissement dans l'étude de cohorte des Trois Cités. 2018.
16. Émile C. Le microbiote cutané. *Option/Bio.* août 2021;32(637-638):24-5.
17. Microbiote ou microbiome ? [Internet]. 2021 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://lallemandanimalnutrition.com/fr/europe/feed-update/microbiote-ou-microbiome/>
18. 18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf>
19. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Rev Francoph Lab.* févr 2015;2015(469):51-8.
20. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-512/le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>
21. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dréno B. *Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne?* *Dermatol Basel Switz.* 2019;235(4):287-94.
22. Sayed FE. Bases de pathogénicité de *Cutibacterium acnes* dans les infections sur matériel ostéo-articulaire: Corrélation entre le génotype et la réponse immune. :233.
23. Mayslich C, Grange P, Dupin N. *Cutibacterium acnes* as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. *Microorganisms.* 2 févr 2021;9:303.
24. *Staphylococcus epidermidis (Edition 2019).pdf* [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Staphylococcus%20epidermidis%20\(Edition%202019\).pdf](https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Staphylococcus%20epidermidis%20(Edition%202019).pdf)
25. Abdallah E. The skin commensal *Staphylococcus epidermidis*, is a boon or bane? *Nov Res Microbiol J.* 17 févr 2021;5:2021.
26. Psoriasis · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/psoriasis/>
27. Décryptage du lien entre microbiote intestinal et allergie cutanée [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2018 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/decryptage-du-lien-entre-microbiote-intestinal-et-allergie-cutanee/32548/>
28. Plantamura E, Dzutsev A, Chamailard M, Djebali S, Moudombi L, Boucinha L, et al. MAVS deficiency induces gut dysbiotic microbiota conferring a proallergic phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 oct 2018;115(41):10404-9.

29. SIMON M. Immunologie [Internet]. Cours Pharmacie. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie>
30. Réponse immunitaire innée - définition de l'inflammation — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/formations/2014/les-cellules-et-organes-de-l'immunité-l'inflammation>
31. A. La réaction inflammatoire, une réponse immunitaire innée [Partie 2 : Corps humain et Santé] [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/P2_chap5_c01.html
32. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2017;31 Suppl 5:8-12.
33. Cytokine : définition et types de cytokine - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: [//cancer.ooreka.fr/astuce/voir/546405/cytokine](http://cancer.ooreka.fr/astuce/voir/546405/cytokine)
34. Info E rédactionnelle de N. Réaction inflammatoire [Internet]. Nutrixéal Info. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://nutrixéal-info.fr/index/reaction-inflammatoire/>
35. Nathalie Belin AB. Le moniteur des pharmacies. 2020. (cahier 2 n°3341).
36. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep*. 21 déc 2016;6(1):39491.
37. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. sept 2020;21(Suppl 1):18-24.
38. Borrel V, Gannesen AV, Barreau M, Gaviard C, Duclairoir-Poc C, Hardouin J, et al. Adaptation of acneic and non acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment. *MicrobiologyOpen* [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2022];8(9). Disponible sur: https://journals.scholarsportal.info/details/20458827/v08i0009/nfp_aoanaocatse.xml
39. Kasimatis G, Fitz-Gibbon S, Tomida S, Wong M, Li H. Analysis of Complete Genomes of *Propionibacterium acnes* Reveals a Novel Plasmid and Increased Pseudogenes in an Acne Associated Strain. *BioMed Res Int*. 2013;2013:918320.
40. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2340-8.
41. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-1 β Drives Inflammatory Responses to *Propionibacterium acnes* In Vitro and In Vivo. *J Invest Dermatol*. 1 mars 2014;134(3):677-85.
42. 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*. 1 janv 2015;135(1):110-8.

43. Vlassova N, Han A, Zenilman J m., James G, Lazarus G s. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):751-9.
44. Dagnelie MA, Corvec S, Timon-David E, Khammari A, Dréno B. Cutibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis: the unmissable modulators of skin inflammatory response. *Exp Dermatol.* mars 2022;31(3):406-12.
45. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Mokos ZB. The Impact of Psychological Stress on Acne. *ACTA Dermatovenerol Croat.* :9.
46. Zahra Ghodsi S, 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.
47. Tabac et peau jim 8213 [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://www.medecine-anti-age.com/medias/fichiers/tabac_et_peau_jim_8213.pdf
48. Tabac et peau C. Biver-Dalle, P. humberg [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/fmc/fmcaout-2010-47def674fb22a3836c31695e6f6e28f3.pdf>
49. Capitanio B, Sinagra J l., Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. 'Smoker's acne': a new clinical entity? *Br J Dermatol.* 2007;157(5):1070-1.
50. Acné M. Saint-Jean, B. Dreno 2016 [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/api/content/pdf/51-s2.0-S0246031916669315>
51. Themes UFO. Item 232 – Dermatoses faciales : acné | *Medicine Key* [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/item-232-dermatoses-faciales-acne/>
52. Banque d'images Stocklib - Photos libres de droits [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.stocklib.fr/>
53. Quels sont les types des cicatrices ? [Internet]. *Medical news.* 2021 [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://24medicalnews.com/types-cicatrices/>
54. Société Française de Dermatologie [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/>
55. Recommandations Acné [Internet]. VIDAL. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html>
56. Les traitements locaux de l'acné [Internet]. VIDAL. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/medicaments-locaux.html>
57. Le crat [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1113

58. Bocquet-Trémoureaux S, Corvec S, Khammari A, Dagnelie MA, Boisrobert A, Dreno B. Acne fulminans and Cutibacterium acnes phylotypes. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. avr 2020;34(4):827-33.
59. Malbos D. Une acné juvénile. Actual Pharm. 1 mars 2021;60(604, Supplement):S27-9.
60. Acné : quand et comment la traiter ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter
61. Leyden JJ, Mcginley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. J Invest Dermatol. 1 avr 1986;86(4):390-3.
62. Graham ML, Corey R, Califf R, Phillips H. Isotretinoin and Staphylococcus aureus infection. A possible association. Arch Dermatol. juill 1986;122(7):815-7.
63. Wang Y, Kao MS, Yu J, Huang S, Marito S, Gallo RL, et al. A Precision Microbiome Approach Using Sucrose for Selective Augmentation of Staphylococcus epidermidis Fermentation against Propionibacterium acnes. Int J Mol Sci. nov 2016;17(11):1870.
64. Pécastaings S, Roques C, Nocera T, Peraud C, Mengeaud V, Khammari A, et al. Characterisation of Cutibacterium acnes phylotypes in acne and in vivo exploratory evaluation of Myrtacine®. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. juin 2018;32 Suppl 2:15-23.
65. Mias C, Maitre M, Chansard N, Galliano M, Garidou L, Mengeaud V, et al. 221 Pharmacological properties of Myrtacine and Celastrol extracts on Cutibacterium acnes and immuno-inflammatory cascade involved in acne. J Invest Dermatol. 1 mai 2021;141(5, Supplement):S39.
66. Contassot E. Vaccinating against Acne: Benefits and Potential Pitfalls. J Invest Dermatol. nov 2018;138(11):2304-6.
67. Nakatsuji T, Liu YT, Huang CP, Zoubouis CC, Gallo RL, Huang CM. Antibodies elicited by inactivated propionibacterium acnes-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris. J Invest Dermatol. oct 2008;128(10):2451-7.
68. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. Clin Exp Dermatol. 2017;42(2):137-44.
69. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Microbiome. 2 oct 2018;6(1):177.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.