



**HAL**  
open science

# L'utilisation des microalgues d'origine marine dans la prise en charge de l'acné vulgaire en dermocosmétologie

Agnès Bombarde

► **To cite this version:**

Agnès Bombarde. L'utilisation des microalgues d'origine marine dans la prise en charge de l'acné vulgaire en dermocosmétologie. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04453484

**HAL Id: dumas-04453484**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04453484>**

Submitted on 12 Feb 2024

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

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

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

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

---

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

ANNEE 2023

N°  
(complété par la scolarité)

**THESE**  
pour le  
**DIPLOME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

***Agnès BOMBARDE***

-----

*Présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 décembre 2023*

***L'utilisation des microalgues d'origine marine dans  
la prise en charge de l'acné vulgaire  
en dermocosmétologie***

**Président :** Mr Fabrice Pagniez, Professeur de Parasitologie et mycologie officinale, parasitologie vétérinaire et animaux venimeux, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Directeur :** Mr Olivier Grovel, Professeur de Pharmacognosie et Phytothérapie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Membres du jury :**

Mr Jean-Baptiste Berard, Ingénieur en Ecophysiologie des Microalgues, IFREMER à Nantes

Mme Sophie Chauvet, Docteur en pharmacie et titulaire d'officine, Pharmacie des Congrès à Nantes

## REMERCIEMENTS

À **Mr Pagniez**, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

À **Mr Grovel**, pour son encouragement, son aide et ses conseils tout au long de la rédaction de ce travail.

À **Mr Berard**, pour sa confiance, sa disponibilité et pour toutes ses connaissances qu'il m'a transmis avec passion.

Au **Dr. Chauvet** pour son accompagnement et sa bienveillance durant tout mon stage de 6<sup>e</sup> année ; merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

**“De toute façon, après le bac, je fais tout sauf PACES” !**

**Papa et Maman**, merci pour tout.

**Papa**, merci pour cette fameuse discussion dans la voiture, une discussion de plus avec mes angoisses, mon avenir, mes questions et surtout tes réponses. J'ai semé, depuis le trou dans le bois à l'école Jules Ferry, mille et un indice sur le métier de mes rêves. Les petites fiches ont été l'élément déclencheur, et alors que j'étais aveuglée par le stress, la peur et sans confiance en moi, tu as été là comme toujours pour me guider. Tu n'as jamais douté et grâce à toi, j'en suis là.

**Maman**, MERCI ! Tu m'as supporté pendant une année des plus particulière. Je t'ai vu te priver pour mon bonheur, te plier en quatre pour ma réussite. La plus belle des relations Mère-Fille. Je serais toujours là pour toi, et je compte bien « te rendre l'appareil », alors prépare toi...des millions de fous rires arrivent.

**Soyotte**, mon étoile.

**Marie**, merci d'être toi, un vrai mentor depuis ma naissance. Merci d'être toujours là quand je t'appelle en panique, de toujours trouver du temps pour me rassurer. D'être la force tranquille, la voix de la raison. Je sais que je pourrais toujours tout te raconter sans aucune gêne, avoir ton avis le plus sincère en toutes circonstances. Toute notre enfance ensemble est gravée à jamais et si je le pouvais, je ne changerais rien au passé ; à part peut-être la porte de garage que je t'ai refermé sur la tête ou encore le grain de beauté que je t'ai délicatement enlevé...

**Alexis**, merci d'être là, toujours à mes côtés depuis plus de 6 ans. Tu m'as vu grandir de ma terminale à maintenant. Je suis pleinement épanouie et c'est entièrement grâce

à toi. Tu es mon équilibre parfait. Tu as pimenté ma vie plutôt tranquille et tu continues à le faire tous les jours. Tu m'encourage à me surpasser, à devenir meilleure. J'ai tout quitté pour toi et je recommencerais les yeux fermés, ça a été la plus belle décision que j'ai eu à prendre. Tout ça grâce à un « kaboum » en 2016. Je suis fière de notre mini famille avec **Pollen** ♡.

**Papy Michel et Mamie Francine**, je souhaite à tous les petits enfants de la Terre entière d'avoir la même relation avec leurs grands-parents. Vous êtes tous les deux un vrai pilier pour moi. Des repères et des modèles pour ma vie future. Merci pour votre aide, vos conseils et votre bienveillance. Rien ne me fait plus plaisir que de voir les étoiles dans vos yeux lorsque je vous raconte une anecdote de ma vie.

**Papy Robert et Mamie Marianne**, je pense fort à vous tous les jours et pour toujours. Vous avez toujours été là pour moi. J'aimerais tellement que vous soyez là et réussir à mieux prendre soins de vous deux. Je vous aime !

Merci à tous mes **copains/copines** de Nantes, Nancy, Notre Dame de Monts et Quiberon !

**Éline**, merci pour ton accueil à Nantes. Pour toute ton aide, les fiches de révisions, le livre de champignons, les Google docs ; mais surtout d'avoir été là, d'avoir été toi. Sans toi j'aurais sûrement mangé beaucoup moins de sushis et mes années pharma auraient été bien moins sympas.

Les garçons, **Hippo et Christo** (+ le petit **Alan**). Merci pour tout, ma meilleure vie « extra-scolaire » grâce à vous, que ça soit à Notre Dame de Monts, à Grand' landes, à Nantes, à Tréflaouéan, à Paris, partout ailleurs et pour toutes nos destinations futures. Je suis la Neness la plus heureuse avec vous. Je vous souhaite que ça dure toute la vie.

**Solène**, mon petit coup de cœur d'amitié. Une évidence de partager ta vie. Tu m'apprends tellement et sur tous les sujets. On pense, on voit et on vit les choses de la même façon. Nos messages vocaux pour se raconter toute notre vie sont devenus un rituel que l'on ne doit absolument pas arrêter !

**Sophie Chauvet et Laetitia Artisien**, merci pour votre confiance, vos conseils et votre bienveillance. J'ai adoré mon stage de 6e année et c'est grâce à vous. Vous êtes toutes les deux des modèles pour ma vie de future pharmacien. Je vous souhaite le meilleur pour la suite et j'espère que nos chemins se croiseront à nouveau. Merci à **Gwenaël**, le plus cool des préparateurs et le meilleur prof de matériel médical.

**Olivier et Frédérique Dubois**, merci pour votre confiance. Une étudiante qui ne veut travailler que les matins pour aller à la plage l'après-midi ce n'est pas commode. Une super expérience et des souvenirs inoubliables pour un début d'exercice.

**Monique Durand**, merci pour mes premiers pas dans le monde pharmaceutique. Merci de garder un œil sur mon parcours officinal et d'orienter mes premiers remplacements, Quiberon c'était une super destination !

# Table des matières

<b>I. INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>12</b>
<b>II. LES MICROALGUES.....</b>	<b>13</b>
A. GENERALITES .....	13
B. LA CLASSIFICATION DES MICROALGUES .....	14
C. LA STRUCTURE DES MICROALGUES ET LA PHOTOSYNTHESE .....	16
D. LA CROISSANCE ET LA CULTURE DES MICROALGUES D'INTERET .....	18
1. <i>La croissance</i> .....	18
2. <i>La culture et l'obtention des produits valorisables</i> .....	19
E. LES METABOLITES PRIMAIRES ET SECONDAIRES .....	22
<b>III. LA PLACE DES MICROALGUES SUR LE MARCHÉ INDUSTRIEL .....</b>	<b>24</b>
A. LES DIFFERENTES APPLICATIONS INDUSTRIELLES.....	24
1. <i>Les microalgues en cosmétologie</i> .....	25
B. LES PRODUITS COSMETIQUES .....	26
a. <i>Définition, propriétés et aspects réglementaires des produits cosmétiques</i> .....	26
b. <i>Les allégations</i> .....	29
c. <i>La mise sur le marché</i> .....	30
C. LES ACTIFS A BASE DE MICROALGUES .....	31
D. LES PRODUITS COSMETIQUES COMPOSES DE MICROALGUES ET DEJA PRESENTS SUR LE MARCHÉ .....	35
<b>IV. L'ACNE VULGAIRE .....</b>	<b>40</b>
A. LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU.....	41
B. LE MICROBIOTE CUTANE.....	45
3. <i>La flore cutanée résidente</i> .....	46
4. <i>La flore cutanée transitoire</i> .....	46
C. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE VULGAIRE .....	47
5. <i>L'acné rétentionnelle</i> .....	48
6. <i>L'acné inflammatoire</i> .....	48
7. <i>Les différents degrés de sévérité</i> .....	50
8. <i>Les répercussions de l'acné vulgaire</i> .....	52
D. LES TRAITEMENTS DE L'ACNE VULGAIRE.....	52
1. <i>Les traitements locaux</i> .....	53
2. <i>Les traitements systémiques</i> .....	60
3. <i>Synthèse des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'acné vulgaire</i> .....	66
4. <i>La thérapie photodynamique</i> .....	67
<b>V. LE PROJET PHASMA DE L'IFREMER .....</b>	<b>74</b>
A. DE LA RECHERCHE EN ONCOLOGIE A LA DERMOCOSMETOLOGIE .....	75
B. UN FOCUS SUR LA MICROALGUE <i>SKELETONEMA MARINOI</i> .....	76
C. LES RESULTATS <i>IN VITRO</i> D'UN EXTRAIT ETHANOLIQUE PHOTOACTIVABLE DE <i>SKELETONEMA MARINOI</i> .....	79
9. <i>L'action antibactérienne in vitro de l'extrait polaire d'une algue du genre Skeletonema</i> .....	81
10. <i>L'activité d'inhibition de la synthèse de sébum de l'extrait polaire d'une algue du genre Skeletonema</i> .....	82
11. <i>L'activité cytotoxique et phototoxique sur les kératinocytes de l'extrait polaire d'une algue du genre Skeletonema</i> .....	82
12. <i>L'activité anti-inflammatoire de l'extrait polaire d'une algue du genre Skeletonema</i> .....	82
D. LES FUTURS DEVELOPPEMENTS INDUSTRIELS DU PROJET PHASMA .....	83





## Liste des figures

FIGURE 1 : ÉVOLUTION DES ALGUES EN FONCTION DES EVENEMENTS ENDOSYMBIOTIQUES PRIMAIRES, SECONDAIRES ET TERTIAIRES D'APRES HOPES ET MOCK, 2015 (EGT = TRANSFERT DE GENE ENDOSYMBIOTIQUE) .....	15
FIGURE 2 : ORGANISATION STRUCTURELLE D'UNE MICROALGUE D'APRES WAHBI, 2016 .....	16
FIGURE 3 : ORGANISATION STRUCTURELLE D'UN CHLOROPLASTE D'APRES ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA, 2023.....	17
FIGURE 4 : LES DEUX PHASES DE LA PHOTOSYNTHESE D'APRES ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA, 2023.....	18
FIGURE 5 : STRUCTURES ET BIOSYNTHESE DES PIGMENTS DANS LES MICROALGUES D'APRES TAMAKI ET AL., 2021 .....	24
FIGURE 6 : PLUSIEURS EXEMPLES ILLUSTRATIFS DE LA CATEGORISATION DES PRODUITS SUR DIFFERENTS MARCHES AU NIVEAU MONDIAL D'APRES FERREIRA AND AL., 2022 ; OTC : OVER THE COUNTER (C'EST-A-DIRE, LES PRODUITS EN VENTE LIBRE) ; NHP : NATURAL-HEALTH PRODUCTS .....	30
FIGURE 7 : PRINCIPALES FONCTIONS DE LA MICROALGUE DANS LE PRODUIT, SELON LE MOTEUR DE RECHERCHE INCI BEAUTY® .....	40
FIGURE 8 : SCHEMA SYNTHETIQUE DE LA STRUCTURE DE LA PEAU D'APRES BLISS., 2010.....	42
FIGURE 9 : LES DIFFERENTES JONCTIONS DES CELLULES EPITHELIALES D'APRES LE SITE RN'Bio (RESSOURCES NUMERIQUE POUR L'ENSEIGNEMENT EN BIOLOGIE) DE SORBONNE-UNIVERSITE, 2016 .....	43
FIGURE 10 : VUE TRANSVERSALE D'UN COMEDON OUVERT D'APRES ABOUT KIDS HEALTH ET SICKKIDS, 2015.....	48
FIGURE 11 : VUE TRANSVERSALE D'UN COMEDON FERME D'APRES ABOUT KIDS HEALTH ET SICKKIDS, 2015.....	48
FIGURE 12 : VUE TRANSVERSALE D'UNE PAPULE D'APRES ABOUT KIDS HEALTH ET SICKKIDS, 2015.....	49
FIGURE 13 : VUE TRANSVERSALE D'UNE PUSTULE D'APRES ABOUT KIDS HEALTH ET SICKKIDS, 2015.....	50
FIGURE 14 : VUE TRANSVERSALE D'UN NODULE ET/OU KYSTE D'APRES ABOUT KIDS HEALTH ET SICKKIDS, 2015 .....	50
FIGURE 15 : L'OUTIL GEA D'APRES DRENO ET AL., 2010.....	52
FIGURE 16 : QUELQUES PAGES DU CARNET DE SUIVI DONNE AUX PATIENTES SOUS ISOTRETINOÏNE ET A PRESENTER AU COURS DU PARCOURS DE SOIN D'APRES LE VIDAL, 2015 .....	62
FIGURE 17 : SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ACNE VULGAIRE D'APRES LE VIDAL, 2021.....	66
FIGURE 18 : DIAGRAMME DE JABLONSKI ADAPTE MONTRANT LES MECANISMES PHOTOCHEMISQUES ET PHOTOPHYSIQUES DE LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE ANTIMICROBIENNE (APDT) D'APRES CIEPLIK ET AL., 2018.....	69
FIGURE 19 : ILLUSTRATION D'UNE CELLULE BACTERIENNE GENERIQUE AVANT ET APRES UN TRAITEMENT PAR APDT, AINSI QUE DES MECANISMES IMPLIQUES D'APRES DO PRADO-SILVA ET AL., 2022 .....	73
FIGURE 20 : L'ALA-PDT AUGMENTE L'INFLAMMATION INTENSE DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNE VULGAIRE PAR LA POLARISATION DES MACROPHAGES M1 MEDIEE PAR COX2/TREM1 D'APRES LIU ET AL., 2023 .....	74
FIGURE 21 : OBSERVATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE DES PROLONGEMENTS SILICEUX ENTRE DEUX CELLULES DE SKELETONEMA D'APRES MERTENS, IFREMER., 2018.....	77
FIGURE 22 : OBSERVATION MICROSCOPIQUE DES PROLONGEMENTS SILICEUX ENTRE PLUSIEURS CELLULES DE SKELETONEMA COSTATUM D'APRES NEZAN, IFREMER., 2018 .....	78
FIGURE 23 : OBSERVATION MICROSCOPIQUE DE CHAINES CELLULAIRES DE DIFFERENTES LONGUEURS DE SKELETONEMA MARINOI D'APRES KAAS, IFREMER., 2018.....	79
FIGURE 24 : LA DEGRADATION DE LA CHLOROPHYLLE EN PHEOPHORBIDE A D'APRES SAIDE ET AL., 2020.....	80
FIGURE 25 : SPECTRE D'ABSORPTION DU PPBA D'APRES ROBERT POUR L'IFREMER, 2021 .....	80
FIGURE 26 : L'ECHELLE DES TRL D'APRES LE SITE INTERNET DU MINISTERE DE L'ECONOMIE, DES FINANCES ET DE LA SOUVERAINETE INDUSTRIELLE ET NUMERIQUE, 2015.....	83

## Liste des tableaux

TABLEAU I : LES DIFFERENTS MODES DE PRODUCTION DES MICROALGUES .....	20
TABLEAU II : AVANTAGES ET LIMITES DES PROCEDES D'EXTRACTIONS DES MICROALGUES D'APRES DUSSABLY ET AL., 2022 .....	22
TABLEAU III : LES SIX PROPRIETES DECRITES POUR LES COSMETIQUES.....	27
TABLEAU IV : DESCRIPTION DES CINQ VOLETS PRINCIPAUX DU DIP.....	30
TABLEAU V : REPARTITION DES INGREDIENTS EN 4 CATEGORIES DISTINCTES (MICROALGUES MARINES, MICROALGUES D'EAU DOUCE, CYANOBACTERIES ET AUTRES INGREDIENTS) DE LA LISTE IECIC DE 2015 ET DE SA MISE A JOUR DE 2021... 33	33
TABLEAU VI : REPARTITION DES DIFFERENTES ESPECES DE MICROALGUES D'ORIGINE MARINE OU D'EAU DOUCE, AINSI QUE LES CYANOBACTERIES (A TITRE INDICATIF), DANS LA LISTE IECIC DE 2015 AINSI QUE DE 2021 .....	34
TABLEAU VII : PRINCIPALES FONCTIONS DES MICROALGUES D'ORIGINE MARINE DANS LE PRODUIT, LES MARQUES QUI COMMERCIALISENT LE PRODUIT AINSI QUE LE NOMBRE DE PRODUITS COMMERCIALISES ET LEURS FONCTIONS.....	37
TABLEAU VIII : PRINCIPALES FONCTIONS DES MICROALGUES D'EAU DOUCE DANS LE PRODUIT, LES MARQUES QUI COMMERCIALISENT LE PRODUIT AINSI QUE LE NOMBRE DE PRODUITS COMMERCIALISES ET LEURS FONCTIONS.....	38
TABLEAU IX : LES QUATRE PHYLA PRINCIPAUX DE LA FLORE CUTANEE RESIDENTE .....	46
TABLEAU X : LES SIX DEGRES DE SEVERITE DANS L'ACNE VULGAIRE ET LEURS MANIFESTATIONS PHYSIQUES .....	50
TABLEAU XI : ANTIACNEIQUES LOCAUX DE PREMIERE INTENTION .....	55
TABLEAU XII : ANTI ACNEIQUES LOCAUX DE SECONDE INTENTION.....	56
TABLEAU XIII : ANTI ACNEIQUES PER OS DE LA FAMILLE DES CYCLINES.....	60
TABLEAU XIV : ANTI ACNEIQUE PER OS DE LA FAMILLE DES MACROLIDES.....	61

## Liste des abréviations

**ADP** : Adénosine DiPhosphate

**AG** : Acide Gras

**AGPI** : Acide Gras PolyInsaturés

**ALA** : Acide delta-AminoLévulinique

**ALA-PDT** : Thérapie PhotoDynamique par Acide delta-AminoLévulinique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANR** : Agence Nationale de la Recherche

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**aPDT** : Thérapie PhotoDynamique Antibactérienne (= Antimicrobial PhotoDynamic Therapy)

**ARPP** : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité

**ATP** : Adénosine TriPhosphate

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CFDA** : China Food and Drug Administration

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CNEXO** : Centre National pour l'EXploitation des Océans

**DHA** : Acide DocosaHexaénoïque

**DIP** : Dossier d'Information sur le Produit

**EMA** : Agence Européenne des Médicaments

**EPA** : Acide EicosaPentaénoïque

**ERO** (= ROS) : Espèces Réactives de l'Oxygène (= Reactive Oxygen Species)

**FDA** : Food and Drug Administration

**FHS** : Film Hydrolipidique de Surface

**GEA** : Global Evaluation Acne

**IECIC** : Inventory of Existing Cosmetic Ingredients in China

**IFREMER** : Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la MER

**INCI** : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

**IR** : InfraRouge

**ISTPM** : Institut Scientifique et Technique des Pêches Maritimes

**LABCIS** : Laboratoire des Agroressources, Biomolécules et Chimie pour l'Innovation en Santé

**LIENS** : Littoral ENvironnement et Sociétés

**MAE** : Microwave-Assisted Extraction

**MBC** : Concentration Minimale Bactéricide

**mTHPC** : meta-tetra(hydroxyphenyl) chlorine

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

**NFS** : Numération de la Formule Sanguine

**NHEK** : Kératinocytes Épidermiques Humains Normaux

**NMF** : Natural Moisturizing Factor

**NMPA** : National Medical Products Administration

**OTC** : Over The Counter

**PBA** : Physiologie et de Biotechnologie des Algues

**PDT** : PhotoDynamic Therapy

**PHASMA** : PHotoActivable Substances from Marine Algae

**PIE** : Perte Insensible en Eau

**PPBa** : PhéoPhorBide a

**PpIX** : ProtoPorphyrine IX

**PS** : PhotoSensibilisateur

**PSU** : Practical Salinity Unit

**SOD** : SuperOxyde Dismutase

**TEWL** : Transepidermal Water Loss

**UAE** : Ultrasound Assisted Extraction

**UMR** : Unité Mixte de Recherche

**UV** : UltraViolet

## Glossaire

**Autotrophie** : capacité d'un être vivant à transformation de matière minérale (ou inorganique) en matière organique afin de se nourrir

**Biosourcing** : produit ou matériaux entièrement ou partiellement fabriqué à partir de matière d'origine biologique

**Chimiodiversité** : diversité des formes chimiques d'une famille de molécules retrouvée au sein d'un écosystème, d'un ensemble d'organismes ou au sein d'une espèce

**Diatomées** : embranchement d'organismes eucaryotes unicellulaires photosynthétiques présents dans tous les milieux aquatiques et enveloppés par un squelette externe siliceux

**Eucaryote** : organisme dont le noyau, contenant le matériel génétique, est séparé du cytoplasme par une membrane nucléaire

**Hétérotrophe** : être vivant qui utilise pour se nourrir les matières organiques constituant ou ayant constituées d'autres organismes

**Mixotrophie** : capacité, pour un organisme vivant, d'assurer le fonctionnement de son métabolisme de manière autotrophe et hétérotrophe

**Lacustre** : organisme qui vit ou qui est situé sur les bords ou dans les eaux des lacs

**Procaryote** : micro-organisme unicellulaire et dépourvue d'organites ou de noyau

**Réseau trophique** : ensemble des interactions d'ordre alimentaire entre les êtres vivants d'un écosystème

**Zone intertidale** : zone entre la haute mer et la basse mer, alternativement couverte et découverte

**Zone photique** : profondeur de pénétration de la lumière dans les systèmes aquatiques

# I. Introduction – Problématique

Les microalgues s'affirment, depuis plus de 40 ans, comme une bio-ressource végétale nouvelle et prometteuse dans de nombreux domaines d'applications. Les métabolites dérivés des microalgues font l'objet d'une attention particulière dans différents processus biotechnologiques industriels et pharmacologiques pour la santé humaine, tant pour la prévention, que pour le diagnostic ou encore le traitement de certaines maladies. C'est pourquoi, leur exploitation suscite actuellement un intérêt croissant.

Parallèlement la demande sociétale incite le développement de produits naturels, non-toxiques et respectueux de l'environnement qui pourraient, à terme, remplacer les produits synthétiques. En effet, les attentes en matière de consommation ont changé et la quête du naturel s'impose à l'esprit des consommateurs. Elle fait dorénavant partie intégrante de la consommation responsable.

Dotées d'une biodiversité et d'une chimiodiversité importante, les microalgues sont capables de synthétiser par autotrophie la plupart des éléments organiques essentiels tels que les protéines, les lipides, les sucres, les pigments et les métabolites secondaires. Bien que la fonction biologique des pigments photosynthétiques soit relativement bien décrite dans la cellule algale, un vaste potentiel d'applications biotechnologiques reste encore à être étudié et exploité dans le domaine de la santé humaine.

Par ailleurs, les microalgues présentent une diversité de composés biochimiques très variée, susceptible de changer en fonction des souches utilisées au sein d'une même espèce. Un choix d'espèces et de souches adaptées ainsi que leur mise en culture dans des systèmes de production respectueux de l'environnement peut, à terme, permettre de répondre à des grands enjeux de notre planète, en particulier dans le domaine de la santé.

L'acné vulgaire, il s'agit de l'affection dermatologique la plus fréquente à l'échelle mondiale. Il s'agit d'une pathologie chronique qui touche tous les pays du monde {Zouboulis, 2004} et selon différents degrés de sévérité. Bien qu'il existe de nombreuses solutions thérapeutiques - ou autres - pour sa prise en charge, la recherche de nouveaux modes de traitement ou d'accompagnement des patients acnéiques est d'actualité.

L'objectif principal de ce travail est de mettre en lumière la place des microalgues, comme étant une source nouvelle et innovante dans le domaine de la dermocosmétologie.

En premier lieu, les microalgues seront présentées dans leur globalité en tant qu'organismes biologiques, une ressource cultivable et riche en composés d'intérêts qui peut aider à pallier à une industrie toujours plus énergivore et polluante.

Puis, un état des lieux de l'utilisation des microalgues à l'origine d'actifs utilisables en cosmétique permettra de comprendre leur place sur le marché industriel actuel.

Enfin, un focus sur l'acné vulgaire et les traitements conventionnels de cette pathologie permettra de faire le parallèle avec le projet Phasma de l'IFREMER (Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la MER). Une recherche ambitieuse et prometteuse grâce à l'utilisation de pigments d'une microalgue activée par aPDT (Thérapie PhotoDynamique Antibactérienne).

C'est cette découverte qui a motivé la rédaction de ce travail.

## II. Les microalgues

### A. Généralités

Les microalgues, désignent un ensemble de micro-organismes photosynthétiques aquatiques eucaryotes, à la différence du « phytoplancton » dont le terme regroupe les organismes photosynthétiques eucaryotes et procaryotes. Dans cette thèse, nous ne traiterons pas en détail les organismes procaryotes en question ou cyanobactéries, qui sont à leur tour souvent associés à l'usage vernaculaire de la définition des microalgues. Ils seront uniquement mentionnés à titre informatif.

Les microalgues constituent un embranchement du règne végétal très varié, de plusieurs centaines de milliers d'espèces. Présentes sur Terre depuis environ 1,5 à 2 milliards d'années, les microalgues sont retrouvées dans un large éventail d'habitats, principalement dans les environnements aquatiques tels que le milieu marin, l'eau douce ou saumâtre. Elles peuvent également s'adapter à des niches écologiques extrêmes telles que les glaciers, les geysers, les murs de bâtiments, etc. Elles se sont également très bien adaptées à une grande diversité d'environnements photiques.

Les microalgues jouent un rôle primordial du fait de leur fonction écologique majeure dans les écosystèmes aquatiques. Elles ont contribué à l'apparition de l'oxygène atmosphérique et produisent plus de la moitié de l'oxygène terrestre actuel. En effet, en tant que micro-organismes autotrophes, elles sont productrices de matière organique par absorption de dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et émission de dioxygène ( $\text{O}_2$ ). Ce phénomène est possible grâce au processus de photosynthèse. Les microalgues jouent donc un rôle majeur dans le cycle du carbone et participent ainsi à limiter l'effet de serre, ainsi que le réchauffement climatique. Par ailleurs, le socle du réseau trophique marin repose sur la production primaire océanique auquel les microalgues contribuent avec les cyanobactéries. Elles sont des acteurs fondamentaux des chaînes alimentaires océaniques et lacustres en constituant l'alimentation principale du zooplancton, dont se nourrissent par la suite de nombreux animaux marins.

Indépendamment de leur rôle dans l'environnement, ce groupe très diversifié d'organismes dont la biologie et le cycle de vie est parfois complexes et mal connus, présente cependant des intérêts applicatifs nombreux. Les microalgues ont l'avantage d'avoir une productivité contrôlable par leur mode de culture ainsi qu'une richesse en métabolites d'intérêt. Leur croissance peut être extrêmement rapide (une à deux division cellulaire par jour), avec un pourcentage non négligeable de lipides pouvant aller jusqu'à 60% de leur masse, par exemple. Ces quarante dernières années, les microalgues ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche et développement dans des domaines variés, tels que la nutrition, la santé, l'énergie ainsi que la dépollution. De plus, la sensibilité accrue des consommateurs à l'éthique de l'économie verte a attiré l'attention des industries sur les microalgues comme étant une nouvelle source d'ingrédients actifs. En effet, la culture de ces organismes n'entre pas en compétition avec les surfaces agricoles terrestres et, pour les microalgues issues de l'océan, elle utilise principalement de l'eau de mer, ce qui permet de limiter l'impact de leur exploitation sur des ressources en tension comme l'eau douce.

## B. La classification des microalgues

Les microalgues constituent un groupe extrêmement hétérogène, rassemblé autour d'une cohérence physiologique qu'est la photosynthèse. La classification de cette diversité est complexe et fait l'objet de nombreuses études taxonomiques. Le nombre d'espèces de microalgues n'est toujours pas établi de manière consensuel et les chiffres donnés dans la littérature scientifique oscillent entre 30 000 et plus d'un million d'espèces {Guiry, 2012}, regroupées en 12 phyla.

En termes de diversité d'espèces, les diatomées représentent la majorité des microalgues {Ruggiero, 2015}. Il s'agit d'un embranchement d'eucaryotes unicellulaires présents dans tous les milieux aquatiques et enveloppés par un squelette externe siliceux aussi appelé frustule.

La capacité d'évolution des microalgues leur a permis de s'adapter à une myriade d'environnements différents. Outre les quatre principales forces d'évolution que sont la mutation, la sélection, la dérive génétique et le flux de gènes par reproduction sexuée ou infections virale ; leur évolution a été façonnée par l'acquisition d'organites fonctionnels au travers d'endosymbioses successives (Figure 1), qui a permis des transferts verticaux et horizontaux de gènes. Ces processus ont largement contribué à la formation de génomes en mosaïque caractérisés par un mélange de gènes provenant de différents organismes {Armbrust, 2009} et ont formé les voies métaboliques des microalgues.



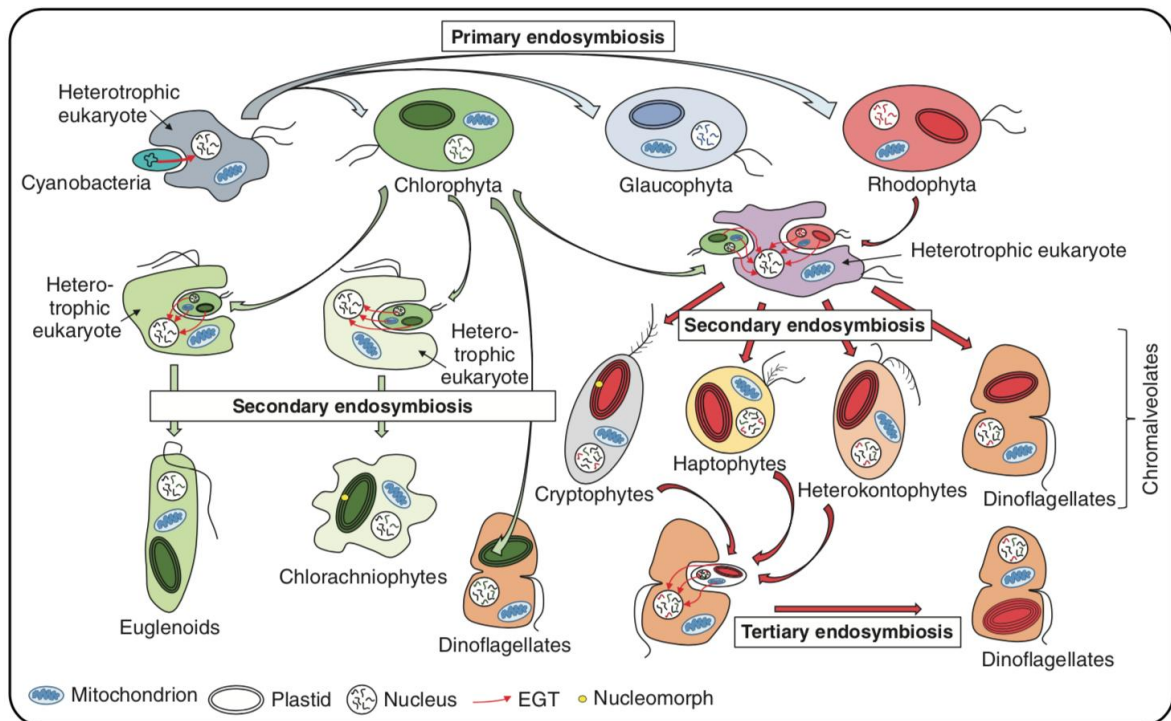


Figure 1 : Évolution des algues en fonction des événements endosymbiotiques primaires, secondaires et tertiaires d'après Hopes et Mock, 2015 (EGT = transfert de gène endosymbiotique)

L'aspect le plus important de l'évolution des microalgues est sans doute l'endosymbiose. Ce phénomène entraîne un transfert de gènes du noyau, du plaste et des mitochondries d'un endosymbionte vers le noyau de l'hôte. Les chlorophytes, les glaucophytes et les rhodophytes sont les produits d'événements endosymbiotiques distincts au cours desquels des hôtes eucaryotes hétérotrophes et unicellulaires ont englouti une cyanobactérie, devenant ainsi des organites membranaires appelés plastides {Falkowski et al., 2004}. Il s'agit de l'endosymbiose primaire.

L'endosymbiose secondaire a eu lieu chez de nouveaux eucaryotes hétérotrophes, les algues vertes et rouges devenant des plastes avec des membranes supplémentaires {Cavalier-Smith, 1999}. Cela a conduit à l'apparition de deux groupes avec des plastes verts, les euglénoïdes et les chlorarachniophytes. Ainsi que de quatre groupes avec des plastes rouges, les cryptophytes, les dinoflagellés, les haptophytes et les hétérocontophytes (y compris les diatomées).

Certains membres de dinoflagellés ont subi une endosymbiose tertiaire, par laquelle des dinoflagellés hétérotrophes ont intégré des haptophytes ou des diatomées {Falkowski et al., 2004}.

D'autres particularités, comme les caractères morphologiques et biochimiques, la cytologie ou encore le séquençage, ont également permis d'enrichir la classification en permettant de proposer de nouveaux groupes taxonomiques.

## C. La structure des microalgues et la photosynthèse

Les microalgues peuvent être retrouvées dans leur milieu naturel de façon isolée ou en colonie, planctonique ou benthique, avec une taille inférieure à 1  $\mu\text{m}$  (micromètre) et pouvant atteindre jusqu'à 500  $\mu\text{m}$ . Les microalgues sont composées de mitochondries, de thylakoïdes et de chloroplastes (Figure 2), ainsi que d'une enveloppe organique.

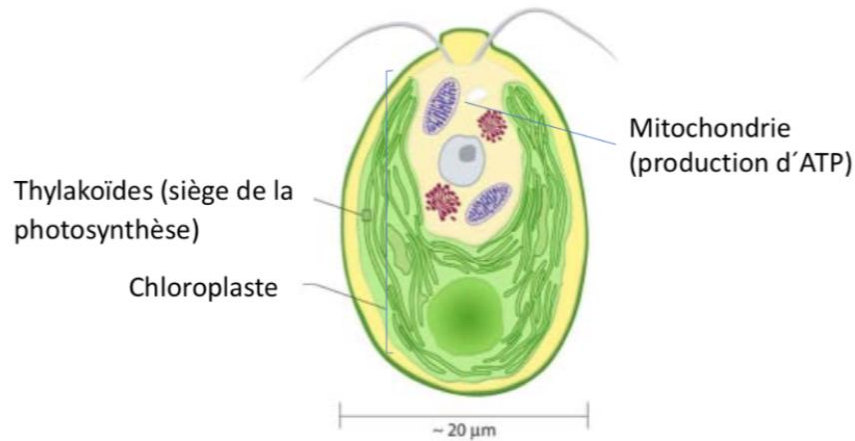
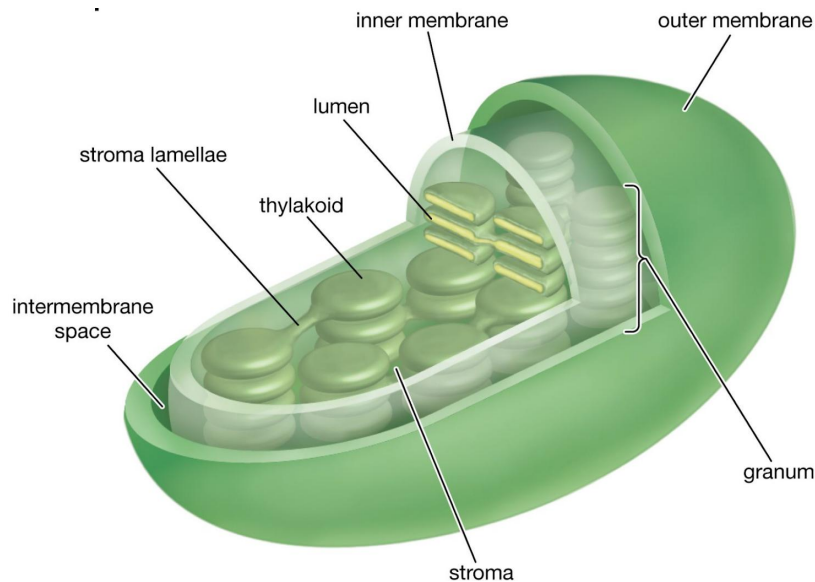


Figure 2 : Organisation structurelle d'une microalgue d'après Wahbi, 2016

Les mitochondries sont des organites intracellulaires indispensables au fonctionnement des cellules eucaryotes. Elles sont le lieu de la respiration cellulaire à l'origine de la principale production d'ATP (Adénosine TriPhosphate), une molécule énergétique utilisable ensuite par toutes les cellules. Certains groupes possèdent une enveloppe extracellulaire de silice, c'est le cas des diatomées par exemple ; d'autres peuvent posséder un exosquelette de plaques calcaires, comme les haptophytes coccolithophores ; ou encore une thèque composée de plaques celluloseuses retrouvées chez les dinoflagellés.

Les chloroplastes sont des organites cellulaires contenant de la chlorophylle et assurant la photosynthèse (Figure 3).

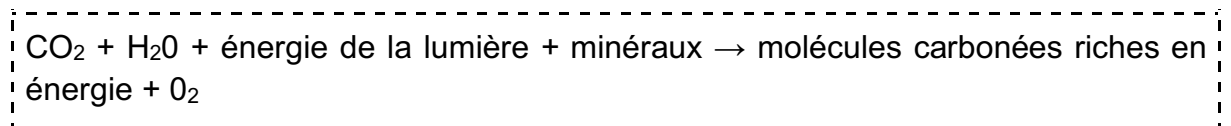


© Encyclopædia Britannica, Inc.

Figure 3 : Organisation structurelle d'un chloroplaste d'après Encyclopaedia Britannica, 2023

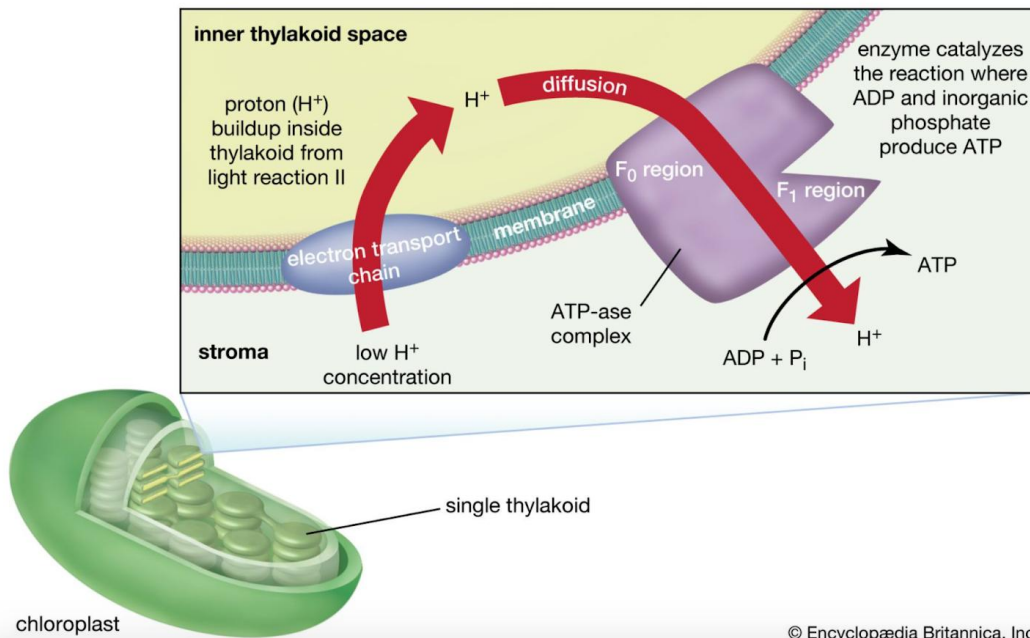
La photosynthèse est un ensemble de réactions biophysiques et biochimiques qui permet aux organismes contenant de la chlorophylle, de synthétiser des molécules organiques. Pour cela, les organismes photosynthétiques utilisent l'énergie électromagnétique de la lumière du soleil, une molécule de carbone issue du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) présent dans l'air, mais également de l'eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ) et des minéraux présents dans l'environnement alentour. La transformation de l'énergie minérale en matière organique est appelée autotrophie.

Équation simplifiée de la photosynthèse :



Les chloroplastes contiennent une matrice fluide appelée le stroma, composé de nombreuses enzymes, d'ADN et de ribosomes mais surtout de thylakoïdes en suspension. Ces thylakoïdes sont des structures en forme de disques empilés les uns sur les autres pour former un granum (ou des grana), qui interviennent dans l'absorption de la lumière. Les grana sont reliés entre eux par de fines membranes appelées "thylakoïdes inter granaires" ou "lamelles", qui permettent d'augmenter la surface disponible pour capter davantage l'énergie lumineuse. À l'intérieur de chaque thylakoïde se trouve un espace aqueux appelé le lumen.

La membrane d'un thylakoïde abrite des molécules de chlorophylles incluses dans les antennes collectrices ainsi que différents complexes protéiques, dont le photosystème I, le photosystème II et l'ATP synthase, qui sont spécialisés dans la photosynthèse dépendant de la lumière. La photosynthèse peut se diviser en deux phases (Figure 4).



© Encyclopædia Britannica, Inc.

Figure 4 : Les deux phases de la photosynthèse d'après Encyclopaedia Britannica, 2023

La première étape de la photosynthèse est la phase photochimique qui se déroule rapidement dans les thylakoïdes. Lorsque la lumière du soleil frappe les thylakoïdes (activité diurne), il se produit une collecte d'énergie lumineuse par les antennes collectrices composées d'une diversité de pigments ayant chacun une fonction, allant du transfert de l'énergie ou de sa dissipation. Les pigments chlorophylliens des chloroplastes sont excités, ce qui leur fait céder des électrons porteurs d'énergie. Ces électrons libres entrent alors dans la chaîne de transport d'électrons. Une série de réactions conduit à la phosphorylation de l'ADP (Adénosine DiPhosphate) en un composé de stockage riche en énergie, l'ATP. Le transport d'électrons entraîne également la production d'un agent réducteur, le NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate).

La seconde étape de la photosynthèse est la phase métabolique. Elle se déroule lentement dans le stroma et ne nécessite pas la présence directe de lumière (activité nocturne), cependant elle découle de la phase photochimique. Il s'agit du cycle de Benson-Bassham-Calvin avec la fixation du carbone et l'utilisation de l'ATP et du NADPH pour aboutir à la synthèse de glucides.

## D. La croissance et la culture des microalgues d'intérêt

### 1. La croissance

Des conditions peu favorables d'accès à certains éléments nutritifs peuvent limiter la croissance des microalgues. En revanche, certaines conditions d'apports en

nutriments dans l'environnement peuvent lever cette limitation et donner lieu à un "bloom phytoplanctonique", aussi appelé une "efflorescence algale". Ce phénomène correspond à un développement rapide et parfois massif des microalgues. Il peut avoir lieu de façon naturelle ou non lorsque les conditions éco-physiologiques abiotiques (physiques, météorologiques, environnementales et hydrologiques) et biotiques (bactériennes, virales et compétitives) sont favorables.

De la même manière, pour la production des microalgues, outre les nutriments, d'autres paramètres tels que la température, le pH, la lumière et la salinité, sont autant de leviers permettant d'influencer le rendement des cultures, que ce soit en termes de quantité (la biomasse) ou de qualité (l'orientation métabolique vers des molécules d'intérêts).

Leur croissance par division de cellules unitaires permet de calculer des temps de doublement (taux de croissance) et de se rapprocher en partie des connaissances et des modèles établis pour les bactéries, notamment en ce qui concerne les procédés de culture (génie fermentaire). Les différences majeures étant que les microalgues constituent des réserves cellulaires contrairement aux bactéries, et que bien souvent un accès à la lumière est essentiel pour les cultures en autotrophie et en mixotrophie (processus au cours duquel la photosynthèse est concomitante avec une croissance sur substrat organique).

## 2. La culture et l'obtention des produits valorisables

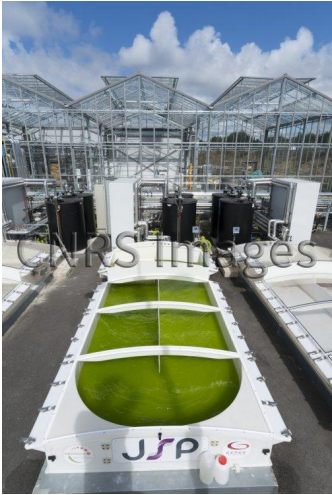


Le marché des microalgues connaît depuis plusieurs années une croissance exponentielle. Leur culture présente l'avantage non négligeable de favoriser la durabilité des ressources terrestres en accompagnant vers la transition écologique ainsi qu'en s'adaptant aux changements climatiques.

La culture contrôlée permet d'agir sur de nombreux facteurs pour guider les microalgues vers certaines voies, on parle alors d'orientation métabolique des cultures. En effet, les microalgues produisent et sécrètent des métabolites d'intérêts en quantités et qualités variables en fonction de leur exposition aux conditions de stress. Ces facteurs de stress peuvent être une variation de la température, de la salinité, de la pression osmotique, l'exposition à une photo-oxydation ou encore à un rayonnement UV (UltraViolet). La recherche scientifique se concentre donc sur la définition des conditions de culture des microalgues afin d'obtenir une production industrielle optimale, mais aussi sur la sélection variétale pour augmenter la productivité des souches en composés d'intérêt.

Pour cultiver les microalgues, la première étape consiste à isoler une espèce de microalgue de l'environnement pour obtenir une souche mono-spécifique. Cette étape permet d'obtenir une lignée cellulaire que l'on entretient en inoculant régulièrement

des cultures « filles » grâce à des cultures « mères ». Il existe deux alternatives pour cultiver les microalgues à grande échelle, les bassins ouverts ou les photobioréacteurs (Tableau I).

Tableau I : Les différents modes de production des microalgues

	Système ouvert	Système fermé
Lumière naturelle	<p>Bassin extérieur</p>  <p>{Source : Moschetti, 2016}</p>	<p>Photobioréacteur tubulaire en extérieur</p>  <p>{Source : Vian et al., 2013}</p>
Lumière artificielle	X	<p>Photobioréacteur en intérieur</p>  <p>{Source : Herrmann et al., 2012}</p>

La première méthode utilisant un bassin extérieur est la moins onéreuse en termes d'investissements. Cependant, ce système est dépendant des conditions météorologiques et subit une alternance de jour et de nuit. La productivité de cette méthode, en termes de qualité et de quantité, est donc moindre que celle des photobioréacteurs. En effet, les paramètres de croissance sont davantage contrôlés lors de l'utilisation de photobioréacteurs car il s'agit d'un environnement en circuit fermé, avec moins de risques de contamination de l'espèce recherchée et l'utilisation possible de boucles de régulation notamment pour la température, le pH et la lumière.



Vient ensuite l'étape de récolte ou de concentration de la biomasse. Elle constitue l'un des postes les plus énergivores car elle demande de séparer peu de cellules depuis un fort ratio d'eau, à raison d'un à dix grammes de masse sèche par litre d'eau. Elle peut représenter 20 à 30 % des coûts de production de la biomasse algale. Le choix de la méthode et des technologies sont conditionnées en amont par les caractéristiques de l'espèce cultivée ainsi que le mode de culture utilisé, et influence à son tour toutes les étapes en aval (extraction, purification, recyclage, etc.). La centrifugation pour l'obtention d'une pâte reste la principale technologie utilisée {Cadoret et al., 2017}.

L'ensemble de ces étapes permet d'aboutir à l'obtention d'une biomasse conditionnée pour les phases suivantes d'extraction, en fonction des caractéristiques de la souche, du produit ciblé et de l'application. Tous les procédés d'extraction ne permettent pas d'obtenir les mêmes classes chimiques avec la même efficacité. Plusieurs méthodes d'extractions conventionnelles existent déjà, par exemple, la macération, la méthode de Bligh et Dyer ou encore l'extraction au Soxhlet.

La macération dans un solvant est considérée comme la technique la plus simple et parmi les plus utilisées pour réaliser des extractions ; bien qu'elle soit longue et consommatrice de solvant. En effet, le temps de macération peut varier de quelques heures à plusieurs jours et des solvants de polarités différentes peuvent être utilisés, seuls ou en mélange. Une étape de broyage cellulaire est souvent ajoutée pour permettre un meilleur contact entre la matrice cellulaire à extraire et le solvant {Coulombier, 2020}.

La méthode de Bligh et Dyer est reconnue par de nombreux auteurs comme étant la méthode de référence pour l'extraction des lipides {Michelle, 1996}. Largement utilisée depuis 1959 pour extraire les lipides des tissus animaux, cette méthode se base sur l'utilisation d'un mélange de chloroforme et de méthanol en différentes proportions. Quant à l'extraction au Soxhlet, il s'agit de l'une des techniques les plus anciennes permettant l'extraction de métabolites. Elle est utilisée pour des molécules étant peu ou pas volatiles et stables à la température. Cette méthode permet d'extraire une quantité importante de matière et ne nécessite pas de filtration après extraction. Cependant, tout comme la macération, le temps d'extraction peut être long {Martin et Francesco, 2014} et génère l'utilisation d'une quantité importante de solvant.

Dans ce contexte, de nouvelles méthodes sont de plus en plus souvent employées. Elles impliquent généralement une perturbation mécanique pour accéder plus facilement au contenu cellulaire et sont généralement soumises à une agitation mécanique pendant le processus d'extraction (Tableau II).

Il y a, par exemple, l'extraction assistée par ultrasons (UAE). Souvent employée, cette méthode permet d'avoir un meilleur rendement d'extraction que les méthodes

d'extractions conventionnelles. De plus, elle utilise moins de solvant car le temps d'extraction est considérablement réduit.

L'extraction assistée par micro-ondes (MAE) est également employée mais dans une moindre mesure que l'UAE. Elle est cependant efficace et permet de réduire considérablement le temps d'extraction, notamment pour extraire les lipides et certains pigments comme, par exemple, l'astaxanthine et la fucoxanthine.

Une troisième méthode, l'extraction au CO<sub>2</sub> supercritique, permet d'extraire principalement l'astaxanthine mais aussi d'autres caroténoïdes, lipides et protéines. Cette méthode n'est pas délétère pour l'environnement car il n'y a pas de perte de solvant. Cependant, elle présente un coût élevé {Dussably et al., 2022}.

Tableau II : Avantages et limites des procédés d'extractions des microalgues d'après Dussably et al., 2022

	Benefits	Drawbacks
Maceration	Easy, large scale, low or no heat	Long process, low solubility
Soxhlet	Used even with a low solubility, low solvent consumption	High temperatures and long processes
Ultrasound-assisted extraction	Reduced extraction time, high yield, does not need heat	High costs
Microwave-assisted extractions	High efficiency, fast, low solvent consumption	Heat can deteriorate compounds
Supercritical fluid extraction (CO <sub>2</sub> )	No toxicity, low cost for solvents, low temperatures, fast, no filtration needed	High costs of investment, need to maintain a particular pressure

Ces méthodes, qu'elles soient conventionnelles ou non, présentent des avantages et des inconvénients. C'est en considérant ces deux aspects qu'une entreprise ou un laboratoire choisira l'une ou l'autre.

## E. Les métabolites primaires et secondaires

Les microalgues contiennent de nombreuses familles chimiques telles que les protéines et enzymes, les lipides et acides gras, les glucides et exopolysaccharides, les pigments, et selon les espèces des métabolites secondaires de types osmolites, alcaloïdes, toxines et vitamines. Leur évolution, leur morphologie, leur habitat et leur métabolisme sont extrêmement diversifiés. Ainsi, les composants des microalgues, au sein d'une même espèce, peuvent varier si elles se sont adaptées à des environnements différents ou si elles ne sont pas cultivées dans des conditions similaires.

Parmi les classes chimiques les plus ciblées et les plus étudiées actuellement chez les microalgues, on retrouve les lipides et les pigments à haute valeur ajoutée, dans le domaine de l'industrie et notamment celle des cosmétiques.

D'une manière générale, les microalgues possèdent des polysaccharides sulfatés qui encapsulent les cellules. Les chlorophycées contiennent du  $\beta$ -1-3 glucane, des peptides, des Acide Gras PolyInsaturés (AGPI), du  $\beta$ -carotène et de l'astaxanthine. Les rhodophycées contiennent des phycobiliprotéines (phycoérythrine et phycocyanine), des caroténoïdes et des AGPI. Les bacillariophycées ou *diatomées*,



peuvent contenir de la fucoxanthine, de l'Acide EicosaPentaénoïque (EPA) et des composés phénoliques comme les phlorotannins.

Dans leur milieu naturel, les microalgues sont soumises à des fluctuations environnementales, telles qu'une forte luminosité, des variations de températures et irradiation UV. L'exposition à ces stress environnementaux augmente l'accumulation d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO). À des niveaux appropriés, les ERO agissent comme des molécules de signalisation qui régulent les activités cellulaires, mais lorsqu'ils sont accumulés de manière excessive, ils oxydent les acides nucléiques, les protéines et les lipides, ce qui entraîne des dommages dus au stress oxydatif dans les cellules.

Pour éviter la cytotoxicité induite par les ERO, les organismes ont développé divers antioxydants, notamment la SOD (SuperOxyde Dismutase), les caroténoïdes (Figure 5), l'ascorbate et le glutathion. Ces antioxydants sont les facteurs clés qui déterminent la tolérance au stress environnemental et l'efficacité de l'acclimatation des microalgues, notamment celles vivant en zone intertidale.

Les caroténoïdes sont des composés terpéniques isoprénoïdes dont la couleur varie du jaune au rouge. Dans la nature, plus de 750 composés caroténoïdes ont été définis structurellement. Parmi eux, au moins 44 sont retrouvés dans les microalgues eucaryotes. La plupart des microalgues possèdent du  $\beta$ -carotène et de la zéaxanthine. Tout comme les plantes terrestres, les espèces de Chlorophyta contiennent une abondance de  $\beta$ -carotène, de lutéine, de néoxanthine et de violaxanthine. Des composés caroténoïdes spécifiques, tels que la loroxanthine et la siphonaxanthine, ont également été détectés dans les Chlorophyta. Dans les Rhodophyta de type macrophytique, la lutéine est un composé caroténoïde majeur. La diadinoxanthine et la fucoxanthine sont les principaux composés caroténoïdes chez les Heterokontophyta, les Haptophyta et les Dinophyta, alors que seule la diadinoxanthine est présente chez les Euglenophyta.

Chez les microalgues, ces divers composés caroténoïdes sont des biomarqueurs chimio-taxonomiques précieux. D'un point de vue fonctionnel, ils contribuent à la dissipation de l'excès d'énergie dans les photosystèmes. Mais certains, comme la fucoxanthine favorisent la photosynthèse en absorbant la lumière bleue et en transférant l'énergie aux chlorophylles voisines. L'efficacité de ce transfert d'énergie varie en fonction de la composition de l'antenne collectrice en caroténoïdes et en chlorophylles {Tamaki et al., 2021}.

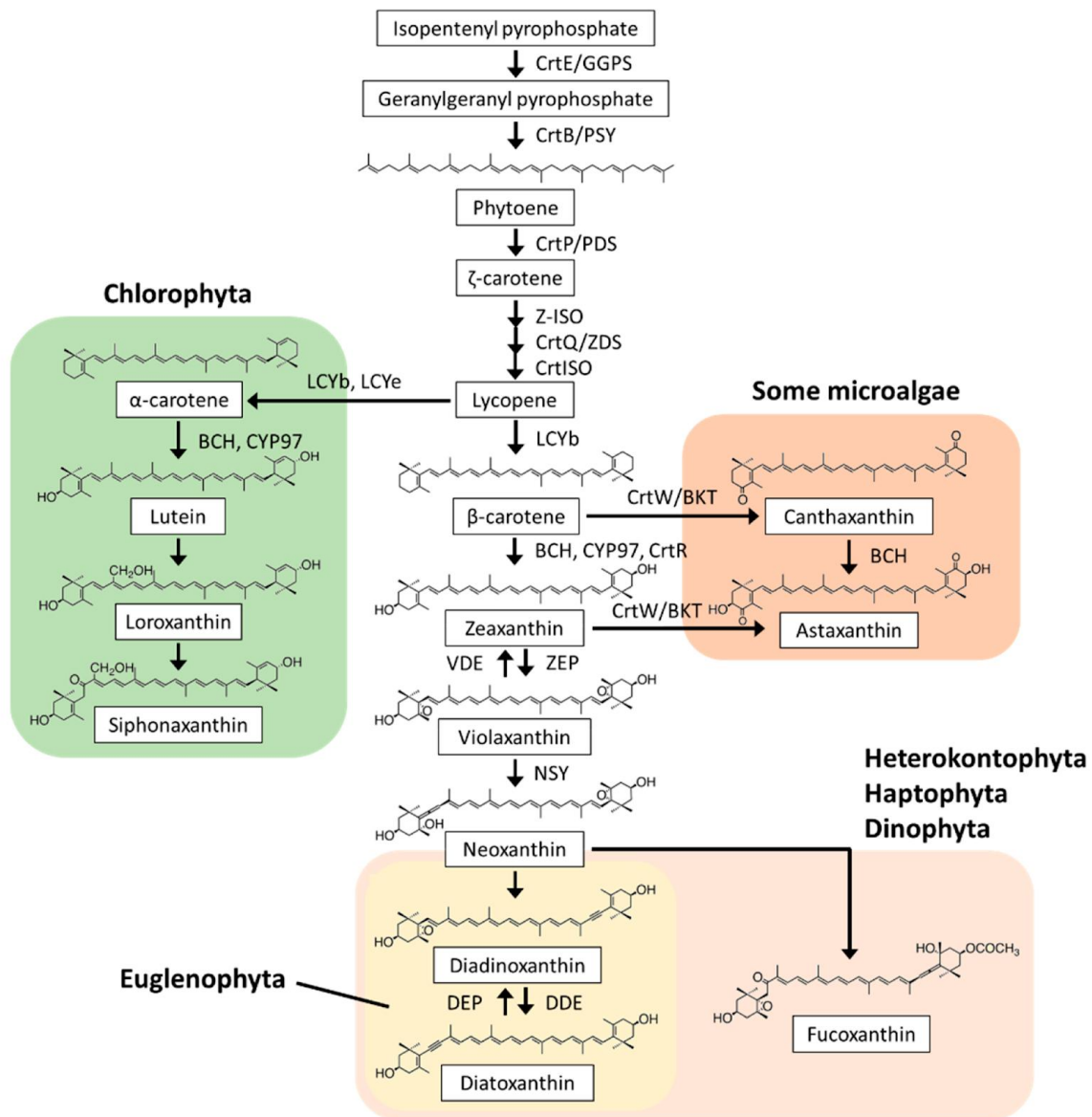


Figure 5 : Structures et biosynthèse des pigments dans les microalgues d'après Tamaki et al., 2021

Les algues vertes contiennent de la chlorophylle-a et b, de l' $\alpha$ -carotène, du  $\beta$ -carotène, du  $\gamma$ -carotène, de la lutéine, de la siphonoxanthine et de la siphonéine. Les algues rouges possèdent de la chlorophylle-a, de la phycoyanine, de la phycoérythrine, de l' $\alpha$ -carotène, du  $\beta$ -carotène. Les algues brunes et plus particulièrement les diatomées contiennent de la chlorophylle-a et c, du  $\beta$ -carotène, de la fucoxanthine, de la diatoxanthine et de la diadinoxanthine {Tamaki et al., 2021}.

### III. La place des microalgues sur le marché industriel

#### A. Les différentes applications industrielles

Aujourd'hui, les microalgues sont davantage étudiées, notamment pour leur utilisation dans le domaine de l'énergie, de l'alimentation humaine et animale, mais également dans le domaine de la cosmétique et de la pharmaceutique. Du point de vue de l'industrie et du marché, la production de microalgues est identifiée comme un secteur d'activité offrant de grandes opportunités. Différentes espèces sont déjà exploitées industriellement. Par exemple, *Chlorella sp.*, source de protéines, est l'une des espèces de microalgues parmi les plus connues et la plus présente sur le marché. De plus, les microalgues sont également exploitées comme sources d'acide gras oméga 3 tel que l'Acide DocosaHexaénoïque (DHA) à différents degrés de pureté et en remplacement des huiles de poissons.

En général, les caroténoïdes sont utilisés dans l'alimentation humaine et les compléments alimentaires ; par exemple pour améliorer la synthèse du collagène, mais également dans les aliments pour poissons et animaux de compagnie mais aussi dans l'usage de produits pharmaceutiques comme stabilisateurs, conservateurs ou pigments. Le  $\beta$ -carotène offre une protection contre les rayons UVA et infra rouge. L'astaxanthine, un pigment, est également utilisé comme colorant alimentaire.

### 1. Les microalgues en cosmétologie

Plusieurs microalgues sont utilisées en cosmétique, que ce soit comme pigments dans les rouges à lèvres, le maquillage et les ombres à paupières ou comme ingrédients actifs dans les écrans solaires, les lotions pour le visage, les crèmes anti-âge, les shampooings et les savons (partie II.C). De plus, le marché mondial des cosmétiques naturels connaît une croissance exponentielle de part une augmentation du nombre de ventes et un élargissement de la clientèle.

L'astaxanthine et la fucoxanthine sont tous les deux des antioxydants utilisés dans les produits de protection solaire, les crèmes hydratantes et anti-âge. Le  $\beta$ -carotène, la chlorophylle et d'autres pigments et hydrates de carbone peuvent être utilisés dans les produits après-rasages, les dentifrices ou encore les déodorants en raison de leur capacité d'absorption des odeurs.

En tant que composés naturels, il arrive que certains extraits soient instables, ils doivent donc être encapsulés afin d'améliorer leur stabilité. Par exemple, l'extrait d'*Haematococcus pluvialis* a été encapsulé dans des liposomes et il est utilisé comme protecteur solaire.

Les extraits lipidiques contiennent plusieurs activités utiles en cosmétique, ils peuvent être hydratant, antioxydant, anti-inflammatoire ou permettre la photoprotection. Les vitamines de l'extrait de *Chlorella vulgaris* peuvent être employées pour traiter les pellicules dans les shampooings.

Les extraits bruts sont souvent préférés aux composés isolés en cosmétique car les molécules qu'ils contiennent agissent parfois en synergie, ce qui améliore les bénéfices des extraits.

Certains extraits de microalgues peuvent stimuler ou inhiber la mélanogénèse ce qui peut induire un effet bronzant ou blanchissant sur la peau. Cela peut aider à traiter la dépigmentation ou l'hyperpigmentation, en exerçant une activité sur la tyrosinase qui est impliquée dans la synthèse de la mélanine.

Certains produits contenant des molécules ou des extraits isolés de microalgues sont déjà commercialisés. *Daniel Jouvance*<sup>®</sup> a créé *Bain douche fraîcheur glaciale* avec des extraits de *Thalassiosira pseudonana*, qui est une diatomée, comme agent protecteur de la peau. *Estée Lauder*<sup>®</sup> utilise des extraits de *Chlorella* pour une série de produits hydratants et antioxydants nommés *Nutricious Microalgae skincare*. Il existe également des masques avec des extraits de *Chlorella* et de spiruline incorporés dans un produit nommé *Algal aqua expert hydrated facial mask*, de *Annabella*<sup>®</sup>.

Les entreprises peuvent également créer des produits contenant des composés isolés, comme l'astaxanthine ou la lutéine dans une crème pour les yeux de *Lipostides*<sup>®</sup>. Chez *Givaudan*<sup>®</sup>, les extraits de microalgues sont utilisés comme agents antirides ou anti-âge, comme agents filmogènes et comme agents hydratants.

Enfin, les extraits ne sont pas toujours la partie principale du produit mais peuvent également servir d'agent de conditionnement comme *Prorocentrum cruentum*, chez *Asta Technology*<sup>®</sup> ou d'agents hydratants, autobronzants, anti-acnéiques et anti-rougeurs chez *Green-Tech*<sup>®</sup>.

## B. Les produits cosmétiques

### a. Définition, propriétés et aspects réglementaires des produits cosmétiques

La réglementation du cosmétique date de 1975 en France et de 1976 en Europe. Simone Veil a été l'auteure de la première loi sur les cosmétiques en France lorsqu'elle était ministre de la santé, avec pour postulat que le cosmétique "ne doit pas nuire à la santé humaine".

Reprenons la définition d'un cosmétique selon l'article L5131-1 du Code de la Santé Publique du règlement CE n°1223/2009, adopté le 30 novembre 2009. Les objectifs étaient d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et d'assurer le marché intérieur. Article II du Règlement cosmétique européen, retranscrit par le droit français dans le code de santé publique, article L5131-1 de la version en vigueur depuis le 26 février 2014 {ANSM, 2021} :

“On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.”

Par “substance”, on sous-entend le terme de matière première pure. Or, comme nous l'avons vu précédemment, il est plutôt rare d'avoir un cosmétique composé d'un unique ingrédient. Il est généralement associé à d'autres ingrédients comme des conservateurs, des parfums, etc. Il s'agit donc le plus souvent d'un “mélange”. Cependant, plus la formule est complexe, plus le Dossier d'Information sur le Produit (DIP) le sera également.

L'expression “parties superficielles du corps humain (...) ou avec les dents et les muqueuses buccales” indique qu'il s'agit d'un usage strictement topique. La définition de cosmétique évoque en premier lieu la zone d'application. C'est seulement à la fin de la définition que la finalité du produit est abordée. Cela signifie qu'au niveau réglementaire, c'est davantage le lieu d'application qui est considéré plutôt que l'objectif du produit.

“En vue, exclusivement ou principalement, de” : jusqu'aux années 2000, un cosmétique n'avait qu'une seule finalité. Or, depuis une vingtaine d'années, les produits cosmétiques annoncent de plus en plus de propriétés. La définition du cosmétique a donc dû évoluer de “exclusivement” à “principalement”.

Au total, six propriétés sont décrites pour les cosmétiques (Tableau III).

*Tableau III : Les six propriétés décrites pour les cosmétiques*

Nettoyer	Une notion qui concerne les produits d'hygiène (shampooing, gel douche, etc.).
Parfumer	Une notion qui concerne les parfums, les eaux de parfum, les eaux de Cologne.
Modifier l'aspect	Une notion qui concerne généralement le maquillage (effet socio-esthétique).
Protéger	La protection s'exerce par exemple vis à vis du froid en protégeant les mains, du soleil, etc.
Maintenir en bon état	Une notion assez imprécise, plutôt subjective.

Corriger les odeurs corporelles	Une notion retrouvée pour deux types de produits (les déodorants et les anti-transpirants).
---------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

Pour déterminer la sécurité d'emploi d'un produit cosmétique fini, il faut réaliser des tests, le plus souvent par des sociétés indépendantes. Tous les tests réalisés sur les produits augmentent, *in fine*, le prix de revient du cosmétique.

Une part importante du développement d'un produit cosmétique est de démontrer que le produit fini est sans danger pour la santé humaine et ne court pas un risque de contamination microbiologique. C'est pour cela que certains tests sont indispensables, comme ceux de qualités avec des tests de conservation comme le Challenge test qui visent à vérifier l'efficacité du système conservateur. Il y a également des tests de stabilité et de compatibilité, des tests de provocation, des tests de toxicologie pour s'assurer de la sécurité du produit et des tests d'efficacité et de performance afin de pouvoir attribuer certaines allégations au produit {Pôle Cosmétique, 2021}.

Historiquement, pour tester la tolérance d'un produit, un test en pré-commercialisation était réalisé par application cutanée du produit sur le flanc de lapins. L'objectif était d'observer ou non, l'apparition d'une réponse inflammatoire traduite par un érythème et un œdème. Cependant, en cosmétique, plus aucun test n'est réalisé chez l'animal depuis 2013 grâce à L'article 18 du règlement européen sur les cosmétiques {DGCCRF, 2020}.

D'ailleurs, un produit d'une provenance étrangère ne peut être commercialisé en Europe s'il est testé sur des animaux. En Europe, après l'abolition des tests sur les animaux au début des années 90, l'objectif est de tester la tolérance et/ou l'efficacité des produits cosmétiques *in vitro* sur des modèles de peaux. Ces modèles peuvent être en deux dimensions comme des kératinocytes ou des mélanocytes ; en trois dimensions sur des épidermes humains reconstruits afin d'apprécier la cytotoxicité du produit ; ou même *ex vivo*, directement sur la peau d'un volontaire. En réalité, beaucoup de cosmétiques sont aujourd'hui testés *in vivo* dans des essais cliniques sur des volontaires.

Pour obtenir la mention "hypoallergénique", il faut réaliser un test supplémentaire et le prouver dans le DIP. Pour tester un effet irritant, on a besoin d'un petit nombre de sujets car cela peut potentiellement concerner toute la population {Pôle Cosmétique, 2021}. *A contrario*, pour tester un effet allergisant ou hypoallergisant, on aura besoin d'un plus grand nombre de volontaires car un nombre plus faible de la population y est susceptible.

On réalise également un test d'irritation oculaire. Anciennement, celui-ci était effectué sur les yeux des lapins. Actuellement, le test d'irritation oculaire n'est pas réalisé systématiquement mais dans certains cas, ce test oculaire est fait *in vitro*.

En France et plus généralement en Europe, la démonstration de l'efficacité, aussi appelée "objectivation", ne date que des années 90. La question de la sécurité est davantage prise en compte que celle de l'efficacité. Cependant, certains domaines, comme l'hygiène et le maquillage, échappent à cette détermination. En effet, il n'y a pas nécessité à prouver l'efficacité d'un produit sauf si une quelconque activité est promue (effet hydratant, anti-âge, amincissant, etc.) {Pôle Cosmétique, 2021}.

## b. Les allégations

Le terme "allégation" fait référence aux "textes, dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou autres attribuant explicitement ou implicitement des caractéristiques ou fonctions au produit et utilisée à l'occasion de l'étiquetage, de la mise à disposition sur le marché et de la publicité de produits cosmétiques". Cependant, l'article 20 du Règlement n°1223/2009 stipule que les allégations concernant le produit "ne peuvent pas être utilisées pour attribuer à ces produits des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas" et appelle à la mise en place de critères communs pour tous les types de revendications {Journal officiel de l'Union européenne, 2013}.

Le présent règlement s'applique aux allégations sous la forme de textes, de dénominations, de marques, d'images ou d'autres signes figuratifs.

La publicité des cosmétiques en France est gérée, entre autres, par l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP). Le terme "publicité" signifie "toute forme de communication commerciale pratiquée par les médias, habituellement en échange d'un paiement ou d'une autre contrepartie de valeur". Cela inclut le marketing numérique {Journal officiel de l'Union européenne, 2013}.

Le Règlement (UE) n°655/2013 de la commission du 10 juillet 2013 établit les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être employées {Journal officiel de l'Union européenne, 2013}.

- |                                     |                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1) Conformité avec la législation ; | 5) Équité ;                 |
| 2) Véracité ;                       | 6) Choix en connaissance de |
| 3) Éléments probants ;              | cause.                      |
| 4) Sincérité ;                      |                             |

L'objectif principal sera de garantir au consommateur un niveau élevé de protection, en particulier contre les allégations trompeuses, mais également de fournir un cadre européen aux entreprises et de faciliter le contrôle de ces allégations par les autorités compétentes. C'est pourquoi, les différents acteurs doivent travailler ensemble, de la conception au lancement du produit cosmétique sur le marché.

Par ailleurs, hors de l'Europe, les allégations ne sont pas considérées de la même manière selon le pays (Figure 6).

Product	EU [13]	USA [14]	Canada [15]	Japan [16]	China [17]	Brazil [22]
Soap	Cosmetic	Consumer product, Drug or Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic (w/exceptions)	Cosmetic
Lipstick	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic
Sunscreen	Cosmetic	OTC	NHP or OTC	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic
Anti-acne lotion	Medicinal Product	OTC	NHP or OTC	Quasi-Drug	Cosmetic	Cosmetic
Anti-caries toothpaste	Cosmetic	OTC	NHP	Quasi-Drug	Cosmetic <sup>1</sup>	Cosmetic
Anti-perspirant	Cosmetic	OTC	Cosmetic	Quasi-Drug	Cosmetic	Cosmetic
Hair dye	Cosmetic	Cosmetic	Cosmetic	Quasi-Drug	Cosmetic	Cosmetic
Antidandruff shampoo	Cosmetic	Drug and Cosmetic	NHP or OTC	Quasi-Drug	Cosmetic	Cosmetic

<sup>1</sup> In China, toothpastes are not defined as cosmetics but they are regulated with reference to general cosmetic regulations. Claims like "anti-caries" are permitted, given that their efficacy was evaluated according to national and industry standards.

Figure 6 : Plusieurs exemples illustratifs de la catégorisation des produits sur différents marchés au niveau mondial d'après Ferreira and al., 2022 ; OTC : Over The Counter (c'est-à-dire, les produits en vente libre) ; NHP : Natural-health products

Par exemple pour une lotion anti-acné, le produit est catégorisé comme un médicament en Europe, comme un produit conseil en vente libre aux États-Unis et comme un produit cosmétique en Chine ou au Brésil.

### c. La mise sur le marché

Le DIP est un élément ancien, c'est un document obligatoire depuis la réglementation des cosmétiques, directive 76/768/CEE et avec une forme actuelle 1223/2009/CE. Ce n'est pas l'équivalent du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament mais quelques rubriques sur la structuration du dossier sont communes. Le DIP ne quitte jamais l'entreprise, il n'est pas destiné à aller à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ou à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour bénéficier d'une quelconque autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, il doit être conservé pendant 10 ans à partir de la date où le dernier produit du lot est commercialisé. Le dossier doit être mis à disposition des autorités compétentes qui sont susceptibles de faire des inspections dans l'industrie cosmétique. Le DIP est un document assez volumineux et détaillé, dans lequel on retrouve cinq volets principaux (Tableau IV).

Tableau IV : Description des cinq volets principaux du DIP

1. La description du produit cosmétique
Elle doit être la plus précise possible et doit permettre d'établir un lien clair entre le produit en question et le dossier associé. Chaque produit doit avoir son propre DIP,



c'est-à-dire que la moindre nuance de couleur ou de parfum doit entraîner la rédaction d'un nouveau dossier. En plus de cela, on y retrouve le nom commercial du produit ainsi que sa fonction.

## 2. Le rapport sur la sécurité du produit

La partie A concerne l'information sur la sécurité du produit avec la formule qualitative et quantitative, ses caractéristiques physico-chimiques et sa stabilité, sa qualité microbiologique, les impuretés et matériaux d'emballages. Il faut également décrire son utilisation normale ou raisonnablement prévisible, décrire l'exposition au produit ainsi que l'exposition aux substances et le profil toxicologique des substances, sans oublier les effets indésirables (graves ou non) et toutes les informations complémentaires sur le produit.

La partie B concerne l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique avec la conclusion de l'évaluation, les avertissements et instructions, le raisonnement permettant d'aboutir à la conclusion de l'évaluation ainsi que la nature du signataire.

## 3. La méthode de fabrication

On doit y retrouver une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), selon la norme ISO 22716/2007.

## 4. Les preuves de l'effet revendiqué

Ces preuves sont obtenues par une procédure externalisée, à l'aide d'une société indépendante et grâce à des panels de volontaires.

## 5. Les données relatives à l'expérimentation animale

Il faut attester de l'absence d'expérimentation animale.

### C. Les actifs à base de microalgues

La liste INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) est une nomenclature obligatoire sur les produits cosmétiques en Europe depuis 1999. Depuis cette date, tous les fabricants de produits cosmétiques ont l'obligation d'imprimer sur tous leurs emballages la liste complète des ingrédients figurant dans le produit et cela

par ordre décroissant de leur quantité et sous leur dénomination INCI. Le système INCI est également utilisé aux États-Unis ainsi qu'au Japon.

Aux États-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) est l'autorité sanitaire américaine en charge de l'alimentation et des médicaments. Elle est dépendante du Département de la Santé et voit sa compétence étendue au domaine des cosmétiques. Elle a ainsi pour objectif de surveiller les produits cosmétiques, colorants et autres ingrédients, tels que les produits de tatouages et autobronzants. Elle s'assure de leur sécurité, ainsi que des revendications commerciales et du respect de la réglementation en termes d'étiquetage. Dans ce cadre, elle publie régulièrement des informations et des recommandations, à destination des consommateurs ainsi que des industriels. Par ailleurs, elle exerce également un rôle de police sanitaire sur tout le territoire américain.

Certaines entreprises, dans leur stratégie commerciale, font le choix de se limiter à l'Europe ou aux États-Unis. Ceci dit, le plus grand marché à l'échelle mondiale, et notamment en termes de cosmétiques, est actuellement celui de la Chine.

En Chine, il existe une liste appelée IECIC (Inventory of Existing Cosmetic Ingredients in China). Cette liste rassemble tous les ingrédients autorisés à entrer dans la composition des produits cosmétiques vendus sur le territoire Chinois. Celle-ci sert souvent de référence auprès des industriels de cosmétiques et des fournisseurs d'actifs, principalement pour une raison de taille de marché. Introduite pour la première fois en 2014, la dernière révision de cette liste datait de 2015. Elle sert de base pour déterminer le statut réglementaire des ingrédients cosmétiques. Tous les ingrédients exclus de cet inventaire sont classés comme "nouveaux ingrédients" et sont sujets à des actions réglementaires avant leur mise sur le marché chinois. L'Administration Nationale Chinoise des Produits Médicaux (NMPA) a publié une version révisée de cette liste prenant effet le 1er mai 2021. Depuis cette date, tous les ingrédients n'étant pas sur la liste doivent passer le processus d'approbation de la China Food and Drug Administration (CFDA) afin d'être utilisé en Chine. L'ancienne version ne comptait pas moins de 8783 ingrédients, contre 8972 à ce jour.

Ainsi, la commercialisation d'un produit étranger, dont les ingrédients figurent tous sur cette liste, permet d'avoir accès au marché le plus important du monde. C'est un réel avantage pour les exportateurs de cosmétiques étrangers.

Une analyse approfondie des 8972 ingrédients de la liste IECIC de 2015 ainsi que de sa mise à jour de 2021 nous a permis de dresser un tableau afin d'apprécier la répartition des ingrédients issus des microalgues en 4 catégories distinctes : les microalgues marines, les microalgues d'eau douce, les cyanobactéries ainsi que les autres ingrédients (Tableau V). Il nous a paru pertinent d'inclure les cyanobactéries dans cette analyse afin d'avoir une vision plus large de l'utilisation de l'ensemble des micro-organismes photosynthétiques en tant qu'ingrédient.

Tableau V : Répartition des ingrédients en 4 catégories distinctes (microalgues marines, microalgues d'eau douce, cyanobactéries et autres ingrédients) de la liste IECIC de 2015 et de sa mise à jour de 2021

		Nombre d'ingrédients qui concerne :				
		Microalgues marines	Microalgues d'eau douce	Cyanobactéries	Autres ingrédients	Total
IECIC version 2015	Valeurs chiffrées	6	5	3	8769	8783
	Pourcentages (%)	0,07	0,06	0,03	99,84	100
Ajouts nouvelle version IECIC (2021)	Valeurs chiffrées	2	4	6	177	189
	Pourcentages (%)	1,06	2,12	3,17	93,65	100
Total	Valeurs chiffrées	8	9	9	8946	8972
	Pourcentages (%)	0,09	0,10	0,10	99,71	100

Les microalgues représentent donc 0,19% des ingrédients de la liste IECIC en 2021. Cependant, les texturants, comme le polyéthylène glycol, représentent la moitié de la liste, ce qui impacte les statistiques. Par ailleurs, nous n'avons pas comparé le nombre d'ingrédients issus des végétaux supérieurs. L'abondance d'ingrédients issus des végétaux terrestres traduit une utilisation historique et culturelle, avec une industrie de loin beaucoup plus développée.

Cependant, nous pouvons constater que l'utilisation des microalgues est en plein essor. Cette ressource, nouvellement mise en lumière et pourtant connue depuis longtemps, intéresse de plus en plus les scientifiques, qui ont appris à la cultiver et à la mettre au profit des besoins humains. En effet, on observe tout de même une augmentation totale de presque 7% de microalgues toutes origines confondues ainsi que des cyanobactéries, dans la nouvelle version de 2021.

Par ailleurs, la répartition est quasiment égale entre les 3 groupes d'intérêt, que ce soit les microalgues marines, d'eau douce ou même les cyanobactéries. De plus, cette analyse ne prend pas en compte le nombre d'ingrédients en lien avec les macroalgues, qui représentent une proportion plus importante.

Nous avons synthétisé, sous la forme d'un tableau, les différentes espèces de microalgues, qu'elles soient d'origine marine ou d'eau douce, ainsi que les

cyanobactéries, que l'on pouvait retrouver dans cet inventaire avant et après la mise à jour de la liste IECIC (Tableau VI).

Tableau VI : Répartition des différentes espèces de microalgues d'origine marine ou d'eau douce, ainsi que les cyanobactéries (à titre indicatif), dans la liste IECIC de 2015 ainsi que de 2021

	Microalgues marines	Microalgues d'eau douce	Cyanobactéries
Ancienne version de la liste IECIC (2015)	Haslea ostrearia	Chlorella emersonii	Spirulina platensis
	Tetraselmis suecica	Chlorella minutissima	Spirulina maxima
	Phaeodactylum tricornutum	Euglena gracilis	Pseudanabaena galeata
	Dunaliella salina	Chlorella vulgaris	
	Skeletonema costatum	Haematococcus pluvialis	
	Porphyridium purpureum		
	6 espèces	5 espèces	3 espèces
Nouvelle version de la liste IECIC (2021)	Nannochloropsis oculata	Scenedesmus obliquus	Anacystis nidulans
	Odontella aurita	Sahel scenedesmus	Aphanizomenon flosaquae
		Chlamydomonas reinhardt	Phormidium persicinum
		Chlamydomonas	Arthrospira maxima
			Arthrospira platensis
		Nostoc sphaeroides	
	2 espèces	4 espèces	6 espèces

La plupart des espèces de microalgues listées sont connues pour faire l'objet d'intérêts industriels liés à l'énergie, l'alimentation, l'aquaculture voire le traitement des eaux, et

pour lesquels il est fondé de valoriser des coproduits à forte valeur ajoutée. De plus leur production industrielle étant déjà en place, cela facilite leur exploitation directement par l'industrie cosmétique.

Nous pouvons observer la présence de quatre diatomées dans les microalgues d'origine marine, avec *Haslea ostrearia*, *Phaeodactylum tricornutum*, *Skeletonema costatum*, *Odontella aurita*.

Parmi les microalgues d'eau douce, l'espèce *Chlorella sp.* domine largement car elle a été étudiée dans de nombreuses applications et depuis plusieurs dizaines d'années. C'est une espèce particulièrement intéressante pour les industriels, notamment dans le domaine de l'alimentation et la production de biocarburant. En effet, il s'agit d'une algue particulièrement facile à cultiver. Elle a, par exemple, la capacité de croître en hétérotrophie avec du sucre pour obtenir un rendement important et elle offre la possibilité d'utiliser des fermenteurs sans problème d'accès à la lumière. De plus, sa production est possible en eau douce donc potentiellement sans accès direct au littoral.

Le genre *Chlorella* est exploité par d'autres industries comme le food (alimentation humaine), ainsi que le feed (alimentation destinée à nourrir les animaux d'élevage).

Par ailleurs, l'espèce *Chlamydomonas sp.* est étudiée depuis les années 1960. C'est un organisme modèle, particulièrement utilisé en recherche fondamentale et appliquée, notamment pour étudier les gènes ainsi que des mécanismes moléculaires impliqués dans la photosynthèse ou encore la motilité des flagelles.

Il est également important de stipuler que « cyanobacteria » est listé comme étant un ingrédient, ce qui est troublant car ce terme ne désigne pas d'organisme spécifique. Nous avons donc fait le choix de ne pas l'inclure dans notre analyse.

#### D. Les produits cosmétiques composés de microalgues et déjà présents sur le marché

Depuis peu, on constate au sein de la population générale, un désir de maîtriser davantage sa consommation et cela passe nécessairement par l'analyse des étiquettes de composition des produits qui nous entourent quotidiennement.

Aujourd'hui, un consommateur dispose de plusieurs applications permettant d'analyser, plus ou moins bien, la composition des produits qu'il utilise au quotidien. Ces applications ont un réel impact décisionnel sur les choix des consommateurs.

On peut citer en exemple, l'application mobile Yuka® (<https://yuka.io>) qui permet de scanner les produits alimentaires et cosmétiques en vue d'obtenir des informations sur l'impact du produit sur la santé humaine.

On retrouve également le moteur de recherche INCI Beauty® (<https://incibeauty.com>), créé en 2018 par deux élèves ingénieurs de l'école de Chimie SIGMA de Clermont-Ferrand ainsi qu'un ingénieur chimiste. Ce moteur de recherche permet d'analyser simplement, rapidement et gratuitement la composition des produits cosmétiques.

De même, l'application Clean Beauty® (<https://play.google.com/store/apps/details?id=fr.officinea.cleanbeauty>) a été développée en 2017 par une équipe de scientifiques dirigée par un docteur en pharmacie et cosmétologue. Cet outil permet d'identifier les ingrédients controversés, les allergènes et les ingrédients interdits en Europe, dans les produits de beauté et d'hygiène (incluant aussi le maquillage, les vernis à ongles, les teintures capillaires ...). L'analyse est réalisée à partir d'une simple photographie de la liste des ingrédients disponibles sur le packaging du produit ou sur les sites de e-commerce. Le diagnostic est établi sur la base de la bibliographie scientifique internationale la plus récente.

À l'aide du moteur de recherche *INCI Beauty*®, nous avons recherché les produits déjà présents sur le marché mondial et qui contenaient parmi leurs ingrédients des espèces de microalgues extraites de la liste IECIC (Tableau VII et Tableau VIII). Ce moteur de recherche permet également d'informer le consommateur sur le rôle de chaque ingrédient dans la composition du produit. Une information que nous avons également relevée dans notre analyse.

Une fois de plus, nous mettons de côté les cyanobactéries, pour nous concentrer uniquement sur les microalgues d'origine marine et d'eau douce, *stricto sensu*.

Tableau VII : Principales fonctions des microalgues d'origine marine dans le produit, les marques qui commercialisent le produit ainsi que le nombre de produits commercialisés et leurs fonctions

Microalgues d'origine marine	Haslea ostrearia	Tetraselmis suecica	Phaeodactylum tricornutum	Dunaliella salina	Skeletonema costatum	Porphyridium purpureum	Nannochloropsis oculata	Odontella aurita
Principales fonctions des microalgues dans le produit	Agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau	Humectant, agent apaisant	Agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau	Humectant, agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau
Marques qui commercialisent le produit à base de microalgue	Dermalogica®	Yves Rocher®, The Inkey List®	Charlotte Tilbury®, One.two.tree!®, Algologie®, Declaré switzerland®, Avon®	La cabine®, Eclae®, Q+A®, Dermalogica®, Strivectin®, Neogen®	Givenchy®, Guerlain®, Sisley®, Benefit®	Yves rocher®, Nocibé®, Laboratoire Giphar®	Beauté simple®, Dermacol®, Urban Decay®, Teaology®, L'herboristica®, Gyada Cosmetics®, Juice beauty®, Merz Spezial®, Ole Henriksen®	Jaldes®
Nombre de produits sur le marché	1	5	5	9	5	7	9	1
Principales fonctions du produit commercialisé	Hydratant	Défatigant, anti-pollution/ révélateur de lumière, exfoliant	Défatigant, nettoyant/ démaquillant, revitalisant,	Anti-âge, hydratant, nettoyant/ démaquillant, chauffant	Anti-âge, solaire, illuminateur	Liftant, anti-âge	Hydratant, anti-âge, raffermissant, nettoyant, fixant	anti-vergetures

			hydratant, couvrant					
--	--	--	------------------------	--	--	--	--	--

Tableau VIII : Principales fonctions des microalgues d'eau douce dans le produit, les marques qui commercialisent le produit ainsi que le nombre de produits commercialisés et leurs fonctions

Microalgues d'eau douce	Chlorella emersonii	Chlorella minutissima	Euglena gracilis	Chlorella vulgaris	Haematococcus pluvialis	Chlamydomonas reinhardt	Chlamydomonas
Principales fonctions de la microalgue dans le produit	Agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau	Antioxydant	Humectant, agent d'entretien de la peau	Agent d'entretien de la peau
Marques qui commercialisent le produit à base de microalgue	Garancia <sup>®</sup> , Eisenberg <sup>®</sup>	NYX Cosmetics <sup>®</sup> , Nocibé <sup>®</sup>	Cinq mondes <sup>®</sup> , The body shop <sup>®</sup> , Saeve <sup>®</sup> , Mineralium dead sea <sup>®</sup> , Dr Pierre Ricaud <sup>®</sup> , Juvena <sup>®</sup> , Tolpa <sup>®</sup> , Payot <sup>®</sup> , Moneret <sup>®</sup> , Arganicare <sup>®</sup>	Apivita <sup>®</sup> , Joico <sup>®</sup> , Algologie <sup>®</sup> , Sephora <sup>®</sup> , Lierac <sup>®</sup> , Korres <sup>®</sup> , D'alchemy <sup>®</sup>	Mixa <sup>®</sup> , Peace out skincare <sup>®</sup> , The ordinary <sup>®</sup> , Miraculum <sup>®</sup> , Pureology <sup>®</sup> , Thalgo <sup>®</sup> , Garnier <sup>®</sup>	Florence by mills <sup>®</sup> , John masters organics <sup>®</sup>	Galenic <sup>®</sup> , La prairie <sup>®</sup>
Nombre de produits sur le marché	3	2	10	9	9	2	3
Principales fonctions des produits commercialisés	Nettoyant, équilibrant, lissant,	Hydratant	Hydratant, anti-pollution, anti-rides, anti-cellulites	Régénérant, anti-imperfection, anti-rides, illuminateur, nettoyant,	Autobronzant, démaquillant et nettoyant, solaire	Démêlant, hydratant	Anti-âge



	hydratant et matifiant			démaquillant, hydratant			
--	------------------------	--	--	-------------------------	--	--	--

Cette liste de marques et de produits est non exhaustive.

A notre connaissance, aucun produit n'est actuellement sur le marché avec les espèces *Scenedesmus obliquus* et *Sahel scenedesmus* dans leur composition, c'est pourquoi ces deux espèces n'apparaissent pas dans le tableau ci-dessus.

Parmi toutes les marques citées, nous pouvons remarquer qu'il s'agit bien souvent de marques retrouvées largement dans notre quotidien, comme Yves Rocher® par exemple. Les microalgues sont donc déjà présentes sur le marché des cosmétiques. Les deux grandes fonctions des microalgues les plus fréquemment retrouvées dans cette étude sont le rôle d'agent d'entretien de la peau ainsi que le rôle d'humectant (Figure 7).

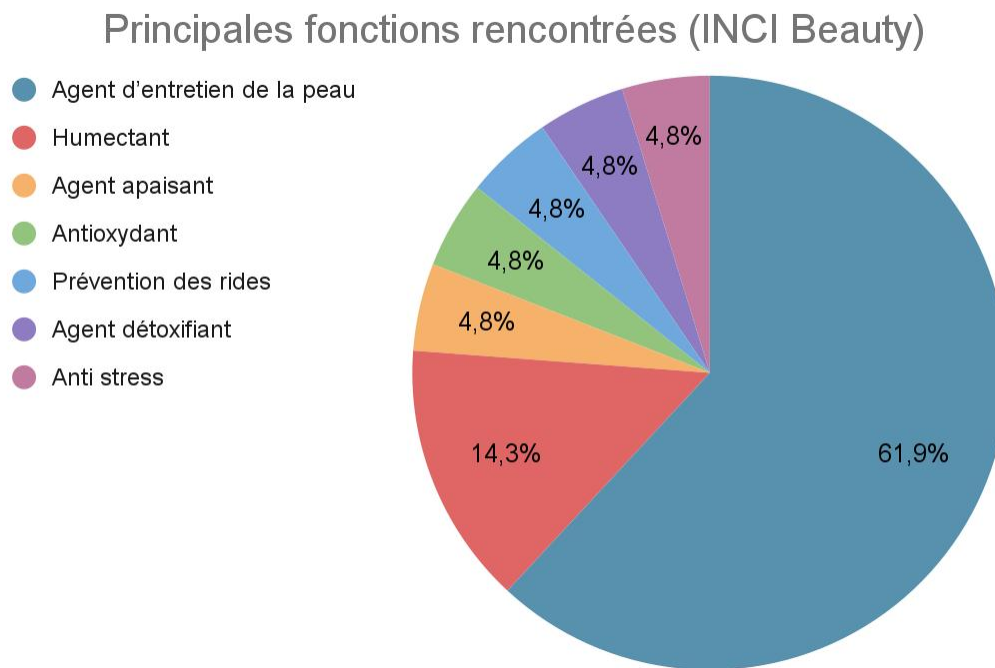


Figure 7 : Principales fonctions de la microalgue dans le produit, selon le moteur de recherche INCI Beauty®

Par agent d'entretien de la peau, on entend le fait de maintenir la peau en bon état. C'est une fonction assez imprécise et générique et est souvent employée pour des ingrédients dont le rôle n'est pas clairement défini. C'est le cas, par exemple, de la plupart des extraits naturels. Quant aux termes humectant ou hydratant, ils ont respectivement pour objectif de maintenir l'humidité de la peau et d'augmenter la teneur en eau de celle-ci.

#### IV. L'acné vulgaire

L'acné vulgaire est une pathologie chronique de la peau très répandue et évoluant par poussées. La prévalence de cette maladie est de l'ordre de 80% dans la majorité des pays du monde. Elle touche 6 millions de personnes en France, préférentiellement les

adolescents et jeunes adultes des deux sexes. En effet, elle est constatée chez plus de trois adolescents sur quatre. Le visage est la principale zone atteinte (retrouvée chez 95,5% des sujets acnéiques) mais cette maladie peut également toucher d'autres zones telles que le dos et le cou (avec respectivement 43,4% et 20% des sujets acnéiques) {AFSSAPS, 2007}.

Par ailleurs, il s'agit du premier motif de consultation chez le dermatologue, notamment dû au retentissement psycho-social que cette pathologie peut induire et qu'il importe de ne pas sous-estimer. En effet, l'état de la peau joue un rôle psychologique important en étant l'indicateur le plus visible de notre état de santé. Son aspect influence la perception que les autres et nous-même avons de nous.

Le diagnostic de cette pathologie repose sur un examen clinique. Cette dermatose désigne des lésions folliculaires liées à un excès de sébum, induisant la formation de comédons.

## A. La physiologie de la peau

La peau est un ensemble de cellules regroupées sous forme d'un tissu résistant et souple. C'est l'un des organes les plus importants du corps humain en regard de sa surface et de sa masse. En effet, cet organe représente environ 2m<sup>2</sup>, soit 13% du poids du corps chez l'adulte (pour un homme mesurant 180 cm et pesant 90 kg).

D'un point de vue chimique, la peau est composée en moyenne de 70% d'eau, 27,5% de protéines, 2% de matières grasses, 0,5% de sels minéraux et oligo-éléments.

D'un point de vue histologique et anatomique, cet organe en perpétuel renouvellement, est constitué de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 8). Chacune de ces couches se divise elle-même en plusieurs sous-couches.

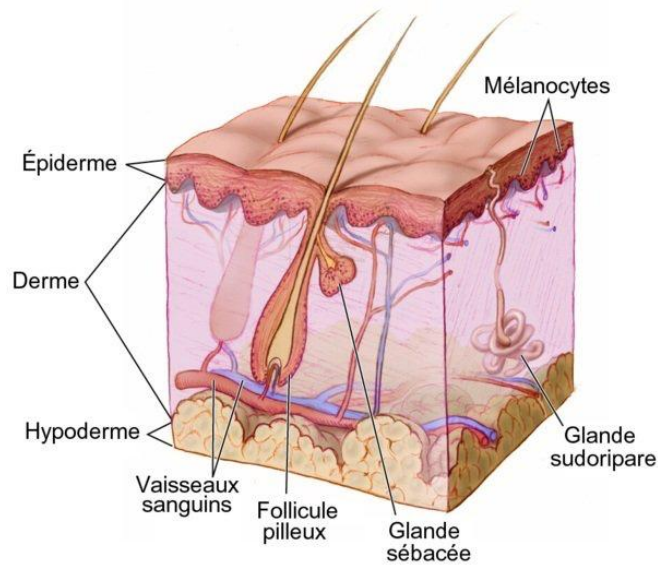


Figure 8 : Schéma synthétique de la structure de la peau d'après Bliss., 2010

L'épiderme est la couche la plus superficielle et la plus fine des trois. C'est un épithélium stratifié, squameux et kératinisé, il est organisé en strates correspondant à un état de différenciation croissant des kératinocytes, de la zone la plus profonde (stratum basale) à la zone la plus superficielle (stratum corneum). Le stratum corneum contient des éléments anucléés, appelés les cornéocytes, qui sont inclus dans une structure lipidique extracellulaire multilamellaire, le ciment intercornéocytaire. Cette couche est exemptée de vaisseau sanguin et lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

On trouve ensuite le derme, 10 à 40 fois plus épais que l'épiderme ; c'est un tissu conjonctif comportant de nombreux capillaires sanguins et terminaisons nerveuses. Cette seconde couche est constituée principalement de fibroblastes. Ce sont des cellules spécialisées dans la synthèse de deux types de fibres protéiques : les fibres d'élastine et celles de collagène, qui sont les principaux constituants de la matrice extra-cellulaire. Ces fibres protéiques confèrent au derme ses propriétés élastiques, une résistance aux tensions ainsi qu'aux tractions.

La couche la plus profonde de la peau est l'hypoderme, un tissu conjonctif, adipeux et blanc. Fortement vascularisé, il est composé de cellules particulières appelées les adipocytes. Ce sont des cellules spécialisées dans le stockage de triglycérides et donc de réserves énergétiques. Son épaisseur varie en fonction des zones du corps humain. Par exemple, l'hypoderme est très fin au niveau des paupières mais très épais au niveau des fesses {Prost-Squarcioni, 2006}.

La peau est une structure organisée, présentant une cohésion architecturale. Les cellules y sont étroitement jointives grâce à un ensemble de systèmes de jonctions intercellulaires. Cela permet de produire une force physique et de réguler les échanges

d'informations et de métabolites entre les cellules adjacentes. On distingue trois systèmes de jonctions intercellulaires différents (Figure 9).

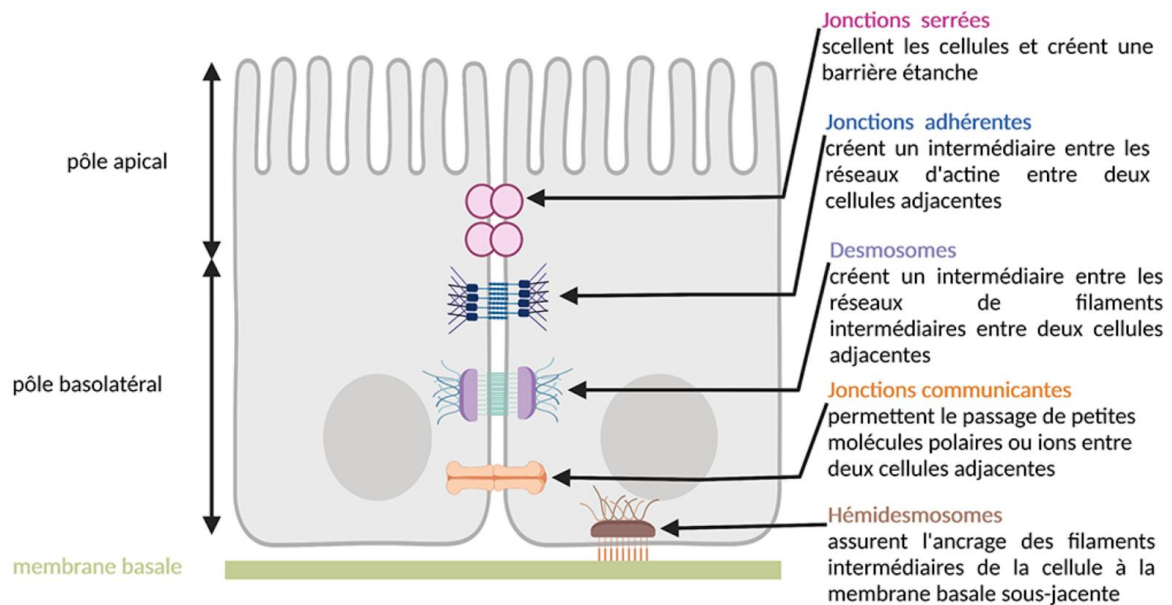


Figure 9 : Les différentes jonctions des cellules épithéliales d'après le site RN'Bio (Ressources numérique pour l'enseignement en biologie) de Sorbonne-Université, 2016

Les jonctions serrées ou *tight junctions* forment un réseau continu de fibres au niveau du pôle apical, permettant une occlusion complète de l'espace intercellulaire. Elles empêchent tout passage de molécules du milieu extérieur vers le milieu intérieur.

On retrouve ensuite les jonctions d'ancrage qui comprennent les jonctions adhérentes et les desmosomes. Les jonctions adhérentes créent un réseau continu situé sous la jonction serrée. Elles sont formées de protéines transmembranaires, les cadhérines. Quant aux desmosomes, ce sont des systèmes de jonctions ponctuelles, aussi appelés *macula adherens*. Cela permet de créer une région d'adhérence d'une cellule à une cellule adjacente d'une même couche.

Enfin, les jonctions communicantes ou *gap junction* sont constituées de nombreux canaux transmembranaires, nommés connexons, formés par l'association de six protéines transmembranaires, les connexines. L'alignement bout à bout de connexons de cellules adjacentes forme un canal transmembranaire hydrophile qui permet le passage d'ions positifs et de petites molécules du cytoplasme d'une cellule à l'autre. Les connexons s'ouvrent et se ferment en fonction de la concentration intracellulaire en ions calcium, du pH ou de signaux intracellulaires.

En plus de ces trois systèmes de jonction, on retrouve les hémidesmosomes, des structures asymétriques constituées de protéines transmembranaires, appelées intégrines. Ce sont des systèmes de jonctions spécialisées assurant l'ancrage des

membranes plasmiques basales des cellules à la matrice extracellulaire sous-jacente, ici la lame basale {Prost-Squarcioni, 2006}.

Une peau saine agit comme une barrière entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur. C'est un organe de protection mécanique (physique) et biologique vis-à-vis des agressions extérieures.

Les cellules de la couche cornée sont liées entre elles par une émulsion d'eau et de lipides épidermiques que l'on appelle le Film Hydrolipidique de Surface (FHS). Ce film hydrolipidique est composé de sueur, de nature hydrophile et de sébum de nature lipophile. Ce film forme à la surface de la peau une émulsion qui crée une barrière hydrique protectrice contre les agressions extérieures et a un pouvoir hydro-rétenteur. Il est renouvelé par les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares.

Le marqueur de l'intégrité de la barrière cutanée est la Perte Insensible en Eau (PIE ou *Transepidermal Water Loss* (TEWL)). Il s'agit de la perte en eau trans-épidermique, un phénomène mixte associant une diffusion passive et une perspiration insensible menant à l'évaporation de l'eau. Sa valeur normale est de  $5 \text{ g.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$ . Toute altération de la barrière cutanée entraîne une augmentation de la perte en eau trans-épidermique et est associée à de nombreuses dermatoses (ichtyose, dermatite atopique ou encore l'acné vulgaire). La PIE est différente de la sueur car elle est insensible et la sueur n'est pas répartie de manière homogène sur l'ensemble de la surface corporelle {Verdier-Sévrain et al., 2007}.

Les cornéocytes de la couche cornée protègent contre la dessiccation et les agressions environnementales en régulant le flux et la rétention d'eau. Ils forment le facteur hydratant naturel retenant l'eau dans la couche cornée, appelé NMF pour *Natural Moisturizing Factor*. C'est un mélange complexe de composés hydrosolubles de faible poids moléculaire obtenu lors de la transformation dans la couche granuleuse, des kératinocytes en cornéocytes et de la profilaggrine en filaggrine {Robinson et al., 2010}.

*Natural Moisturizing Factor* : NMF = urée + acide lactique + acide aminé (sérine) + acide pyrrolidone carboxylique + sucres + ions minéraux

Globalement, la barrière cutanée peut être divisée en plusieurs sous-barrières différentes. La barrière hydrique est formée par la matrice lipidique, composée de céramides, de cholestérol et d'acides gras mais également par les jonctions serrées et le NMF.

La barrière physique est essentiellement assurée par la couche cornée, une enveloppe cornée rigide renfermant une matrice intracornéocytaire dense.

La barrière photoprotectrice protège d'une exposition au rayonnement UV qui induit une augmentation du nombre de kératinocytes ainsi que de cornéocytes. Cet épaissement de l'épiderme permet de limiter la pénétration des rayonnements, notamment en favorisant leur absorption par les kératinocytes. Cela est complétée par la mélanogenèse, un processus de synthèse des mélanines (pigments naturels de la peau et des poils) par les mélanocytes qui constitue le système photoprotecteur majeur. On retrouve notamment l'eumélanine (un pigment sombre) et la phaeomélanine (un pigment clair). L'action protectrice des pigments de mélanine est complétée par celle de l'acide urocanique, un dérivé de l'histidine libre, retrouvé en forte concentration dans la couche cornée. Cela permet d'absorber les UV-B et ainsi d'agir comme un filtre solaire endogène.

De même, la barrière antioxydante via des mécanismes enzymatiques et moléculaires génère la production de ERO qui se forment suite à une réduction incomplète de l'oxygène.

Enfin, il y a la barrière antimicrobienne formée grâce aux cellules épidermiques impliquées dans l'immunité innée (les kératinocytes et les cellules de Langerhans). Ces cellules sont capables de reconnaître des structures moléculaires particulières à la surface des micro-organismes puis de les prendre en charge pour les éliminer.

De plus, le processus de desquamation naturel de la peau permet d'assurer l'élimination des cornéocytes de surface et des micro-organismes installés. Par ailleurs, un pH acide (4,5 à 5), un faible taux d'humidité et une température de la peau inférieure à 37°C permettent de maintenir la symbiose du microbiote cutané en favorisant le développement de la microflore commensale, tout en inhibant la croissance des bactéries pathogènes.

## B. Le microbiote cutané

Une peau en bonne santé n'est pas stérile. En effet, elle est riche en micro-organismes présents à sa surface et invisibles à l'œil nu, que ce soit des bactéries, des champignons, des virus ou encore des acariens. On parle de microbiote cutané, autrefois appelé la flore saprophyte, c'est-à-dire résidente. Le microbiome désigne l'environnement spécifique dans lequel évolue un microbiote, c'est l'organe par lui-même, le lieu à proprement dit.

Ces micro-organismes sont dits commensaux, c'est-à-dire qu'ils ne provoquent pas de maladies quand ils sont en symbiose. Cependant, une variation quantitative ou qualitative du microbiote, nommée "dysbiose", peut conduire à l'apparition d'une inflammation cutanée ou à des maladies comme l'acné, le psoriasis, la maladie de Verneuil ou encore la dermatite atopique.

La peau d'un adulte sain héberge en moyenne 1000 milliards de bactéries et 1000 espèces de champignons, virus et arthropodes. Ce microbiote vit à la surface de la peau ainsi que dans les couches superficielles de l'épiderme. Ces micro-organismes s'alimentent de lipides, de protéines et d'autres composés excrétés par la peau elle-même, y compris les sécrétions des glandes sébacées.

### 3. La flore cutanée résidente

La flore cutanée résidente est composée de micro-organismes commensaux qui colonisent la peau sans provoquer de maladie. Cette flore est qualitativement et quantitativement stable. De plus, elle est capable de se restaurer spontanément après une perturbation. Elle joue un rôle important dans la lutte contre la colonisation par d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes.

On peut classer les bactéries les plus fréquemment retrouvées dans le microbiote cutané en quatre phyla principaux (Tableau IX) {Dunyach-Remy et al., 2015}.

Tableau IX : Les quatre phyla principaux de la flore cutanée résidente

Actinobacteria	Firmicutes	Proteobacteria	Bacteroidetes
51,8 %	24,4 %	16,5 %	6,3 %

La grande majorité des genres de bactéries identifiés sont *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Staphylococcus*.

D'autres germes sont également associés à cette flore. On retrouve des parasites de la famille des acariens tels que les *Demodex* qui se nourrissent de résidus de peau et de sébum mais aussi des germes fongiques avec notamment la présence de levures lipophiles *Malessezia furfur* (*Pytirosporium ovale*), principalement présentes au niveau des zones sébacées (tronc, dos, visage et cuir chevelu) de par la présence de lipides.

### 4. La flore cutanée transitoire

La flore cutanée transitoire est composée de champignons, virus et bactéries pour la plupart saprophytes. Ce sont des micro-organismes inoffensifs qui se nourrissent de matières organiques en décomposition provenant de leur environnement.

Cette flore peut aussi être constituée de bactéries pathogènes opportunistes pouvant être à l'origine de maladies si les défenses de l'hôte viennent à s'affaiblir. Ces germes peuvent contaminer temporairement la peau ou s'installer plus durablement dans des localisations propices si les conditions sont favorables. Par exemple en cas d'humidité, de variation du pH ou d'effraction de la barrière épidermique. Les espèces transitaires



les plus souvent rencontrées sont *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et des espèces de *Bacillus*.

### C. La physiopathologie de l'acné vulgaire

L'acné vulgaire est une maladie chronique inflammatoire du follicule pilo-sébacé, sous dépendance hormonale (androgène). Elle est à l'origine de nombreuses lésions cutanées telles qu'une peau grasse, des comédons, des papules, des pustules, des nodules et/ou des kystes. Ces lésions sont dues à l'obstruction ainsi qu'à l'inflammation des unités pilo-sébacées, c'est-à-dire les follicules pileux et leurs glandes sébacées associées.

L'acné a donc pour siège le follicule pilo-sébacé, une des annexes de la peau principalement située dans le derme et l'hypoderme (*Figure 7*). En effet, à la base de chaque poil se trouve une glande sébacée qui sécrète du sébum, un mélange lipidique dont la fonction normale est de protéger la peau des micro-organismes en l'acidifiant, ainsi qu'en maintenant l'hydratation de l'épiderme comme vu précédemment. Les glandes sébacées sont réparties sur l'ensemble du tégument, à l'exception des paumes des mains et des plantes de pieds et en densité maximale sur le visage, le cou, le dos et la poitrine {Dermato-Info, 2019}.

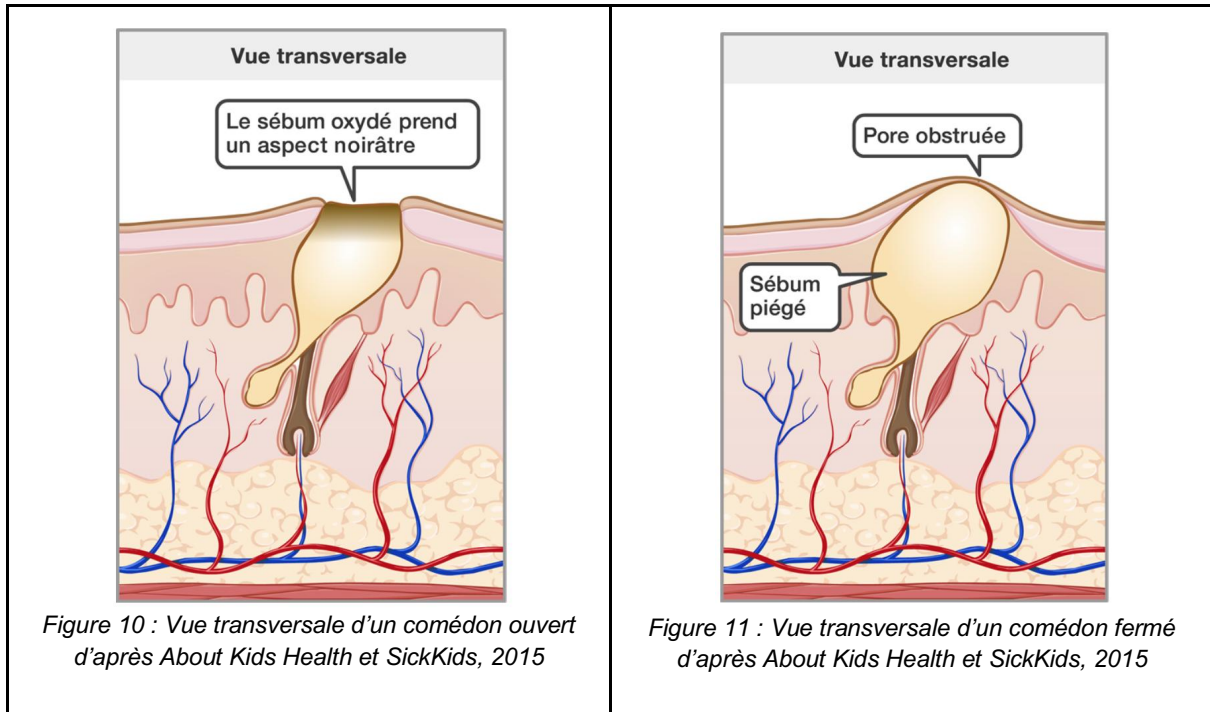
Parmi les autres annexes de la peau, se trouvent les phanères avec les cheveux, les ongles et les poils, qui sont des productions tégumentaires apparentes au niveau de l'épiderme et contenant un taux de kératine important. On retrouve également les glandes sudoripares, ces dernières jouant un rôle important dans la régulation thermique du corps humain.

L'acné vulgaire résulte de la mise en place de quatre facteurs principaux. Le premier est une production de sébum trop épais ou sécrété en trop grande quantité. Le second facteur est une obturation folliculaire par du sébum et des kératinocytes. Le troisième correspond à une colonisation des follicules par *Cutibacterium acnes*, une bactérie anaérobie présente naturellement à la surface de la peau. Enfin, le dernier facteur se traduit par la libération de multiples médiateurs de l'inflammation. Toutes ces modifications sont à l'origine d'un déséquilibre de la flore cutanée qui entraînera l'apparition de lésions, prémices de l'acné vulgaire {Dermato-Info, 2019}.

Plusieurs facteurs peuvent influencer les poussées d'acné, comme le stress, l'alimentation, le tabac, le soleil ou même l'application de cosmétique non adaptés à la peau du patient. Par ailleurs, l'hérédité semble constituer un facteur pronostique important dans l'apparition précoce des lésions, à un grand nombre de lésions rétentionnelles et à une moins bonne réponse thérapeutique. Le terme d'acné vulgaire rassemble sous une même pathologie, plusieurs types d'acné.

## 5. L'acné rétentionnelle

L'acné rétentionnelle, aussi appelée acné "non inflammatoire" se traduit par une peau grasse accompagnée de la présence de pores dilatés. Elle est caractérisée par la formation de comédons, des bouchons sébacés qui obstruent le follicule. Ces comédons peuvent être "ouverts", ce qui correspond au terme de "point noir", lorsque le sébum s'oxyde (Figure 10) ; ou bien ils peuvent être "fermés", dans ce cas, il s'agit de "point blanc", lorsque le sébum est piégé dans le pore (Figure 11) {Keri, 2022}.



Ce type d'acné est lié à une hyperséborrhée principalement occasionnée par l'action des hormones androgènes ainsi qu'à une hyperkératinisation, qui correspond à une prolifération anormale des kératinocytes.

Les kératinocytes sont des cellules qui constituent 90% de la couche superficielle de la peau, l'épiderme, ainsi que les phanères (ongles, cheveux et poils).

Les bouchons sont facilement extrudés à partir des comédons ouverts, mais sont plus difficiles à éliminer des comédons fermés. Ces derniers sont des lésions précurseurs de l'acné inflammatoire.

## 6. L'acné inflammatoire

Le second type d'acné correspond à l'acné dite inflammatoire. Elle est liée, en plus des phénomènes d'hyperséborrhée et d'hyperkératinisation, à la prolifération anormale de la bactérie *Cutibacterium acnes* dans les comédons fermés. Cette

bactérie, normalement présente à la surface de la peau, joue un rôle majeur dans l'atteinte de l'acné vulgaire.

L'acné vulgaire est la première maladie de peau dans laquelle le lien avec une dysbiose a clairement été établi. C'est en colonisant les comédons fermés, que cette bactérie va dégrader le sébum en acides gras libres, entraînant une inflammation aiguë de l'unité pilo-sébacée. Il en résulte une réponse inflammatoire à neutrophiles puis à lymphocytes, à l'origine d'une perturbation de l'épithélium.

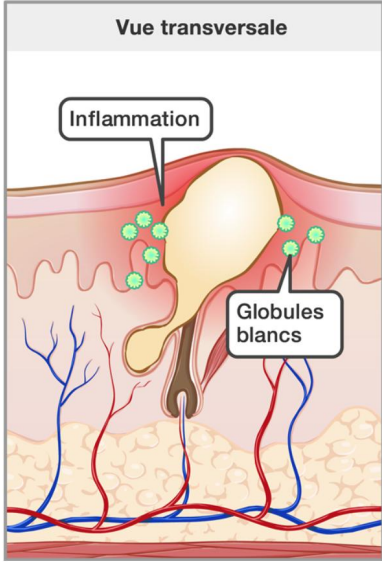
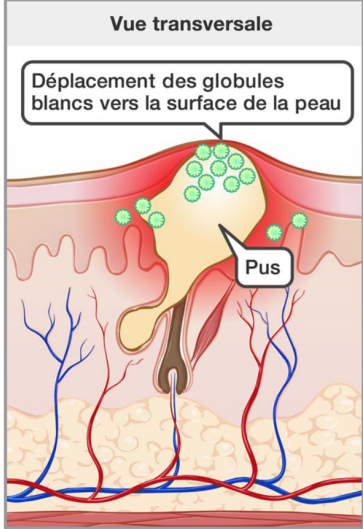
Papule	
<p>Ce type d'acné entraînera, par rupture des follicules inflammés dans le derme, l'apparition de papules.</p> <p>Les papules (Figure 12) sont de petites éminences cutanées et rouges, caractéristiques d'une réaction inflammatoire associée à l'arrivée progressive de globules blancs.</p>	 <p>Vue transversale</p> <p>Inflammation</p> <p>Globules blancs</p> <p>Figure 12 : Vue transversale d'une papule d'après About Kids Health et SickKids, 2015</p>
Pustule	
<p>Ces papules peuvent, dans certains cas, évoluer vers la formation de pustules (Figure 13).</p> <p>Ce sont des soulèvements de l'épiderme contenant un liquide purulent associés au déplacement des globules blancs vers la surface de la peau.</p>	 <p>Vue transversale</p> <p>Déplacement des globules blancs vers la surface de la peau</p> <p>Pus</p>

Figure 13 : Vue transversale d'une pustule d'après About Kids Health et SickKids, 2015

### Nodule et/ou kyste

A leur tour, certaines pustules peuvent évoluer en nodules et/ou en kystes (Figure 14). Ils sont plus profonds et plus douloureux notamment dû au fait que l'inflammation s'intensifie.

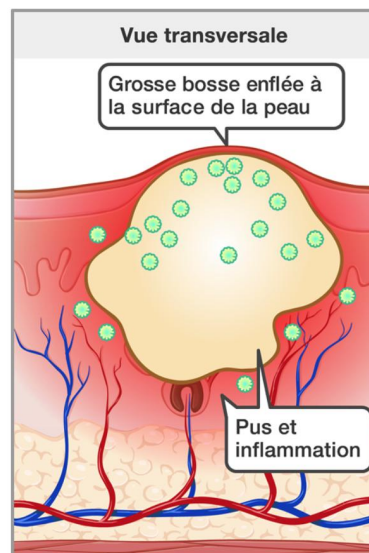


Figure 14 : Vue transversale d'un nodule et/ou kyste d'après About Kids Health et SickKids, 2015

## 7. Les différents degrés de sévérité

En fonction de l'état inflammatoire de la peau, de la nature des lésions présentes, ainsi que de la diffusion de ces lésions, on peut différencier six degrés de sévérité dans l'acné vulgaire (Tableau X) {HAS, 2015}.

Tableau X : Les six degrés de sévérité dans l'acné vulgaire et leurs manifestations physiques

Degré de sévérité (de 0 à 5)	Manifestations physiques
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 non purulentes.
2. Acné légère	Moins de la moitié du visage est atteinte.

	Quelques comédons (ouverts ou fermés) et quelques papulo-pustules.
3. Acné moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte.  Nombreux papulo-pustules et comédons (ouverts ou fermés).  Un nodule de plus grande taille ancré sous la peau peut être présent.
4. Acné sévère	Tout le visage est atteint.  Il est couvert de nombreuses lésions papulo-pustules, avec des comédons (ouverts ou fermés) et de rares nodules de plus grande taille ancrés sous la peau.
5. Acné très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules de plus grande taille ancrés sous la peau.

En 2011, la Société Française de Dermatologie a construit et validé une nouvelle échelle d'évaluation (Figure 15). Un outil d'évaluation global de la sévérité de l'acné appelé Global Evaluation Acne (GEA) disponible en Français et traduit en Anglais, permet d'estimer l'atteinte du visage par l'acné vulgaire.

Evaluer la sévérité  
de l'acné  
rapidement  
et simplement



Lésions élémentaires							
	Comédons ouverts ou fermés		Rares et dispersés	Quelques	Nombreux	Nombreux	Acné très inflammatoire
	Papules		Rares				
	Papulopustules			Quelques	Nombreuses	Nombreux	
	Nodules				1 nodule peut être présent	Rares	Plusieurs
Extension sur le visage							
			< moitié	> moitié	Tout	Tout	
Autres	Pigmentation résiduelle et érythème peuvent être présents		Facilement identifiable				



Figure 15 : L'outil GEA d'après Dreno et al., 2010

## 8. Les répercussions de l'acné vulgaire

Les cicatrices sont l'une des principales répercussions occasionnées chez les patients atteints d'acné vulgaire, hormis les désagréments dus aux lésions en elles-mêmes.

Une cicatrice est définie comme étant un tissu fibreux remplaçant, à titre définitif ou très prolongé, un tissu normal après guérison d'une lésion. Le risque de cicatrices augmente avec la durée et l'importance de l'acné, mais également avec le type de peau du patient, ainsi que le fait de manipuler ou non les lésions. De plus, la prévalence de ces cicatrices augmente avec l'âge et est plus importante chez les garçons.

Ces cicatrices sont à l'origine de gênes esthétiques importantes pour les patients qui en sont atteints et peuvent même altérer leur bien-être psychologique. Cette résultante de l'acné vulgaire, peut faire naître des complexes chez les patients. D'autant plus dans l'ère actuelle, avec l'influence des réseaux sociaux, où l'apparence doit répondre à une certaine perfection.

## D. Les traitements de l'acné vulgaire

Il est primordial de prendre en charge l'acné vulgaire afin de réduire l'importance de la maladie, des cicatrices, d'éviter les rechutes, ainsi que de diminuer le retentissement parfois majeur de l'acné sur la qualité de vie. Le traitement de l'acné vulgaire comprend différents agents topiques et systémiques destinés à réduire la production de sébum, la formation de comédons, l'inflammation, le nombre de bactéries et doit également aider à normaliser la kératinisation.

Le choix du traitement est généralement basé sur le degré de sévérité de l'atteinte, du risque cicatriciel, mais également en fonction du retentissement psychosocial.

Par ailleurs, le traitement doit inclure une éducation thérapeutique du patient. En effet, l'échec de la prise en charge peut souvent être attribué à un manque d'observance du protocole par le patient. Ce dernier doit être informé d'une efficacité non immédiate du traitement, il faut attendre plusieurs semaines avant de pouvoir observer une amélioration.

## 1. Les traitements locaux

La voie topique, c'est-à-dire l'administration d'un produit destiné à agir localement par voie externe sur les tissus mous comme la peau ou les muqueuses, est une voie très ancienne, utilisée depuis l'Antiquité. C'est une voie très intéressante car elle est facile d'accès, non intrusive et indolore. En revanche, les doses réellement administrées sont difficiles à évaluer.

Une fois la forme topique appliquée sur la peau, il y a trois niveaux d'actions possibles : une action de surface, une action au niveau du tégument et une action systémique.

### a) Les cosmétiques et produits d'hygiène : intérêts et conseils au patient

L'utilisation de cosmétiques et de produits d'hygiène peut suffire à prendre en charge les degrés de sévérité 0 et 1 de l'acné vulgaire. De plus, quel que soit le niveau de sévérité, des règles d'hygiène doivent être mises en place afin de minimiser l'impact de la maladie. Ces soins de peau doivent être maintenus durant toute la durée d'évolution de l'acné vulgaire.

Une peau saine commence par être une peau propre. C'est pourquoi le traitement de l'acné débute toujours par l'utilisation d'un soin adapté pour nettoyer la peau, une à deux fois par jour. Il est primordial de se laver les mains avant d'effectuer la toilette du visage. Les peaux acnéiques restent sensibles donc le nettoyage doit être réalisé avec un savon doux n'asséchant pas la peau mais permettant d'éliminer les impuretés et l'excès de sébum comme un pain dermatologique, un syndet (synthetic detergent) ou encore une solution micellaire mais qui doit être rincée après application. Sans cette

phase de nettoyage, la peau est asphyxiée, le film hydrolipidique ne peut plus assurer son rôle de protection et les pores se bouchent.

Il conviendra d'effectuer un rinçage soigneux avec une eau non calcaire. De plus, le séchage doit être fait en tapotant délicatement la peau à l'aide d'un linge doux et propre, sans frotter. Des lavages supplémentaires ou encore l'utilisation de produits alcoolisés ou antiseptiques sont déconseillés, ils sont inefficaces et parfois irritants et/ou sensibilisants. La manipulation des lésions est également déconseillée, elle est susceptible de provoquer de nouvelles poussées inflammatoires.

D'autre part, une bonne hydratation de la peau est capitale pour limiter l'apparition des lésions de l'acné vulgaire et restaurer la barrière cutanée. En effet, une peau acnéique est une peau grasse qui est mal nourrie à cause d'un excès de sébum de mauvaise qualité. Il convient d'utiliser une crème hydratante non comédogène et sans parfum afin de ne pas aggraver l'obstruction des pores de la peau. L'application quotidienne de la crème hydratante va aider à nourrir et apaiser l'inflammation, réduire l'excès de sébum, les imperfections et les marques persistantes. De plus, elle permettra d'améliorer la tolérance des traitements anti-acnéiques et donc de favoriser l'observance.

En complément, une fois par semaine, il est possible de nettoyer les régions atteintes par la maladie avec un soin désincrustant et exfoliant. Cela va permettre un nettoyage de la peau en profondeur, d'éliminer les cellules mortes afin d'éviter l'obstruction des follicules pileux, lisser le grain de peau et la rendre plus lumineuse. Cette étape doit être réalisée de façon délicate et ponctuelle pour ne pas agresser une peau déjà fragile et réactive. Les soins exfoliants favorisent l'action des soins traitants. La réalisation d'un masque après le gommage permet une meilleure hydratation de la peau.

L'utilisation de maquillage ou de produits de camouflage adaptés à la peau acnéique est possible. Il faut également utiliser des produits non comédogènes et sans parfum. Il est en effet important de s'assurer de la mention "non comédogène" sur tous les produits appliqués sur une peau acnéique. L'application de tout produit sur la peau forme une couche plus ou moins imperméable permettant de limiter la PIE et donc de préserver l'hydratation de l'épiderme. Ce film occlusif va également protéger la peau des agressions extérieures (variations de température, pollution, climatisation, etc...). Une caractéristique intéressante pour les peaux sèches ou en cas d'exposition à des facteurs extérieurs pouvant perturber l'équilibre hydrolipidique. Cependant, cette occlusion va empêcher l'évacuation naturelle du sébum, ce qui a tendance à engendrer l'obstruction des pores ainsi que le développement de comédons. Ainsi, un soin non-comédogène est tout simplement un produit dénué de substance comédogène {Fulton, 1989}.

Le maquillage doit être appliqué après le nettoyage de la peau et l'application d'une crème hydratante. A la fin de la journée, il est primordial de se démaquiller soigneusement afin de laisser la peau respirer et éviter ainsi l'obstruction des pores.



Une photoprotection est fortement recommandée en cas d'exposition solaire en raison du potentiel phototoxique de certains traitements anti-acnéiques ainsi que du risque de pigmentation des cicatrices.

#### b) Les médicaments à application locale

Lorsqu'un patient est atteint d'acné vulgaire à un stade 2 ou 3 (acné légère à modérée), l'application d'un traitement médicamenteux local (gel, crème, lotion) sera utilisée en première intention après avoir nettoyé et séché les zones atteintes (Tableau XI). Les traitements médicamenteux sont généralement longs, alternant traitements d'attaque (au moins 3 mois) et d'entretien. Le but premier du traitement est d'obtenir une diminution ou une disparition des lésions, il s'agit du traitement d'attaque. Cette prise en charge est suspensive, ce qui implique de poursuivre le traitement d'attaque par un traitement d'entretien pendant toute la durée d'évolution de l'acné. Ce dernier vise à prévenir l'apparition de nouvelles lésions, une fois le traitement d'attaque arrêté.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 semaines ou jusqu'à ce que les lésions répondent. Une monothérapie est généralement suffisante dans l'acné à comédons (ou acné légère). Le peroxyde de benzoyle qui a une action antibactérienne et les rétinoïdes, des dérivés de la vitamine A, sont les deux principaux types de molécules proposés en traitement local {VIDAL, 2022}.

Tableau XI : Antiacnéiques locaux de première intention

Antiacnéiques locaux	Pharmacodynamie	Effets indésirables
<p><b>Peroxyde de benzoyle</b> de 2,5 % à 10 % en gel, crème ou lotion</p> <p>→ Cutacnyl®</p> <p>Certaines formes faiblement dosées peuvent être obtenues sans ordonnance</p> <p>→ Curaspotaqua®</p>	<p>Anti acnéique anti-inflammatoire de référence. Légèrement kératolytique et ayant une action bactéricide puissante sur <i>Propionibacterium acnes</i> et les staphylocoques, ainsi qu'un effet anti séborrhéique.</p> <p>Après application sur la peau, transformation en acide benzoïque dont environ 5% passe dans la circulation générale.</p>	<p>Réactions locales par phototoxicité ou irritation cutanée.</p> <p>Décoloration possible des phanères et de certains textiles.</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>

<p><b>Adapalène</b> 0,1 % en gel, en crème ou en lotion et 0,3 % en gel</p> <p>→ Differine<sup>®</sup>, Adapalène<sup>®</sup></p>	<p>Antiacnéique local de type rétinoïde.</p> <p>Effet kératolytique et anti-inflammatoire avec une résorption percutanée de 4% environ.</p>	<p>Réactions locales par phototoxicité ou irritation cutanée (sensation de chaleur, picotements).</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ces traitements sont prescrits en application quotidienne, soit une à deux fois par jour selon la tolérance. A l'instauration du traitement, il peut être préférable de ne réaliser l'application qu'une fois tous les deux jours afin de limiter la sécheresse cutanée, ainsi que l'irritation de la peau. Une bonne hydratation des couches superficielles de la peau, notamment avec des crèmes émoullientes (vu précédemment), est essentielle pour limiter les effets indésirables.

Généralement, ces traitements mettent deux à trois mois pour montrer leur efficacité, c'est pourquoi une bonne observance des patients est primordiale. En cas d'échec d'un traitement local, celui-ci peut être intensifié, par une augmentation des doses ou du rythme d'application, si la tolérance le permet ; ou par l'association d'un traitement antibiotique (local dans un premier temps puis *per os* en cas d'inefficacité). En effet, bien que l'acné ne soit pas une maladie infectieuse, 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. Il faut éviter de les utiliser seuls pour limiter le risque de résistance bactérienne. De plus, il existe d'autres molécules ou associations disponibles pour pallier aux intolérances (Tableau XII) {VIDAL, 2022}.

Tableau XII : Anti acnéiques locaux de seconde intention

Anti acnéiques locaux	Pharmacodynamie	Effets indésirables
<p><b>Adapalène</b> (0,1 % ou 0,3 %) / <b>Peroxyde de benzoyle</b> 2,5 % en gel</p> <p>→ Epiduo<sup>®</sup></p>	<p>Anti acnéique local qui associe deux substances avec un mode d'action complémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adapalène (famille des rétinoïdes) qui facilite l'évacuation du sébum en éliminant les bouchons qui obstruent les pores de la peau. Il a également une</li> </ul>	<p>Irritation cutanée traduisant l'effet du traitement, sensation de chaleur, picotements.</p> <p>Réactions de photosensibilisation et décoloration des phanères et de certains textiles.</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>

	<p>action anti-inflammatoire.</p> <p>- Peroxyde de benzoyle agit essentiellement en détruisant les germes responsables de l'inflammation du comédon et de la formation de pustules.</p>	
<p><b>Trifarotène</b> en crème à 0,005 %</p> <p>→ Akliel®</p>	<p>Anti acnéique local de la famille des rétinoïdes. Il diminue le nombre de comédons et augmente l'épaisseur de l'épiderme, il a également une action anti-inflammatoire.</p>	<p>Irritation de la peau, démangeaisons, brûlures de type coup de soleil (fréquent).</p> <p>Douleur ou sécheresse cutanée, décoloration de la peau, gonflement, rougeur, allergie cutanée (peu fréquents).</p> <p>Urticaire, vésicules, augmentation de la pigmentation, gonflement des paupières, lèvres gercées (rare).</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>
<p><b>Trétinoïne</b> en crème à 0,025 %, 0,05 % ou 0,1 % ; en solution à 0,05 % ; en gel à 0,01 %, 0,025 % ou 0,1 %</p> <p>→ Effederm®, Ketrel®, Retacnyl®</p>	<p>Anti acnéique dérivé de la vitamine A acide ou acide rétinoïque.</p> <p>Kératolytique accélèrent l'évolution des éléments inflammatoires papulo-pustuleux et prévenant la formation de nouveaux éléments rétentionnels.</p>	<p>Irritation locale et souvent transitoire (sécheresse, érythème et desquamation).</p> <p>Réactions de photosensibilisation.</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>

<p>Trétinoïne 0,025 % / Érythromycine 4 % en gel</p> <p>→ Erylik®</p>	<p>Anti acnéique local qui associe un dérivé de la famille des rétinoïdes (trétinoïne) et un antibiotique de la famille des macrolides.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le rétinoïde diminue l'épaisseur de la couche cornée en facilitant la desquamation superficielle de l'épiderme</li> <li>- L'antibiotique agit en détruisant les germes responsables de l'inflammation des comédons et de la formation de pustules.</li> </ul>	<p>Irritation locale et souvent transitoire (sécheresse, érythème et desquamation).</p> <p>Réactions de photosensibilisation.</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>
<p><b>Érythromycine</b> à 4 % en lotion, en gel ou en solution</p> <p>→ Eryfluid®, Erythrogel®, Erythromycine Bailleul®</p>	<p>Anti acnéique d'action locale de la famille des macrolides, ayant une action antibactérienne sur <i>Propionibacterium acnes</i> et les staphylocoques.</p>	<p>Sécheresse de la peau en début de traitement, réactions allergiques (prurit, érythème).</p> <p>Risque de modification de la flore bactérienne.</p>
<p><b>Clindamycine</b> en gel à 1 %</p> <p>→ Zindacline®</p>	<p>Anti acnéique d'action locale de la famille des lincosamides, ayant une action antibactérienne sur <i>Propionibacterium acnes</i> et les staphylocoques.</p>	<p>Irritation cutanée, réactions allergiques (prurit, érythème).</p> <p>Risque de modification de la flore bactérienne.</p>
<p><b>Clindamycine</b> 0,01 % / <b>Trétinoïne</b> 0,00025 % en gel</p> <p>→ Zanae®</p>	<p>Anti acnéique local qui associe un dérivé de la famille des rétinoïdes (trétinoïne) et un antibiotique de la famille des lincosamides (clindamycine).</p>	<p>Acné, peau grasse, sécheresse cutanée, rougeur, éruption cutanée, peau qui pèle, démangeaisons, photosensibilisation (peu fréquent).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le rétinoïde diminue l'épaisseur de la couche cornée en facilitant la desquamation superficielle de l'épiderme</li> <li>- L'antibiotique agit en détruisant les germes responsables de l'inflammation des comédons et de la formation de pustules.</li> </ul>	<p>Irritation cutanée, sensation de brûlure sur la peau, dépigmentation, maux de tête, irritation des yeux, nausées, hypothyroïdie (rare).</p>
<p><b>Isotrétinoïne</b> en gel à 0,05 %</p> <p>→ Roaccutane gel®</p>	<p>Anti acnéique local de type rétinoïde. Kératolytique accélérant l'évolution des éléments inflammatoires papulo-pustuleux et prévenant la formation de nouveaux éléments rétentionnels.</p>	<p>Irritation locale et souvent transitoire (sécheresse, érythème et desquamation).</p> <p>Réactions de photosensibilisation.</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p>
<p>Acide azélaïque en crème à 20 %</p> <p>→ Finacea®, Skinoren®</p>	<p>Anti acnéique local ayant une action antibactérienne sur <i>Propionibacterium acnes</i> et les staphylocoques, une action kératolytique et une action anti-inflammatoire</p>	<p>Généralement transitoire avec une sensation de brûlures, picotements, démangeaisons.</p> <p>Se laver les mains après application du produit.</p> <p>Bien tolérée et sans photosensibilité.</p>

Les rétinoïdes doivent être utilisés avec prudence, ils sont photosensibilisants et nécessitent donc le port de vêtements, ainsi que l'application d'une protection solaire en cas d'exposition aux UVs. Lorsque les rétinoïdes sont utilisés en application cutanée, chez la femme enceinte ou envisageant de l'être, leur passage dans le sang est négligeable mais ne peut être exclu et ne doivent donc pas être utilisés. L'utilisation

d'une contraception efficace est obligatoire, si possible double (pilule + préservatif) étant donné leur effet tératogène et embryotoxique majeur.

## 2. Les traitements systémiques

### a) Les antibiotiques *per os*

Suite à une efficacité insuffisante par traitement local, le médecin peut être amené à prescrire un prélèvement pour identifier le germe responsable de l'infection et tester sa sensibilité aux antibiotiques. Il peut alors prescrire des antibiotiques *per os* de la famille des cyclines dans le traitement de l'acné inflammatoire (Tableau XIII). La durée du traitement est limitée à trois mois consécutifs. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques à spectre d'action large {VIDAL, 2022}.

Tableau XIII : Anti acnéiques *per os* de la famille des cyclines

Antibiotiques de la famille des cyclines, <i>per os</i>	Effets indésirables
<b>Doxycycline</b> 100 mg/j, en comprimé	Nausées, diarrhée, douleurs de l'estomac, manque d'appétit, inflammation de la bouche, candidose, réaction allergique, photosensibilisation.  Pour éviter les troubles digestifs, les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, au milieu d'un repas et au moins 1 heure avant le coucher.
<b>Lymécycline</b> 300 mg/j, en gélule	Nausées, diarrhée, douleurs de l'estomac, inflammation de la bouche, réaction allergique, photosensibilisation, démangeaisons, maux de tête, hypertension intracrânienne, sensation de malaise.  Pris de préférence en dehors des repas.

Les tetracyclines peuvent provoquer des réactions de photosensibilisation (sensibilité anormale de la peau lors d'exposition aux rayons du soleil). L'utilisation d'un écran solaire adapté, ainsi que le port de vêtements sont indispensables en cas d'exposition au soleil pendant le traitement. De plus, ces médicaments ne doivent pas être associés aux rétinoïdes par voie orale (voir ci-dessous) car il y a un risque d'hypertension intracrânienne.

En cas de contre-indication à l'utilisation des tetracyclines, un autre antibiotique de la famille des macrolides, l'érythromycine, peut également être utilisé dans le traitement de l'acné inflammatoire (Tableau XIV) {VIDAL, 2022}.

Tableau XIV : Anti acnéique per os de la famille des macrolides

Antibiotique de la famille des macrolides, per os	Effets indésirables
<p><b>Érythromycine</b> 250 mg, 2 gélules/jour ou 500 mg, 2 comprimés/jour</p>	<p>Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs d'estomac.</p> <p>Réaction allergique cutanée, troubles du rythme cardiaque, augmentation des transaminases, hépatite (rare).</p> <p>Bourdonnement d'oreilles, baisse de l'audition (essentiellement à forte dose, très rare).</p>

Il est systématiquement recommandé d'associer un traitement local à une antibiothérapie générale :

- soit le peroxyde de benzoyle, afin d'augmenter l'efficacité sur les lésions inflammatoires et de limiter l'apparition de résistances bactériennes ;
- soit un rétinoïde local, afin d'améliorer l'efficacité sur les lésions rétentionnelles, mais également sur les lésions inflammatoires pour l'adapalène ;
- soit l'association des deux.

À l'inverse, l'association d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie générale n'est pas recommandée.

#### b) Les rétinoïdes oraux

Les rétinoïdes oraux sont réservés aux traitements des formes d'acné sévères, après échec des traitements usuels comportant un traitement antibiotique par voie orale et un traitement local pendant au moins trois mois bien conduit. La prise en charge repose sur l'administration d'isotrétinoïne, aussi utilisable par voie locale comme vu précédemment. C'est un dérivé de la vitamine A agissant sur l'acné vulgaire par trois mécanismes différents. Grâce à un effet anti séborrhéique intense avec une réduction de 90 % de la production de sébum après 1 mois de prise, un effet anti-inflammatoire et une réduction de l'hyperkératose de l'infundibulum pileaire. L'isotrétinoïne orale

permet un contrôle complet de l'acné. De plus, à l'arrêt du traitement, on observe beaucoup de rémissions prolongées qui sont souvent des guérisons.

La prescription initiale des médicaments contenant de l'isotrétinoïne est réservée aux médecins dermatologues. Une Numération de la Formule Sanguine (NFS), un bilan hépatique, un dosage des triglycérides et du cholestérol doivent être effectués avant le début du traitement, ainsi qu'un test de grossesse (hCG plasmatiques) pour les femmes en âge de procréer. En effet, l'isotrétinoïne ayant un effet tératogène et embryotoxique majeur, les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux moyens contraceptifs pendant le mois précédant le début du traitement, mais également tout au long du traitement et durant au moins 1 mois après l'arrêt du médicament. La prise de ce traitement n'étant pas anodine, le prescripteur doit évaluer le niveau de compréhension de la patiente.

Dans tous les cas, la durée de l'ordonnance est limitée à un mois de traitement. A la suite de quoi, le patient doit renouveler sa prise de sang.

La patiente reçoit un carnet de suivi ou carnet-patiente (Figure 16) qui doit être présenté à chaque consultation, au médecin ainsi qu'au pharmacien lors de chaque délivrance du médicament.

RENOUVELLEMENT	
Méthode de contraception	
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/> NÉGATIF
Date effective du test de grossesse	____/____/____
Signature et tampon du <b>Dermatologue</b> ou <b>Médecin</b> en charge du renouvellement	
Date du prochain rendez-vous	____/____/____
Date du prochain test de grossesse	____/____/____
Nom du médicament prescrit	
Nom du médicament délivré, date de délivrance et tampon du <b>Pharmacien</b>	MÉDICAMENT DÉLIVRÉ : _____ ____/____/____
Commentaires en cas de non délivrance	

Figure 16 : Quelques pages du carnet de suivi donné aux patientes sous isotrétinoïne et à présenter au cours du parcours de soin d'après le VIDAL, 2015

De plus, la patiente doit signer un "accord de soin et de contraception" avant de débiter la prise en charge par isotrétinoïne.



Les renouvellements peuvent être faits par le médecin généraliste uniquement si la patiente présente un résultat négatif du test de grossesse. Ce test doit être réalisé dans les trois jours précédant le renouvellement mensuel de la prescription. La date et le résultat du test de grossesse doivent être notés chaque mois dans le carnet-patient. La délivrance de l'ordonnance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription. Un test de grossesse est également obligatoire à la cinquième semaine après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

La posologie de l'isotrétinoïne est habituellement de 1 mg/kg, en 1 ou 2 prises au moment des repas et pendant 16 à 20 semaines. Cependant, en cas d'inefficacité, la dose peut être augmentée à 2 mg/kg. Si la posologie habituelle est mal tolérée par le patient du fait d'effets indésirables, elle peut être diminuée à 0,5 mg/kg.

L'utilisation de cette molécule est limitée par les effets indésirables, notamment la sécheresse des conjonctives et des muqueuses génitales, les lèvres gercées, des arthralgies, la dépression, un taux de lipides élevé et le risque de malformations congénitales, si le traitement est pris pendant la grossesse. L'hydratation avec de l'eau, suivie de l'application de vaseline, atténue généralement la sécheresse muqueuse et cutanée. Des arthralgies (principalement des grosses articulations ou du bas du dos) sont fréquentes.

Tous les patients traités par isotrétinoïne sont informés :

- qu'ils ne doivent jamais partager leur traitement avec une autre personne ;
- qu'ils ne doivent pas prendre d'antibiotiques de la famille des cyclines, ni de compléments alimentaires contenant de la vitamine A ou des bêta-carotènes ;
- qu'ils doivent rester vigilants sur d'éventuels signes de dépression, même après la fin du traitement. De rares cas de dépression, parfois graves, de troubles de l'humeur ou du comportement et de très rares cas d'idées suicidaires, avec parfois passage à l'acte, ont été rapportés chez des patients, femmes ou hommes, traités par l'isotrétinoïne par voie orale ;
- qu'ils ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement et le mois qui suit son arrêt ;
- qu'ils doivent éviter de porter des lentilles de contact pendant le traitement (risque de sécheresse oculaire), de pratiquer des épilations à la cire et de s'exposer au soleil ;
- qu'ils doivent prendre soin de leur peau avec l'application d'une lotion hydratante après la toilette, de baume sur les lèvres, etc.

### c) Les hormones

Dans certains cas, des contraceptifs oraux peuvent être prescrits dans le traitement de l'acné inflammatoire et non inflammatoire. Ils associent un estrogène et un progestatif qui freine la sécrétion de sébum. Cependant, compte tenu de leur

composition, ils sont réservés à la femme. Ces médicaments bloquent l'ovulation, ils ne doivent pas être pris en même temps qu'un autre contraceptif hormonal (pilule notamment).

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 sont soumis aux mêmes contre-indications que les pilules contraceptives et présentent 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. 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 {VIDAL, 2022}.

Triafemi<sup>®</sup>, le médicament de référence, est un contraceptif oral qui contient un œstrogène et un progestatif de troisième génération. Il est minidosé (moins de 0,04 mg d'œstrogène) et triphasique (tous les comprimés ne contiennent pas la même quantité d'hormones et sont de trois couleurs différentes). Il est utilisé chez la femme ayant une acné légère à modérée. Son utilisation ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire.

Diane 35<sup>®</sup>, autre médicament de référence, est composé d'éthinylestradiol (un œstrogène) et de cyprotérone, un progestatif anti-androgénique dérivé de la progestérone et un effet anti gonadotrope. Cette « pilule » a une action anti-acnéique par réduction de la production sébacée à partir de 50 mg par jour. Cependant, la cyprotérone présente un risque thrombo-embolique paraissant environ trois fois plus élevé qu'avec le lévonorgestrel (progestatif contenu dans d'autres pilules contraceptives).

#### d) Le gluconate de zinc

Le zinc est un oligo-élément qui est un constituant essentiel de très nombreuses enzymes, joue un rôle dans la synthèse des protéines et des acides nucléiques. Il posséderait une action anti-inflammatoire sur les follicules pileux par un mécanisme mal connu et avec un délai d'action de 6 à 8 semaines. Il peut donc être prescrit dans le traitement des acnés légères à modérées (stade 2 à 3).

Les besoins quotidiens en zinc sont de 12 mg chez l'adulte, 20-25 mg chez la femme enceinte ou allaitante et 3-15 mg chez les enfants selon l'âge. Les apports alimentaires sont principalement retrouvés dans les produits d'origine animale comme la viande, les abats, les poissons, les crustacés, les coquillages ou encore le jaune d'oeuf.

La posologie dans le traitement de l'acné (spécialité Rubozinc® ou Effizinc®) est de 2 gélules par jour ce qui correspond à 30 mg de zinc, en une seule prise, pendant 3 mois ; puis 1 seule gélule par jour selon la prescription du médecin. Il existe également du zinc sous forme d'ampoule (Granions de zinc®). Ces spécialités sont disponibles sans ordonnance.

Les principaux effets indésirables sont des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées et vomissements, une digestion difficile, des troubles du transit (y compris diarrhée et constipation). Plus rarement, le patient peut présenter un urticaire, des démangeaisons, une éruption ou une rougeur cutanée, une réaction allergique ou encore une anomalie de la numération formule sanguine.

Ce médicament doit être pris à distance des repas. De plus, 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 ) {VIDAL, 2022}.

### 3. Synthèse des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'acné vulgaire

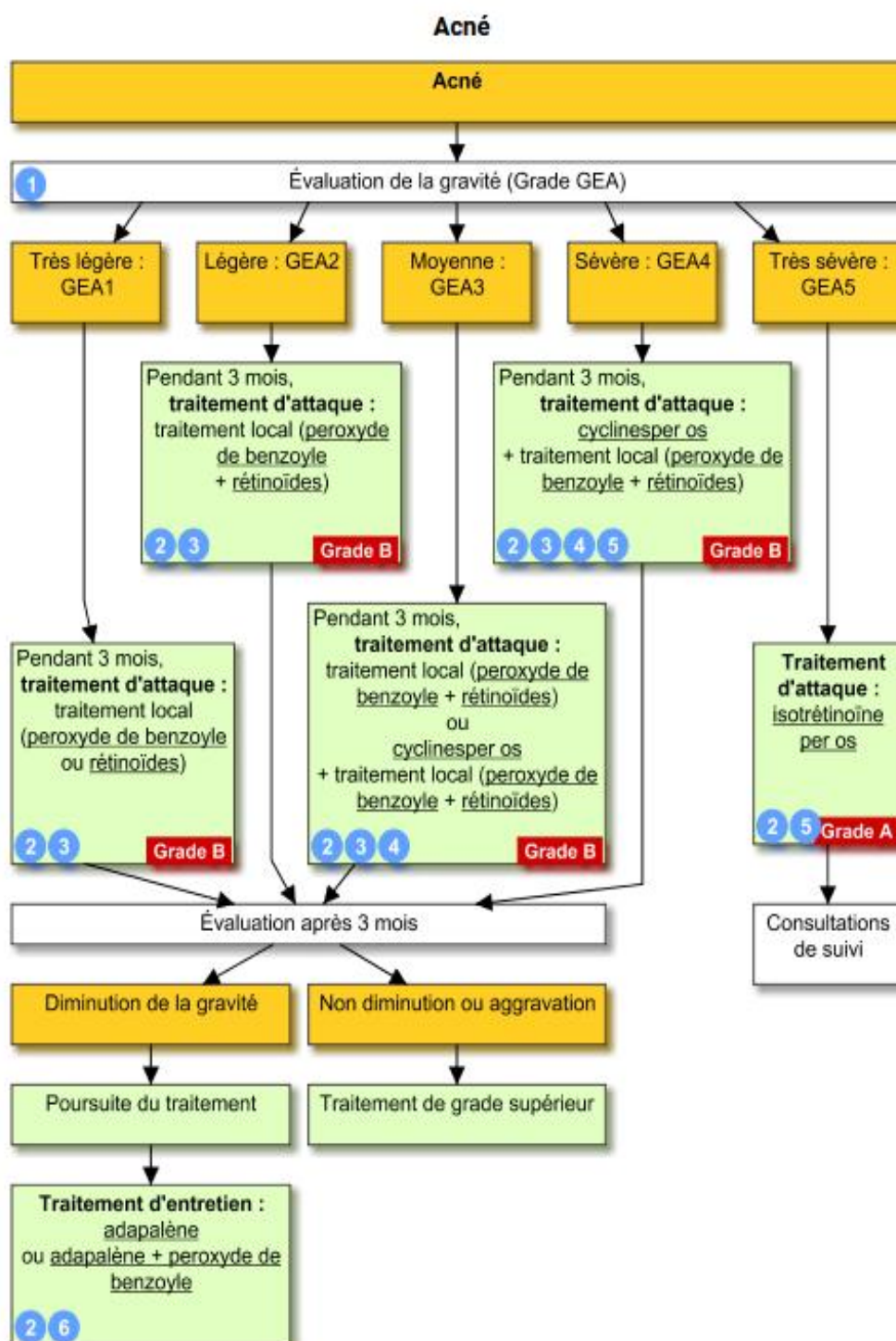


Figure 17 : Synthèse des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'acné vulgaire d'après le VIDAL, 2021

La première étape de la prise en charge de l'acné vulgaire repose sur l'évaluation de la gravité (1). Elle est appréciée selon le grade GEA. Quel que soit la gravité de la maladie, la mise en place de soins d'hygiène quotidiens (2) est primordiale.

Pour les cas allant du grade 1 au grade 4, il y aura l'instauration d'un traitement d'attaque par voie locale pendant 3 mois (3). Il peut comporter des rétinoïdes ou du peroxyde de benzoyle et éventuellement de l'acide azélaïque. L'irritation locale de la peau peut être prévenue ou limitée par l'espacement des applications (1 jour sur 2 ou 3) en début de traitement et l'utilisation quotidienne d'une crème hydratante.

Pour les situations de grade 3 et 4, le patient se verra prescrire une antibiothérapie par voie orale (4). Le traitement d'attaque reposera sur l'utilisation de cyclines ou de lymécycline, en association au traitement local et pendant 3 mois également.

Pour le grade 5, les patients seront traités par isotrétinoïne *per os* (5). En raison du risque tératogène et des troubles neurologiques possibles chez l'enfant exposé *in utero*, mais aussi de ses effets indésirables chez le patient traité, les recommandations associées à la prescription d'isotrétinoïne doivent être impérativement respectées.

Pour les grades allant de 1 à 4, une consultation médicale est nécessaire après 3 mois d'instauration du traitement pour évaluer l'évolution de l'acné. En cas de diminution de la gravité, un traitement d'entretien est nécessaire après le traitement d'attaque. Il s'agit d'adapalène 0,1 % (1 application/jour ou 1 jour sur 2) ou d'association adapalène et peroxyde de benzoyle 2,5 % (1 application/jour). Il doit être maintenu dans la durée. En cas de non diminution ou d'aggravation de l'acné, le patient recevra un traitement de grade supérieur.

#### 4. La thérapie photodynamique

##### a) Le mécanisme de la thérapie photodynamique

L'utilisation de la lumière comme agent thérapeutique est connue depuis l'antiquité dans diverses parties du monde comme l'Égypte ancienne, l'Inde ou même la Chine. Les grecs anciens, eux, utilisaient l'héliothérapie (exposition au rayonnement solaire) pour traiter certaines maladies telles que le psoriasis {Epstein, 1990}, le vitiligo {Grimes, 1997} et même certains cancers cutanés {Edelson, 1988}.

La thérapie photodynamique (PDT) est une forme de thérapie moderne et non invasive, destinée à détruire des tissus pathologiques. Le terme « photodynamique » est employé pour cette méthode car l'action est déclenchée et modulée par la lumière. Dans le domaine médical, cette méthode est utilisée dans le traitement des maladies non oncologiques comme le psoriasis ou le vitiligo, ainsi que des cancers solides de différents types et localisations.

La PDT repose sur l'application topique ou systémique d'un composé photosensible, appelé le photosensibilisateur (PS), qui s'accumule intensément dans les tissus pathologiques sans causer de dommage. Un PS parfait correspondrait, dans l'idéal, à une molécule stable, pure (lors d'une application médicale), non toxique lorsqu'elle n'est pas éclairée, avec une bonne clairance et avec un bon rendement quantique de réactions notamment en  $^1\text{O}_2$ .

L'activation de l'agent photosensibilisant a lieu par un rayonnement lumineux de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du photosensibilisant et dont la pénétration dans les tissus sera suffisante. En effet, plus la longueur d'onde est élevée, plus la pénétration dans la peau est profonde. A titre d'exemple, une longueur d'onde de 630 nm pénètre de 5 à 8 mm dans la peau alors que des longueurs d'ondes allant de 700 à 800 nm peuvent aller jusqu'à environ 2 cm de profondeur. Par ailleurs, la source lumineuse peut émettre une lumière polychromatique ou monochromatique {Kwiatkowski et al., 2018}.

Le diagramme de Jablonski (Figure 18), décrit le mécanisme d'action d'un PS. Après l'absorption d'un photon (A), le PS passe de son état singulet fondamental ( $S_0$ ) à un état singulet excité ( $S_n$ ). Ensuite, le PS peut perdre de l'énergie de trois façons différentes pour retourner à son état fondamental (stable ou  $S_0$ ).

Premièrement, en émettant de la fluorescence (F) ; deuxièmement, en émettant de la chaleur (H) par conversion interne ; troisièmement, il peut être converti en un état triplet excité plus durable ( $T_1$ ) par ce que l'on appelle la conversion intersystème (ISC). À partir de cet état, il peut à nouveau retourner à son état fondamental ( $S_0$ ) soit par émission de phosphorescence (P), soit par deux mécanismes générant des ERO.

Tout d'abord, par le biais d'une réaction de type I, la charge (c'est-à-dire les électrons) est transférée aux substrats organiques environnants, ce qui entraîne la formation de radicaux superoxydes ( $\text{O}_2^-$ ) qui peuvent subir une dismutation en peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), le précurseur des radicaux hydroxyles libres hautement réactifs ( $\text{HO}^-$ ), qui sont formés par des réactions de type Fenton.

Soit par le biais d'une réaction de type II, où l'énergie (mais pas la charge) est transférée directement à l'état fondamental de l'oxygène moléculaire ( $^3\text{O}_2$ ), ce qui conduit à la production de l'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ ), qui n'est rien d'autre que de l'oxygène moléculaire énergisé hautement réactif.

En interaction avec leur environnement, ces ERO vont provoquer des altérations directes aux membranes des cellules cibles aboutissant à leur nécrose ou déclenchant l'apoptose cellulaire par cytotoxicité. L'accepteur d'énergie étant l'oxygène, ce dernier est indispensable à la réaction dite phototoxique. En effet, si la concentration tissulaire en oxygène est inférieure à 2%, la photothérapie dynamique est inefficace.

Après un tel cycle d'absorption et de génération de ERO, le PS se trouve à nouveau dans son état fondamental ( $S_0$ ). Il est donc prêt à absorber de nouveaux photons pour générer davantage de ERO. Ainsi, une molécule de PS peut générer des milliers de molécules de  $^1O_2$ . Le ratio des deux mécanismes photodynamiques est unique pour chaque PS (Cieplik et al., 2018)

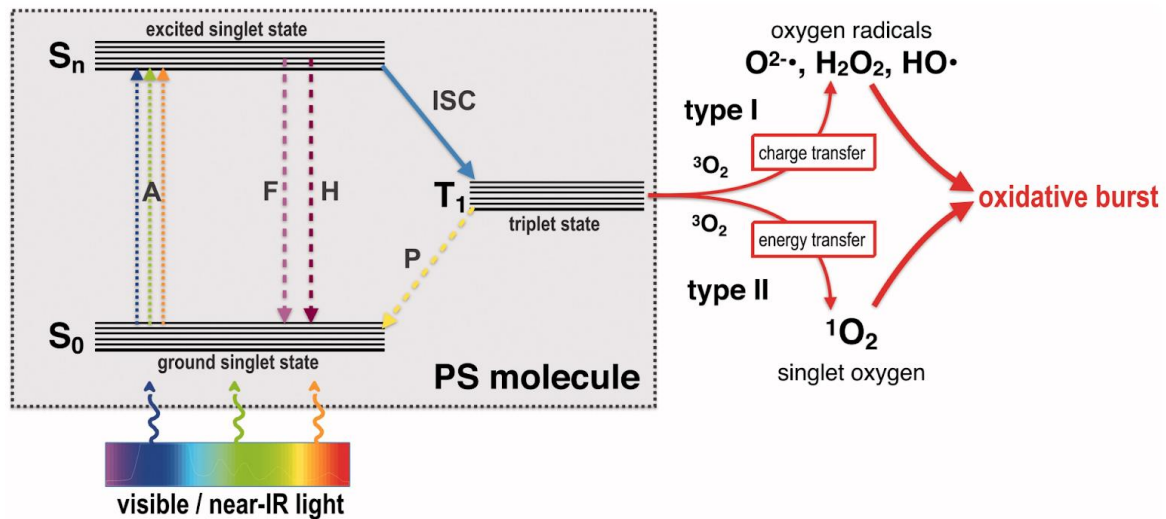


Figure 18 : Diagramme de Jablonski adapté montrant les mécanismes photochimiques et photophysiques de la thérapie photodynamique antimicrobienne (aPDT) d'après Cieplik et al., 2018

( $S_0$  : état singulet fondamental de la molécule de PS ;  
 $S_n$  : état singulet excité de la molécule de PS ;  
 $T_1$  : état triplet excité de la molécule de PS ;  
 A : absorption de la lumière ;  
 F : émission de fluorescence ;

H : production de chaleur (conversion interne) ;  
 ISC : passage intersystème ;  
 P : émission de phosphorescence ;  
 $^3O_2$  : état fondamental de l'oxygène ;  
 $^1O_2$  : oxygène singulet ;  
 $O_2^{\cdot-}$  : anion superoxyde ;  
 $HO\cdot$  : radical hydroxyle ;  
 $H_2O_2$  : peroxyde d'hydrogène

Cette technique est dite « non ciblée » mais « sélective » due à l'usage d'une zone d'éclairage et éventuellement d'une longueur d'onde précise d'activation. Pour le moment, il n'y a pas de résistances connues du fait du mode d'action (ERO/ $^1O_2$ ).

Dans le domaine médical, la PDT est ainsi bien tolérée par les patients en raison de son action sélective. Les protocoles photodynamiques sont indolores et la simplicité de leur application permet une utilisation en ambulatoire. Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie, la matrice extracellulaire environnante est moins affectée, la cicatrisation des tissus est donc améliorée. Actuellement, la PDT est souvent utilisée en deuxième intention. Par ailleurs, en fonction de la taille de la tumeur, la PDT vient en complément d'un acte chirurgical (tel que l'ablation).

Un usage médical de la PDT utilise de forts dosages de PS pur et le patient est soumis à des énergies lumineuses importantes (lasers), de ce fait, des effets indésirables apparaissent. Secondement, de par son utilisation en systémique, le patient devient photosensible, un protocole de mise à l'obscurité avant et après l'acte est donc nécessaire pour le protéger.

Dans le domaine médical de la dermatologie, les effets secondaires de la PDT sont moins nombreux car superficiels, bien que les doses de PS et de lumières utilisées soient encore fortes. Lors de l'irradiation, une sensation de chaleur locale est constante, ainsi qu'une douleur parfois intense chez certains patients.

Les stratégies en vue d'améliorer la tolérance sont nombreuses, allant de l'anesthésie locale à l'hypnose, l'utilisation de nouvelles techniques d'illumination comme la lumière du jour ou encore la modification des schémas thérapeutiques avec, par exemple, une illumination fractionnée.

La PDT induit une réaction phototoxique locale, la zone traitée peut ainsi devenir érythémateuse et suintante, puis croûteuse. La lésion guérit rapidement en une quinzaine de jours après être passée par une phase de nécrose. Les séquelles cicatricielles sont minimales, avec une discrète hypo- ou une hyperpigmentation transitoire. La photoprotection de la zone traitée est recommandée pendant 24 heures après l'illumination, ainsi que l'application quotidienne d'un émollient.

#### b) L'utilisation médicale des photosensibilisateurs

Actuellement, la PDT est de plus en plus utilisée dans de nombreux domaines de la médecine, tels que la dermatologie, l'oncologie, la gynécologie, l'ophtalmologie et l'urologie.

L'éosine a été le premier photosensibilisateur signalé pour traiter le cancer de la peau. Puis, au début des années 1950, l'utilisation de l'hématoporphyrine dérivée (HpD), un PS qui se localise dans les tissus tumoraux, a accéléré la recherche de nouveaux PS à base de porphyrine et leur application dans le traitement du cancer.

Le Porfimère sodique (Photofrin®), purifié à partir d'un mélange d'hématoporphyrine, est le PS le plus largement utilisé dans le monde (USA, Canada, Japon, Allemagne) et le seul actuellement commercialisé en France ayant obtenu une AMM en 1996. L'hématoporphyrine dérivée et le Porfimère sodique sont considérés comme des PS de première génération.

Cependant, bien qu'approuvés pour un large éventail de traitements anticancéreux, ces substances présentent de nombreux inconvénients tels que le manque de spécificité, une phototoxicité cutanée, une hydrophobie et une faible absorption dans



la fenêtre thérapeutique. Ces PS de première génération ne sont excités que dans la région visible, où la pénétration de la lumière dans les tissus est faible et ne peuvent donc être utilisés que pour la prise en charge de tumeurs superficielles {Chilakamarthi et Giribabu, 2017}.

La deuxième génération de PS, d'autres composés macrocycliques tels que les porphyrines, les phtalocyanines, les chlorines, les bactériochlorines, les corroles et les fullerènes ont vu le jour. Avec une absorption proche de l'InfraRouge (IR) et un rendement quantique élevé de l'oxygène singulet, cette nouvelle génération de PS permet de résoudre les problèmes susmentionnés.

L'ALA ou acide delta-aminolévulinique a été considéré comme un bon agent de PDT en raison de l'accumulation endogène de protoporphyrine IX après administration systémique ou orale. Il s'agit d'un PS utilisé en dermatologie non oncologique, notamment pour le traitement de l'acné en cabinet {Chilakamarthi et Giribabu, 2017}.

Les effets secondaires causés par les PS de deuxième génération en raison de leur localisation non spécifique ont conduit à la conception de PS ciblés de troisième génération. La stratégie de conception comprend la conjugaison des PS avec des biomolécules porteuses ou des agents de ciblage. En outre, des promédicaments qui ne sont activés que sur le site de la tumeur, sont utilisés pour améliorer la spécificité et l'efficacité. L'objectif principal de la conception de ces PS de troisième génération est de réduire les effets hors cible et d'améliorer la pharmacocinétique.

Parmi les nombreuses molécules naturelles et de synthèses possédant un effet photodynamique, les macrocycles tétrapyrroliques et notamment les porphyrines représentent les PS les plus étudiés et utilisés (chapitre IV.C).

### c) La thérapie photodynamique antibactérienne

La consommation importante d'antibiotiques a engendré une multirésistance aux médicaments chez les bactéries, ce qui constitue une menace majeure pour les êtres humains {UNDRR, 2023}. Alors que la PDT anticancéreuse est une réalité clinique depuis au moins 25 ans, les applications antimicrobiennes du processus photodynamique (aPDT) n'ont été redécouvertes qu'en réponse à l'émergence des premières infections résistantes aux antibiotiques et aux antiseptiques couramment utilisés dans le secteur de la santé au début des années 1990 {Wainwright et al., 2017}.

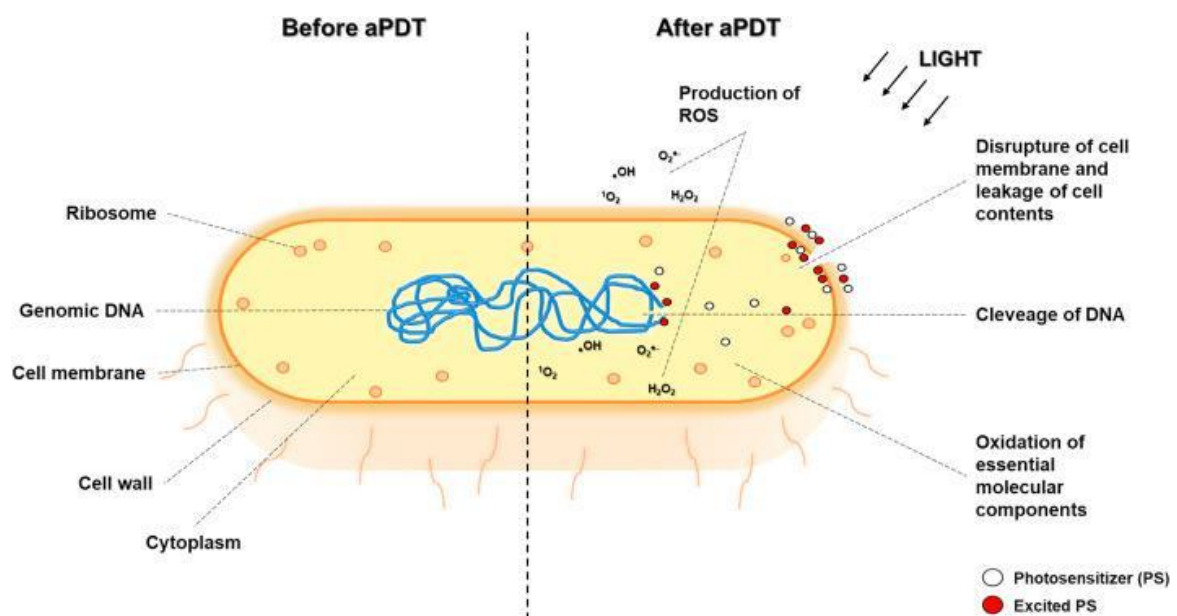
La thérapie photodynamique antibactérienne (aPDT) est une technique en plein essor qui permet d'inhiber les infections bactériennes avec un minimum d'effets secondaires. En effet, l'un des avantages notables de l'aPDT est son action non ciblée, se

concentrant sur de multiples cibles moléculaires qui des bactéries à éliminer, telles que les protéines, les lipides et les acides nucléiques (Almeida et al., 2015).

Habituellement, les dommages oxydatifs sur deux composants cellulaires cruciaux, à savoir les membranes cytoplasmiques et l'ADN, sont considérés comme responsables de la destruction des bactéries par l'aPDT {Hamblin et Hasan, 2004}.

Ces cibles oxydantes de l'aPDT dépendent principalement de la localisation respective de la cellule bactérienne et du PS ainsi que de la longueur de diffusion des ERO émergents. Par exemple, en raison de sa courte durée de vie de 3-4  $\mu\text{s}$ , la longueur de diffusion de  $^1\text{O}_2$  ne dépasse pas 0,3  $\mu\text{m}$  et dépend du milieu environnant {Baier et al., 2005 ; Maisch et al., 2007}. Par conséquent, les dommages oxydatifs ont généralement lieu à proximité immédiate de la molécule de PS, ce qui offre trois options en général {Alves et al., 2014} (Figure 19) :

- Le PS reste simplement à proximité d'une cellule bactérienne sans se lier efficacement, ce qui peut limiter les dommages oxydatifs aux structures externes telles que la paroi cellulaire ou la membrane cytoplasmique ;
- le PS se lie activement à la cellule bactérienne par une attraction électrostatique, une liaison hydrogène ou une interaction de van-der-Waals, ce qui peut entraîner des dommages similaires limités aux structures externes ;
- le PS pénètre dans une cellule bactérienne par liaison et diffusion ultérieure ou transport actif dans le cytoplasme, entraînant des dommages aux composants intracellulaires, tels que les protéines cytoplasmiques ou l'ADN. Néanmoins, pour endommager l'ADN, un PS doit atteindre des concentrations intracellulaires élevées.



La localisation du PS peut dépendre de sa structure chimique (par exemple, sa taille moléculaire, sa charge, son caractère lipophile), de sa concentration, du solvant ainsi que de la structure de la paroi cellulaire de la bactérie ciblée {Alves et al., 2014}.

En général, le développement de résistances chez les agents pathogènes est plus probable pour les approches qui visent une structure cible spécifique selon le principe dit de la serrure à clé, comme les antibiotiques ou la plupart des antiseptiques {McDonnell et Russell, 1999}. Dans ce cas, il est facile pour les pathogènes de surmonter le défi antimicrobien par des mutations ponctuelles, l'expression de pompes d'efflux ou la régulation à la hausse d'enzymes associées à la défense. Or, l'aPDT est une approche non spécifique qui vise plusieurs cibles moléculaires. Par conséquent, il a été jugé très improbable que les bactéries puissent développer une résistance à l'aPDT {Wainwright et al., 2017}.

d) L'utilisation de la thérapie photodynamique antibactérienne pour le traitement de l'acné dans le domaine de la dermatologie

L'aPDT est autorisée dans le domaine de la dermatologie en France depuis 2006 pour le traitement de lésions cutanées précancéreuses ou cancéreuses, plus précisément les kératoses actiniques non hypertrophiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu, la maladie de Bowen et le carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres ou du cou. Il s'agit d'une excellente alternative à la cryothérapie ou à la chirurgie {Salomon, 2005}.

L'aPDT pourrait être une alternative viable aux thérapeutiques de seconde intention pour le traitement de l'acné récalcitrante de différents types et niveaux de sévérité, en particulier pour ceux qui ne répondent pas aux traitements conventionnels et ont été traités par l'isotrétinoïne, dont on a vu qu'il s'agit d'un traitement efficace mais faisant l'objet d'une réglementation stricte en raison du risque d'effets secondaires importants.

Ainsi, la thérapie photodynamique à l'acide aminolévulinique (ALA-PDT) par voie topique est une méthode de traitement non invasive qui génère des ERO par le PS protoporphyrine IX (PpIX) sous l'excitation d'une lumière rouge (Figure 20). Elle est réalisée en cabinet de dermatologie par des professionnels de santé. L'ALA-PDT est recommandé pour traiter l'acné sévère en raison de sa grande sélectivité, de son effet curatif positif et de son innocuité. Cependant, le mécanisme spécifique de son action n'a pas été entièrement élucidé : l'hypothèse actuelle est présentée dans la figure 20.

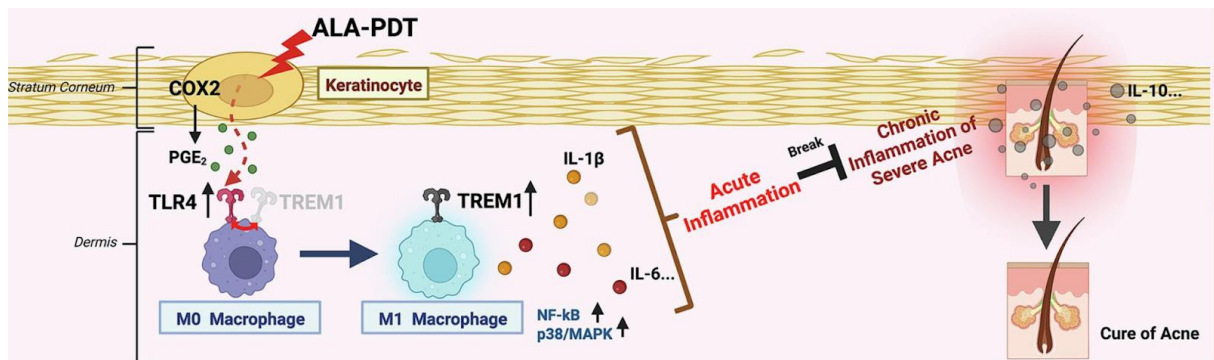


Figure 20 : L'ALA-PDT augmente l'inflammation intense dans le traitement de l'acné vulgaire par la polarisation des macrophages M1 médiée par COX2/TREM1 d'après Liu et al., 2023

Les stratégies de traitement ciblant la polarisation des macrophages pour moduler l'inflammation ont obtenu des effets thérapeutiques satisfaisants dans le cancer, ce qui pourrait expliquer l'efficacité dans l'acné, étant donné que l'inflammation est présente à tous les stades de l'acné. En effet, les macrophages sont un acteur essentiel du système immunitaire inné, allant du macrophage M1 pro-inflammatoire classiquement activé au macrophage M2 immunosuppresseur alternativement activé. Ainsi, la polarisation des macrophages joue un rôle clé dans la régulation de l'inflammation en réponse au microenvironnement immunitaire environnant.

Dans le traitement de l'acné, un second mécanisme est envisagé : le PS est appliqué uniformément par voie topique sur la surface de la peau, il est alors absorbé au niveau de la glande sébacée. Lors de l'illumination de la zone, par un laser ou une lumière pulsée, le PS s'active et permet la production de l'oxygène singulet ainsi que de ERO. Cela entraîne la mort des bactéries proliférant dans les pores de la peau ainsi qu'une desquamation localisée de la peau permettant de libérer les pores obstrués.

## V. Le projet Phasma de l'Ifremer

L'Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la MER (IFREMER) est né le 5 juin 1984, par la fusion du CNEXO (Centre National pour l'EXploitation des Océans) et de l'ISTPM (Institut Scientifique et Technique des Pêches Maritimes). Cet établissement public à caractère industriel et commercial est sous la tutelle du Ministère de la Transition écologique et du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

L'IFREMER est l'institut français de référence entièrement dédié à la connaissance du milieu marin et de ses ressources. Au plan national, européen et international ainsi que par ses recherches scientifiques et technologiques, ses innovations et ses expertises ; il contribue à protéger et restaurer l'océan, à gérer durablement les ressources et milieux marins et à partager des données et informations marines.

L'IFREMER participe à la création des savoirs et compétences sur le milieu marin qui permettent de répondre aux enjeux sociétaux présents et à venir ; tout particulièrement en matière d'exploitation raisonnée des ressources marines et de préservation des écosystèmes {IFREMER, 2017}.

## A. De la recherche en oncologie à la dermocosmétologie

C'est un tout autre projet, dans un tout autre domaine, celui de l'oncologie qui permet d'expliquer l'origine du projet Phasma. En effet, il trouve ses racines dans les résultats du projet « Photomer » financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la région de Pays de la Loire entre 2008 et 2012 et mené en collaboration entre les équipes de l'IFREMER et l'Unité Mixte de Recherche Littoral ENvironnement et Sociétés (LIENSs, UMR 7266) de l'Université de La Rochelle-Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), ainsi que le département laser du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes.

Le projet Photomer avait comme objectif d'explorer la biodiversité des microalgues marines afin d'identifier de nouveaux pigments photosensibilisants, de les caractériser et d'évaluer leur phototoxicité, en vue d'une application en PDT pour le traitement des tumeurs cancéreuses. Comme nous l'avons expliqué précédemment, la PDT repose sur l'injection d'une substance photosensibilisante, qui présente un tropisme naturel vers les tumeurs solides, avant d'y appliquer une irradiation lumineuse de type laser. La production de radicaux libres et d'oxygène singulet permet la destruction des cellules cancéreuses. Cette technique, beaucoup plus spécifique qu'une chimiothérapie classique, ne cible que la tumeur, sans endommager les cellules saines situées à proximité.

La découverte de nouveaux photosensibilisants permettrait d'améliorer les traitements existants, notamment en explorant le potentiel de la chimiodiversité pigmentaire d'organismes photosynthétiques marins comme les microalgues, encore peu étudiées et très diverses. Un criblage bioguidé a donc été effectué par l'IFREMER au sein d'une banque de microalgues sélectionnées pour leur distance génétique les unes des autres ou leur écotype {Cadoret, 2011}.

Les premiers résultats obtenus ont permis de se focaliser sur les diatomées. Les extraits bruts obtenus, après extractions, fractionnements et purifications, ont d'abord été testés *in vitro* afin d'évaluer leur capacité à produire des ERO sous l'influence d'une source laser. Une fois ce premier test permettant de classer les extraits les plus prometteurs, l'activité biologique a alors été évaluée sur des lignées cellulaires tumorales (notamment adénocarcinome de l'épithélium colique HT29), principalement en évaluant des fractions plus purifiées à partir des extraits afin de cibler les molécules actives. Ainsi, 142 extraits issus de 12 classes de microalgues ont été évalués.

Les résultats du projet Photomer étaient et restent prometteurs puisque certaines fractions étudiées ont obtenu une phototoxicité jusqu'à 20 fois supérieure au PS « gold standard » utilisé dans l'étude ou PS de référence, la meta-tetra(hydroxyphenyl) chlorine (mTHPC ou Foscan®). Les fractions obtenant le meilleur ratio de phototoxicité avec la plus faible toxicité rénale étaient principalement issues de la microalgue aquacole *Skeletonema marinoi*. Cependant, à ce stade, il était encore nécessaire d'effectuer des recherches plus poussées, comme l'exige les développements précliniques, en termes de purifications et d'identification des molécules liées aux activités observées, d'essais pré-cliniques sur petit animal, ainsi que les premières étapes de synthèse ou d'hémisynthèse.

Fort des résultats *in vitro* en PDT des cancers et du caractère non ciblé de cette approche, le consortium de recherche a décidé de réévaluer les performances des extraits de la meilleure microalgue pour une application antimicrobienne en aPDT, tout en ciblant un marché à débouchés plus directs et demandeur de naturalité comme la cosmétique et la dermo-cosmétique. A cet effet, en collaboration avec le Laboratoire des Agroressources, Biomolécules et Chimie pour l'Innovation en Santé (LABCIS, UR 22722) de l'Université de Limoges et l'unité mixte de recherche Littoral ENvironnement et Sociétés (LIENSs, UMR 7266) de l'Université de La Rochelle-CNRS, le laboratoire de Physiologie et de Biotechnologie des Algues (PBA) de l'IFREMER a donc conduit un nouveau projet de recherche nommé PHASMA pour « PHotoActivable Substances from Marine Algae » (2019-2021), financé par le programme d'innovation de l'IFREMER.

Le projet a pour objectif d'établir la validation en laboratoire des performances d'un extrait de la microalgue marine *Skeletonema marinoi* en aPDT anti acné, avec un parti pris de naturalité et de réduction des coûts liés à sa production tant financiers qu'écologiques. En ce sens, le choix a été de valoriser un extrait total de l'algue, sans purification supplémentaire, et avec un solvant vert (éthanol). Cet actif, une fois formulé dans une crème ou gel d'usage topique, sera destiné aux marchés de la cosmétique et de la dermo-cosmétique pour un usage grand public.

## B. Un focus sur la microalgue *Skeletonema marinoi*

Les microalgues du genre *Skeletonema* font partie de la famille dite des diatomées (phylum des *Bacillariophyta*), qui ont la particularité d'être entourées d'une enveloppe siliceuse appelée *frustule* dont la forme est cylindrique (catégorie des Diatomées dites centrales, à la différence des Diatomées pennées qui sont fusiformes). Les cellules, d'une taille allant de 5 à 8 µm, restent accrochées entre elles par des prolongements siliceux appelés crampons après les divisions cellulaires (Figure 21 et Figure 22). Elles se présentent donc sous la forme de chaînes de 3 à 15 cellules (Figure 23). Le préfixe skelet- (du grec σκελετ / skelet), signifie squelette, et le suffixe -nema (du grec νήμα / nema, fil), se traduit littéralement par « fil squelettique ».

Les microalgues du genre *Skeletonema* ont pu s'adapter à de nombreux écosystèmes aquatiques à diverses latitudes y compris en eaux saumâtres et en eaux douces. En effet, *Skeletonema* se développe à des températures allant de 2 à 31,5°C {Hitchcock, 1980}. Par ailleurs, elle peut se développer dans des conditions de salinité allant de 0 à 35 unités de salinité (PSU) {Balzano et al., 2011}. Elles sont donc ubiquistes, à l'exception de l'océan Antarctique {Kooistra et al., 2008}, et relativement communes dans l'océan Atlantique. Dans les eaux côtières, elles font partie des espèces dominantes et peuvent être à l'origine d'efflorescences ou *bloom* causant des événements de marée rouge. En 2021, 21 espèces du genre *Skeletonema* étaient "identifiées et taxonomiquement acceptées" {Liu et al., 2021}.

L'espèce *Skeletonema marinoi* a été décrite pour la première fois en 1866 et elle était initialement nommée *Melosira costata*, en 1866 {Greville, 1866}. Elle a ensuite été renommée *Skeletonema costatum* en 1873 {Cleve, 1873}. En 2005, elle a été définie plus étroitement sous le nom de *Skeletonema marinoi* {Zingone et al., 2005}.

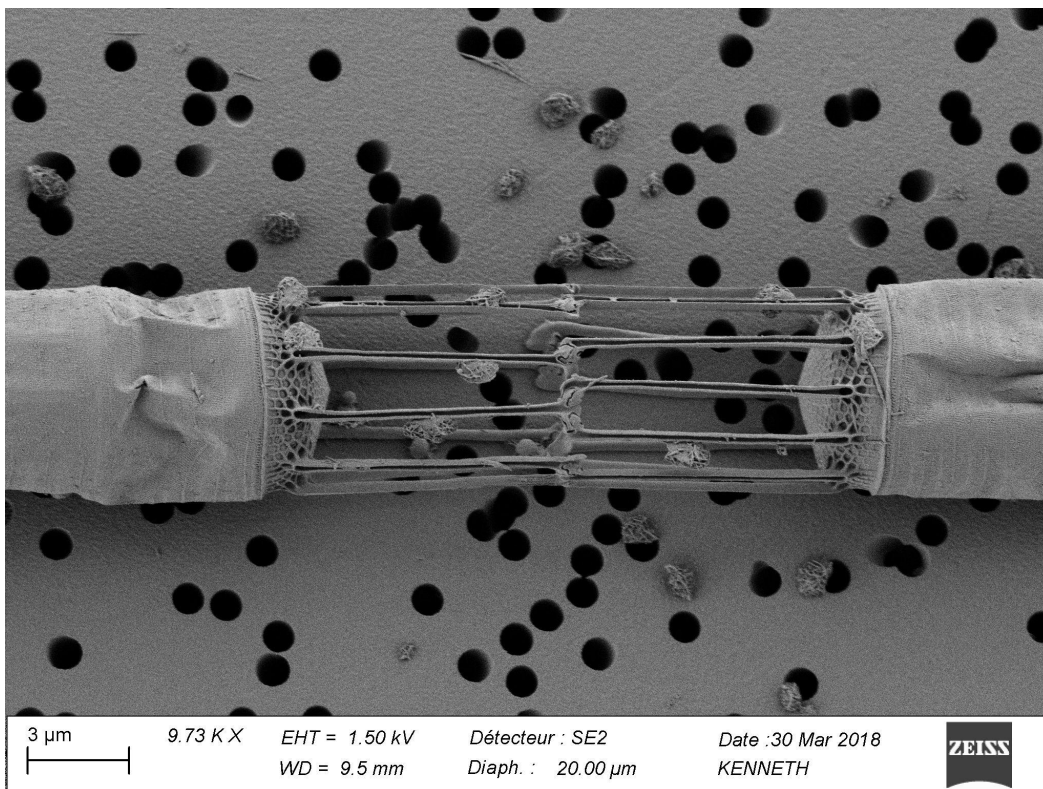


Figure 21 : Observation au microscope électronique à balayage des prolongements siliceux entre deux cellules de *Skeletonema* d'après Mertens, IFREMER., 2018



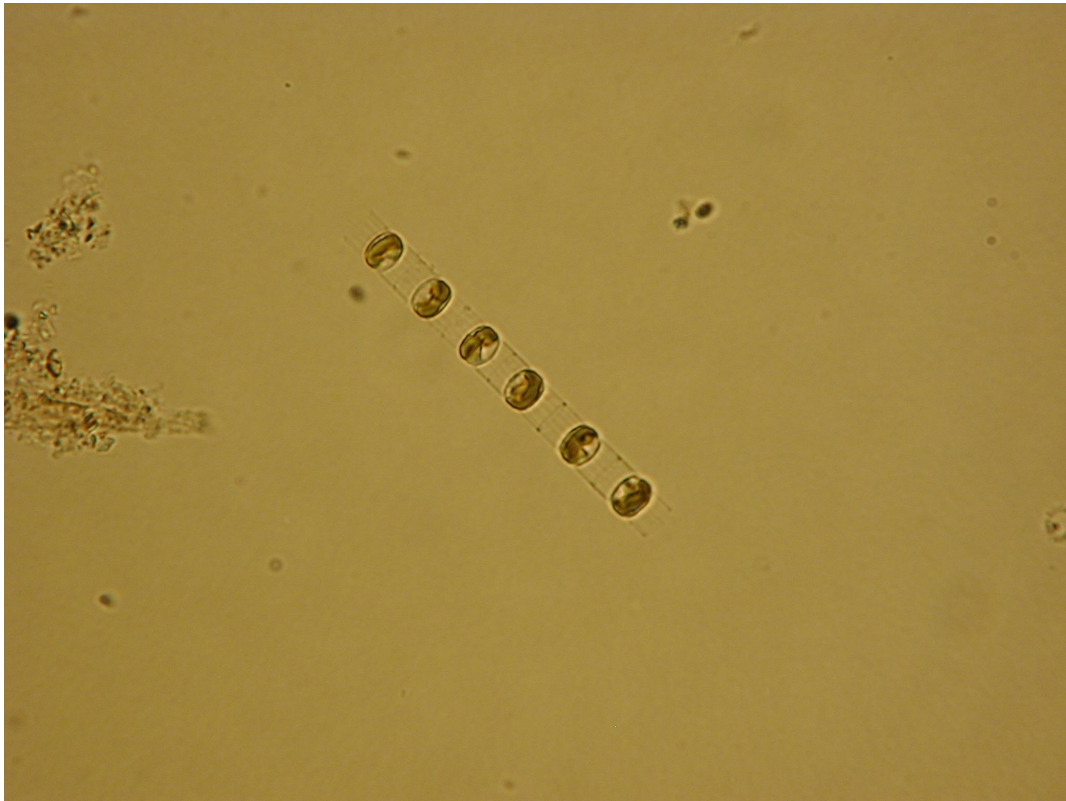
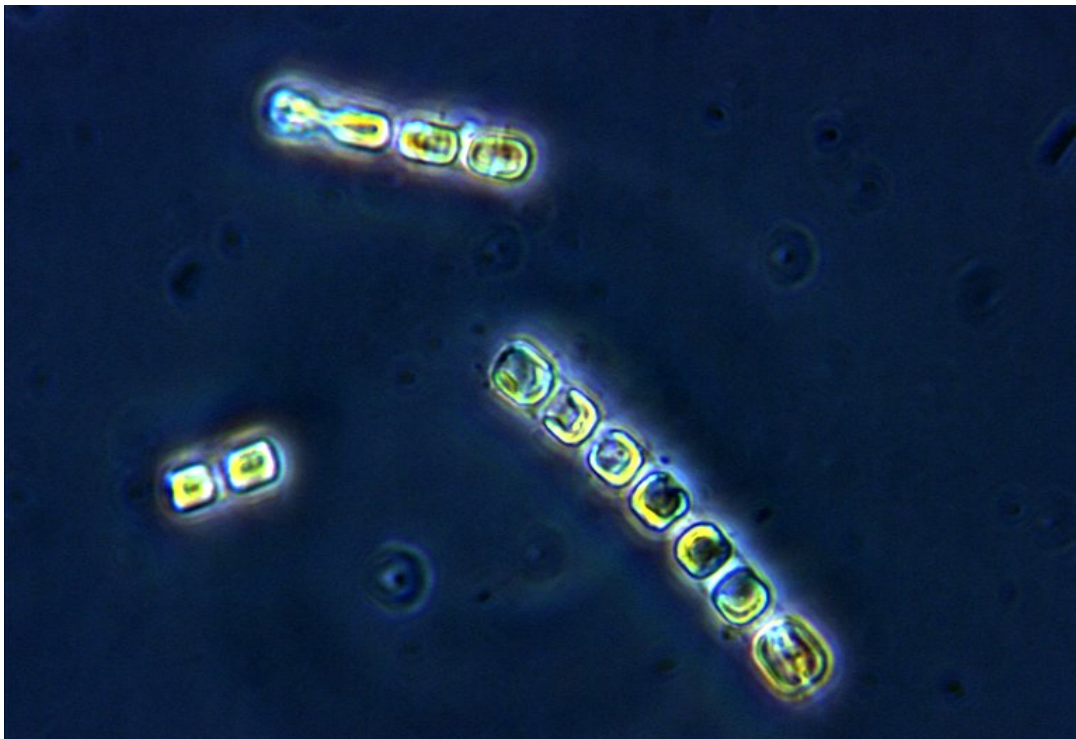


Figure 22 : Observation microscopique des prolongements siliceux entre plusieurs cellules de *Skeletonema costatum* d'après Nézan, IFREMER., 2018





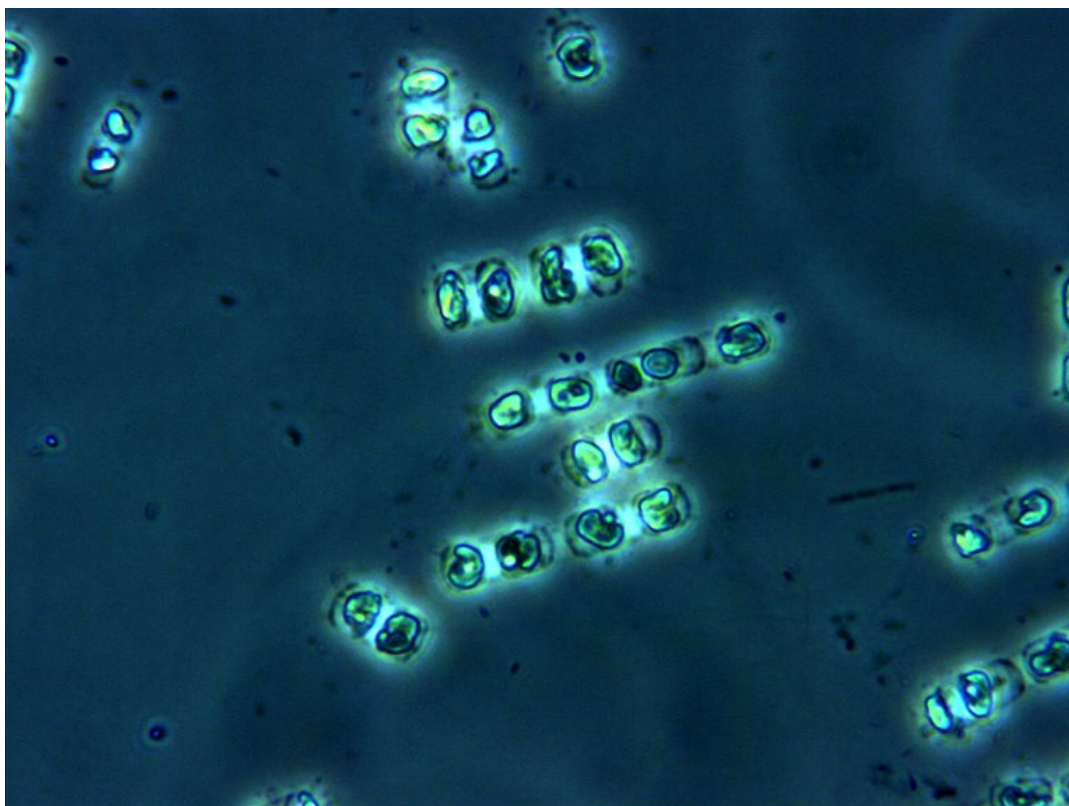


Figure 23 : Observation microscopique de chaînes cellulaires de différentes longueurs de *Skeletonema marinoi* d'après Kaas, IFREMER., 2018

La diatomée *S. marinoi* est utilisée depuis longtemps en aquaculture. Notamment en France où elle est cultivée comme proie pour nourrir les larves d'huîtres dans les nurseries productrices de naissains. Sa composition en acides gras  $\omega$ -3 et particulièrement en EPA (EicosaPentaenoic Acid), ainsi que de son taux de croissance élevé lorsqu'elle est simplement cultivée dans de l'eau de mer enrichie en phosphore, azote, fer et vitamines en font une algue d'intérêt commercial.

### C. Les résultats *in vitro* d'un extrait éthanolique photoactivable de *Skeletonema marinoi*

Un brevet d'invention a été déposé en avril 2020 par les équipes de l'IFREMER et leurs collaborateurs (W02021209441A1). Il s'agit d'une composition dermatologique destinée à être utilisée en PDT notamment pour traiter les troubles de la peau comme l'acné. Il s'agit d'une solution simple, rapide, innovante et écologique qui permet d'obtenir, par macération, un extrait éthanolique brut de la microalgue, dont le rendement massique est de 20% de la biomasse séchée.

Le fractionnement bioguidé de l'extrait a permis d'identifier les molécules impliquées dans l'activité photosensibilisante, tel que le dérivé chlorophyllien Pheophorbide a (PPBa), la chlorophylle C et le pigment caroténoïde fucoxanthine.

Le PPBa est un photosensibilisateur naturel qui peut induire des effets anti-prolifératifs significatifs sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines. Il s'agit d'un tetrapyrrole intermédiaire, un catabolite issu de la dégradation de la chlorophylle a, qui se forme dans les algues et les plantes supérieures (Figure 24). Le PPBa se caractérise par une forte absorption entre 650 et 700 nm, c'est-à-dire dans la gamme de longueurs d'onde pénétrant les tissus (Figure 25).

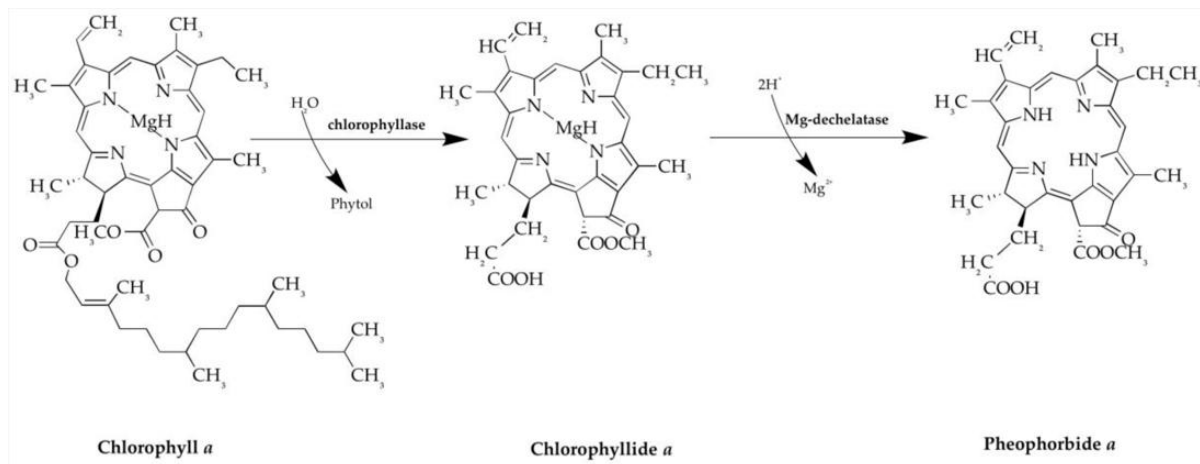


Figure 24 : La dégradation de la chlorophylle en Pheophorbide a d'après Saide et al., 2020

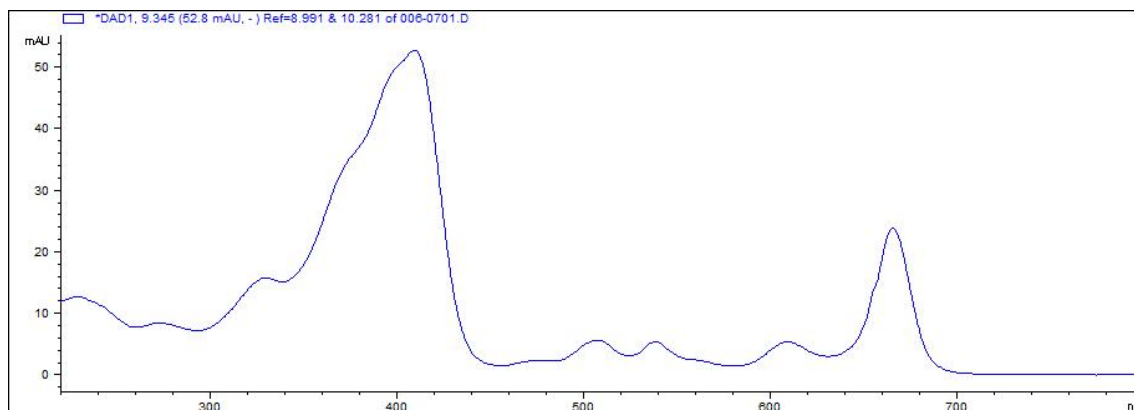


Figure 25 : Spectre d'absorption du PPBa d'après Robert pour l'IFREMER, 2021

Afin de pouvoir être utilisé en aPDT, l'actif contenant les PS devra être appliqué par voie topique à la surface de la peau et en quantité efficace, afin qu'il soit ensuite absorbé au niveau des glandes sébacées. Il pourra être formulé sous la forme d'une pommade, d'une crème, d'une lotion ou encore d'un gel. La zone à traiter par la lumière du jour (application *Daylight*) ou un dispositif d'éclairage de lumière blanche, devra recevoir une dose minimale permettant l'activation du PS ainsi que la production de l'oxygène singulet et de ERO pour un traitement estimé de quelques minutes. En résultera, une activité inhibitrice voire lytique sur les bactéries proliférant dans les pores de la peau ainsi qu'une desquamation localisée de la peau permettant de libérer les pores obstrués. L'actif devra être stable *in vivo* et préserver les cellules saines de la peau. De plus, au vu de toutes les caractéristiques de l'acné vulgaire précédemment

décrites, un actif anti-acné devrait être également anti-inflammatoire, séborégulateur, antioxydant, cicatrisant, composé de probiotique et non comédogène.

Sur cette base de critères idéaux, plusieurs tests ont alors été réalisés par les chercheurs au cours du projet pour caractériser les propriétés de l'extrait étudié.

#### 9. L'action antibactérienne *in vitro* de l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema*

Afin de tester l'activité antibactérienne de l'extrait polaire obtenu, un test de diffusion d'agar a été réalisé sur trois souches bactériennes différentes, intervenant dans l'acné vulgaire : *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. En complément, la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) ont été mesurées par microméthode sur une plaque de 96 puits et pour les 3 bactéries.

Les résultats ont montré qu'en l'absence d'illumination (contrôle), il y a peu ou pas d'inhibition de la croissance bactérienne pour l'extrait polaire de l'algue *Skeletonema marinoi*. Ce résultat permet donc d'apprécier que l'extrait polaire de l'algue *S. marinoi* ne possède pas d'activité antibiotique ou de toxicité vis-à-vis des modèles bactériens à l'obscurité.

Cependant, l'extrait étudié est bien photoactivable puisqu'il génère des zones d'inhibition de croissance lorsqu'il est exposé à la lumière. Les résultats des tests de CMI et CMB ont montré une activité antibactérienne, notamment sur *Cutibacterium acnes* avec une CMI et une MBC de 6 µg/mL, ainsi que sur *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* avec une CMI et une CMB de 62 µg/mL. La sensibilité accrue de *C. acnes* à l'actif par rapport aux staphylocoques est un élément intéressant, notamment si une modulation de l'action de l'actif est recherchée, par exemple, si le but est de préserver *S. epidermidis*.

Les ordres de grandeurs de CMI et de CMB *in vitro* sont compatibles avec les usages en cosmétique, puisqu'ils permettront d'incorporer l'actif entre 0,1 et 1% de la composition d'une formulation définitive.

Concernant les doses d'illumination, il a été mesuré qu'à partir de 10 J/cm<sup>2</sup> l'extrait polaire étudié avait une activité antibactérienne optimale, puisqu'aucun gain des effets inhibiteurs (CMI) ou lytiques (CMB) n'est observé au-delà. Cette dose de lumière est tout à fait compatible avec un usage grand public car elle est facilement délivrée en quelques minutes par la lumière du soleil, y compris en hiver, et également par la plupart des dispositifs de lumineothérapie voire par la lampe torche d'un smartphone, pour des soins à domicile.

#### 10. L'activité d'inhibition de la synthèse de sébum de l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema*

Afin de tester l'activité intervenant sur l'inhibition de la synthèse de sébum de l'extrait polaire de l'algue *Skeletonema marinoi*, un test a été réalisé sur des sébocytes humains (SEBO662AR) à l'obscurité. A titre de témoin positif de l'activité d'inhibition de la synthèse de sébum, certaines cellules SEBO662AR ont été incubées en présence de céruléine, un antifongique / antibiotique qui permet d'inhiber la synthèse de l'acide gras (AG) synthase. Au terme de la période d'incubation, les lipides totaux ont été marqués par fluorescence et l'inhibition de la lipogenèse a été déterminée pour chaque condition.

Ce test a permis de mettre en évidence l'activité anti-lipogénique inhérente (non-photoactivée) de l'extrait sur les sébocytes. Cette activité est dose dépendante, c'est-à-dire que plus la dose appliquée est importante, plus l'effet est marqué. En effet, elle est équivalente à 10  $\mu\text{M}$  de céruléine à une concentration de 5  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 11. L'activité cytotoxique et phototoxique sur les kératinocytes de l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema*

Des tests *in vitro* de survie de cultures de kératinocytes (Kératinocytes Épidermiques Humains Normaux, NHEK) ont été effectués afin de déterminer la cytotoxicité et la phototoxicité de l'extrait. Aucune toxicité à l'obscurité n'est observée à des doses conformes à celles préconisées lors de l'application ( $>10 \mu\text{g/mL}$ ). La dose déterminant 90% de la survie des kératinocytes est abaissée lors de l'activation de l'extrait à la lumière (phototoxicité). Celle-ci se rapproche des doses d'utilisation dans le domaine d'application (1  $\mu\text{g/mL}$ ), suggérant une fenêtre optimale d'incorporation de l'actif dans la formulation du produit final pour un effet antibactérien sans effet cytotoxique *in vivo*.

#### 12. L'activité anti-inflammatoire de l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema*

Afin de tester l'activité anti-inflammatoire de l'extrait polaire de l'algue *Skeletonema marinoi*, un test a été réalisé sur des kératinocytes épidermiques humains ou Normal Human Epidermal Keratinocytes (NHEK). A titre de témoin positif de l'activité anti-inflammatoire, certaines cellules NHEK ont été incubées en présence de bafilomycine, un antibiotique qui permet de réguler l'équilibre inflammatoire. Le niveau d'inflammation des kératinocytes a ensuite été déterminé par ELISA en mesurant les quantités d'interleukines 6 (IL-6) et d'interleukines 8 (IL-8) sécrétées, deux cytokines pro-inflammatoires.

A l'issue de ce test, l'extrait polaire étudié s'est finalement révélé ni pro-inflammatoire, ni anti-inflammatoire sur les interleukines analysées.

Ce projet de recherche a ainsi permis de mettre en évidence sur la base de tests *in vitro* un extrait polaire de *S. marinoi* qui présente les caractéristiques d'un antibactérien actionné par un PS naturel ainsi que d'un inhibiteur important de la lipogenèse ; ceci sans promotion de l'inflammation, ni de toxicité importante pour les cellules saines. A ce stade des recherches et du développement, d'autres caractéristiques, tels qu'une action antioxydante, cicatrisante, ou bien l'ajout de probiotique et une formulation non comédogène reste à explorer.

## D. Les futurs développements industriels du projet Phasma

Cependant, avant de retrouver le projet Phasma sur nos étagères d'officine, il lui reste encore un long chemin à parcourir. On peut expliquer cela grâce à l'échelle des TRL (Technology Readiness Level) qui permet d'évaluer le degré de maturité d'une technologie de son idée jusqu'à son intégration dans un système complet et son industrialisation. Conçue initialement par la NASA, cette échelle de mesure compte 9 niveaux (Figure 26).

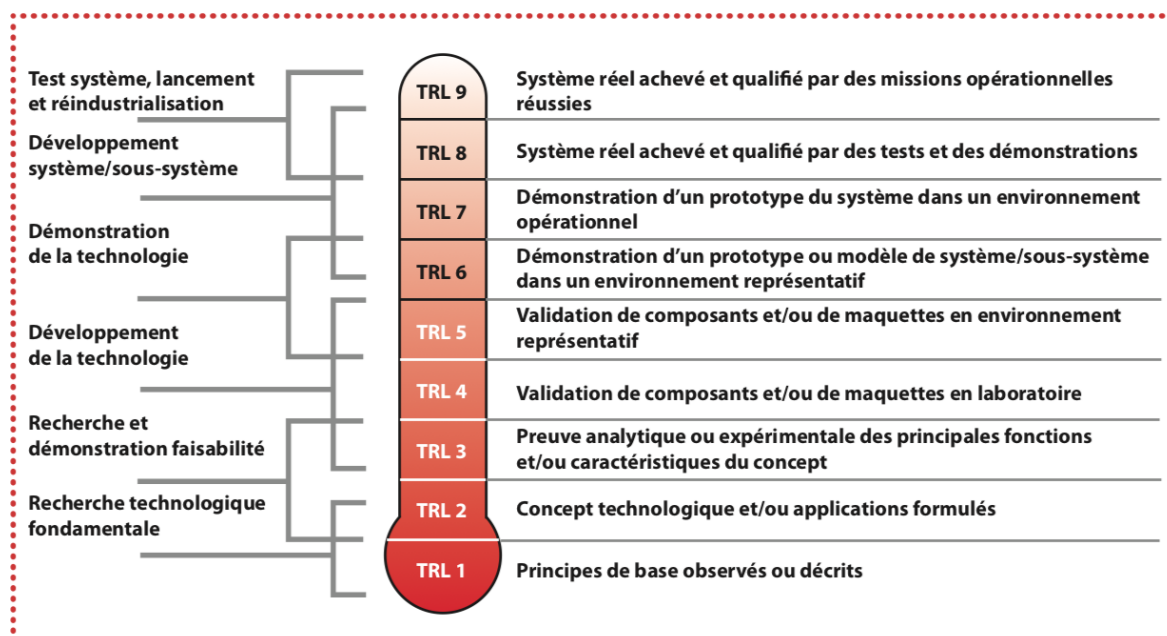


Figure 26 : L'échelle des TRL d'après le site internet du Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique, 2015

En partenariat de transfert avec un industriel, il s'agit de mettre en œuvre :

- 1) La mise en culture et l'obtention d'une biomasse par les producteurs ;
- 2) reproduire les résultats *in vitro* ;

- 3) tester des extractions alternatives avec les autres solvants utilisés dans le domaine de la cosmétologie ;
- 4) approfondir les tests de toxicité/innocuité du produit ;
- 5) étudier la stabilité de l'actif lors de variations de températures, degrés d'humidité, etc ;
- 6) tester d'autres activités potentiels afin de compléter les revendications de l'actif ;
- 7) tester sur modèles plus complexes et réalistes tels que des explants ;
- 8) tester sur volontaires ;

Par ailleurs, ce projet de recherche a mis en avant plusieurs propriétés intéressantes de la microalgue étudiée, qui pourrait orienter les recherches futures vers d'autres applications potentielles où une activité bactéricide ou bactériostatique est recherchée. Par exemple, un emploi dans le domaine de l'agroalimentaire pour décontaminer une surface alimentaire (viandes, poissons...), une surface métallique (plan de travail,...) ou un sol, un mur, etc. Ou encore une application d'un extrait de microalgue dans le but de réaliser une photo-coagulation ou une photo-modulation. On peut également élargir la réalisation de tests réalisés afin de trouver de nouvelles cibles, comme une activité antifongique, par exemple.

Il reste également des points à approfondir avant la commercialisation du produit final. Par exemple :

- Établir le type d'acné auquel cette innovation peut répondre ;
- Définir les différents sites d'applications (le contour des yeux, la poitrine, le dos, le visage, ...) ;
- Autoriser ou non son utilisation chez une patiente atteinte d'acné vulgaire et en âge de procréer, enceinte ou même allaitante ;
- Définir un âge minimal permettant son utilisation ;
- Analyser les potentielles contre-indications en fonction de la situation du patient, de la prise d'autres traitements (chimiothérapie, immunodépression, ...) ;
- Établir les risques liés à une exposition à la lumière du jour pendant une longue période après l'application de la crème photo-activable, ou en fonction des différents indices UVs (bord de mer, montagne, ...) ;
- La mise à disposition d'un éventuel dispositif d'illumination pour le grand public ou par des dispositifs existants.

## VI. Conclusion

Au court de ce travail, nous avons pu voir que les microalgues représentent une réserve de biodiversité aisément accessible et exploitable dans de nombreux domaines. La dermocosmétique s'en est emparée avec la présence sur le marché français, européen et mondial – mais souvent dicté par les impératifs réglementaires

de la Chine – de produits à visée protectrice ou réparatrice de l'état de la peau. En ce sens, des spécialités de cosmétologie à base de microalgues peuvent être utilisées en tant qu'adjuvant dans le traitement de l'acné.

Toutefois, des recherches sont actuellement menées afin de valoriser la ressource microalgale pour des activités plus thérapeutiques qui pourraient être *in fine* proposées comme alternative aux médicaments actuellement préconisés. C'est le cas de l'extrait de *Skeletonema marinoi*, qui a fait l'objet d'un développement poussé par l'IFREMER.

Cette découverte est une belle avancée tant pour le domaine de la santé que pour celui de la recherche et l'innovation issues des sciences de l'Océan. Elle participe à l'amorce d'une progression pas à pas pour tendre vers un idéal global car de plus en plus de patients s'intéressent à leur santé et souhaitent adapter, lorsque cela est possible, leur prise en charge vers davantage de naturel. L'idée première avec la mise en avant du projet Phasma de l'Ifremer n'est pas d'éloigner tous les patients des thérapies conventionnelles mais bien de diversifier les moyens de traitements afin de satisfaire au mieux chaque patient au cas par cas. L'objectif, *in fine*, est de trouver des solutions adaptées aux degrés de sévérité de l'acné vulgaire, sans mettre la santé du patient en jeu.

Ce travail a vu le jour grâce à la publication du brevet en 2021 sur la microalgue *Skeletonema* mais surtout grâce au soutien et à la confiance accordée par l'IFREMER. Cette thèse m'a permis de découvrir un domaine qui m'était complètement inconnu, celui de l'étude du milieu marin et de ses ressources. La rédaction de ce projet m'a incité à aborder plusieurs grands thèmes qui me tenaient à cœur. Tout d'abord, l'océan, une ressource incroyable et immense qui ne demande qu'à être davantage étudiée. Mais également celui de l'écologie, un sujet plus que capitale dans la situation actuelle du monde. Et pour finir, la maladie de l'acné vulgaire, une pathologie très répandue et à laquelle on est régulièrement confrontée au comptoir de l'officine, avec des conséquences importantes pour les patients qui en sont atteints. J'espère avoir l'occasion de voir sur nos étagères de pharmacie, dans un futur plus ou moins proche, un produit commercialisé à base de *Skeletonema* et ayant pour but de prendre en charge l'acné vulgaire.

## Bibliographie

### Références bibliographiques

1. AFSSAPS. Traitement de l'acné par voie locale et générale. 2007;
2. Alves CRR, Tessaro VH, Teixeira LAC, Murakava K, Roschel H, Gualano B, et al. Influence of acute high-intensity aerobic interval exercise bout on selective attention and short-term memory tasks. *Percept Mot Skills*. févr 2014;118(1):63-72.
3. Araújo R, Vázquez Calderón F, Sánchez López J, Azevedo IC, Bruhn A, Fluch S, et al. Current Status of the Algae Production Industry in Europe: An Emerging Sector of the Blue Bioeconomy. *Front Mar Sci*. 27 janv 2021;7:626389.
4. Armbrust EV. The life of diatoms in the world's oceans. *Nature*. mai 2009;459(7244):185-92.
5. Axelsson M, Gentili F. A single-step method for rapid extraction of total lipids from green microalgae. *PLoS One*. 2014;9(2):e89643.
6. Baier M, Kandlbinder A, Gollmack D, Dietz KJ. Oxidative stress and ozone: perception, signalling and response. *Plant, Cell & Environment*. 2005;28(8):1012-20.
7. Balzano S, Sarno D, Kooistra WHCF. Effects of salinity on the growth rate and morphology of ten *Skeletonema* strains. *Journal of Plankton Research*. 1 juin 2011;33(6):937-45.
8. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 1 août 2022;133:155217.
9. Cavalier-Smith T. Principles of protein and lipid targeting in secondary symbiogenesis: euglenoid, dinoflagellate, and sporozoan plastid origins and the eukaryote family tree. *J Eukaryot Microbiol*. 1999;46(4):347-66.
10. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem Rec*. août 2017;17(8):775-802.
11. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. *Crit Rev Microbiol*. sept 2018;44(5):571-89.
12. Cleve Per Teodor. Examination of diatoms found on the surface of the sea of Java. Vol. 1. Norstedt; 1873.
13. Coulombier Noémie Dominique Brigitte. Noémie Dominique Brigitte Coulombier.



Evaluation des microalgues sélectionnées en Nouvelle-Calédonie comme source potentielle d'anti-oxydants naturels : identification des molécules anti-radicalaires et stimulation de leur biosynthèse par orientation métabolique. Chimie thérapeutique. Université de la Nouvelle-Calédonie, 2020. Français. NNT : 2020NCAL0002.

14. Do Prado-Silva L, Brancini GTP, Braga GÚL, Liao X, Ding T, Sant'Ana AS. Antimicrobial photodynamic treatment (aPDT) as an innovative technology to control spoilage and pathogenic microorganisms in agri-food products: An updated review. *Food Control*. 1 févr 2022;132:108527.
15. Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. *Ann Dermatol Venereol*. nov 2010;137 Suppl 2:S49-51.
16. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 févr 2015;2015(469):51-8.
17. Dussably J, Mshvildadze V, Pichette A, Ripoll L. Microalgae and Diatom - Potential Pharmaceutical and Cosmetic Resources - Review. *Journal of biomedical research & Environmental Sciences*; 2022.
18. Edelson RL. Light-activated drugs. *Sci Am*. août 1988;259(2):68-75.
19. Epstein JH. Phototherapy and photochemotherapy. *N Engl J Med*. 19 avr 1990;322(16):1149-51.
20. Falkowski PG, Katz ME, Knoll AH, Quigg A, Raven JA, Schofield O, et al. The evolution of modern eukaryotic phytoplankton. *Science*. 16 juill 2004;305(5682):354-60.
21. Ferreira M, Matos A, Couras A, Marto J, Ribeiro H. Overview of Cosmetic Regulatory Frameworks around the World. *Cosmetics*. août 2022;9(4):72.
22. Fulton J. E. « Comedogenicity and irritancy of commonly used ingredients in skin care products. » *J. Soc. Cosmet. Chem* 40.6 (1989): 321-333.
23. Greville RK. Descriptions of New and Rare Diatoms. Series XVIII. *Transactions of The Microscopical Society & Journal*. 1866;14(1):1-9.
24. Grimes PE. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clinics in Dermatology*. 1 nov 1997;15(6):921-6.
25. Guiry MD. How many species of algae are there ? *J Phycol*. oct 2012;48(5):1057-63.
26. Hamblin M, Hasan T. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci* 3: 436-450. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*. 1 juin 2004;3:436-50.

27. Hitchcock GL. Influence of temperature on the growth rate of *Skeletonema costatum* in response to variations in daily light intensity. *Mar Biol.* 1 oct 1980;57(4):261-9.
28. Hopes Amanda, Mock Thomas. « Evolution of microalgae and their adaptations in different marine ecosystems. » *eLS* (2015): 1-9.
29. Innov'Alliance. La naturalité économique - Livre Blanc.
30. Kaas R. Observation microscopique de chaînes cellulaires de différentes longueurs de *Skeletonema marinoi*. 2018.
31. Kooistra WHCF, Sarno D, Balzano S, Gu H, Andersen RA, Zingone A. Global Diversity and Biogeography of *Skeletonema* Species (Bacillariophyta). *Protist.* 23 avr 2008;159(2):177-93.
32. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1 oct 2018;106:1098-107.
33. Liu P, Liu X, Zhang L, Yan G, Zhang H, Xu D, et al. ALA-PDT augments intense inflammation in the treatment of acne vulgaris by COX2/TREM1 mediated M1 macrophage polarization. *Biochemical Pharmacology.* 1 févr 2023;208:115403.
34. Liu S, Wang Y, Xu Q, Zhang M, Chen N. Comparative analysis of full-length mitochondrial genomes of five *Skeletonema* species reveals conserved genome organization and recent speciation. *BMC Genomics.* 15 oct 2021;22(1):746.
35. Maisch T, Baier J, Franz B, Maier M, Landthaler M, Szeimies RM, et al. The role of singlet oxygen and oxygen concentration in photodynamic inactivation of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 avr 2007;104(17):7223-8.
36. Martinez-Ruiz M. Les composés bioactifs des microalgues aux produits d'application topique - un bilan. 2022.
37. Martínez-Ruiz M, Martínez-González CA, Kim DH, Santiesteban-Romero B, Reyes-Pardo H, Villaseñor-Zepeda KR, et al. Microalgae Bioactive Compounds to Topical Applications Products—A Review. *Molecules.* janv 2022;27(11):3512.
38. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* janv 1999;12(1):147-79.
39. Mertens K. Observation au microscope électronique à balayage des prolongements siliceux entre deux cellules de *Skeletonema*. 2018.
40. Nézan E. Observation microscopique des prolongements siliceux entre plusieurs cellules de *Skeletonema costatum*. 2018.
41. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris).* 1 févr

2006;22(2):131-7.

42. Robert É. Spectre d'absorption du PPBa, l'unité d'absorbance du PPBa en fonction des nanomètres (nm) d'absorption. 2021.
43. Robinson M, Visscher M, Laruffa A, Wickett R. Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). I. Effects of lipid extraction and soaking. *J Cosmet Sci.* 2010;61(1):13-22.
44. Ruggiero MA, Gordon DP, Orrell TM, Bailly N, Bourgoïn T, Brusca RC, et al. A higher level classification of all living organisms. *PLoS One.* 2015;10(4):e0119248.
45. Rumin J, Gonçalves de Oliveira Junior R, Bérard JB, Picot L. Improving Microalgae Research and Marketing in the European Atlantic Area: Analysis of Major Gaps and Barriers Limiting Sector Development. *Marine Drugs.* 30 mai 2021;19(6):319.
46. Rumin J, Nicolau E, Gonçalves de Oliveira Junior R, Fuentes-Grünwald C, Flynn KJ, Picot L. A Bibliometric Analysis of Microalgae Research in the World, Europe, and the European Atlantic Area. *Mar Drugs.* 26 janv 2020;18(2):79.
47. Saide A, Lauritano C, Ianora A. Pheophorbide a: State of the Art. *Marine Drugs.* mai 2020;18(5):257.
48. Salomon D. La photothérapie dynamique en dermatologie, un nouvel outil thérapeutique. *Rev Med Suisse.* 20 avr 2005;016:1094-8.
49. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* juin 2007;6(2):75-82.
50. VIDAL. Carnet de suivi - Votre traitement par isotrétinoïne orale. 2015.
51. Wahby PI. Cours de Biotechnologie des microalgues. 2017 2016;115.
52. Wahby PI. Cours de Biotechnologie des microalgues. 2017 2016;
53. Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Tegos GP, et al. Photoantimicrobials-are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis.* févr 2017;17(2):e49-55.
54. Zingone A, Percopo I, Sims PA, Sarno D. Diversity in the Genus *Skeletonema* (bacillariophyceae). I. a Reexamination of the Type Material of *S. Costatum* with the Description of *S. Grevillei* Sp. Nov.1. *Journal of Phycology.* 2005;41(1):140-50.
55. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):360-6.
56. Brevet W02021209441A1 - Use of a polar extract of *Skeletonema* in photodynamic therapy. 2021.

## Références bibliographiques et iconographiques électroniques

1. AboutKidsHealth, SickKids. AboutKidsHealth - Acné (acné vulgaire) [Internet]. 2015 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=770&language=french>
2. Bliss D. Skin and its layers [Internet]. 2010 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anatomy\\_The\\_Skin\\_-\\_NCI\\_Visuals\\_Online.jpg?uselang=fr#/media/File:Anatomy\\_The\\_Skin\\_-\\_NCI\\_Visuals\\_Online.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anatomy_The_Skin_-_NCI_Visuals_Online.jpg?uselang=fr#/media/File:Anatomy_The_Skin_-_NCI_Visuals_Online.jpg)
3. Cadoret JP. Poster - ANR, Grand colloque Biologie & santé 2011 - 5, 6 et 7 juillet à Lyon. [Internet]. Disponible sur: [https://anr.fr/Colloques/BioSante2011/posters/51\\_RECUEIL-POSTERS-BIOSANTE-2011.pdf](https://anr.fr/Colloques/BioSante2011/posters/51_RECUEIL-POSTERS-BIOSANTE-2011.pdf)
4. Cadoret JP, Legrand J. Biomasse aquatique, micro-algues. In: Jeandel C, Mosseri R, éditeurs. L'énergie à découvert [Internet]. Paris: CNRS Éditions; 2017 [cité 11 sept 2023]. p. 148-9. (À découvert). Disponible sur: <http://books.openedition.org/editionscnrs/11019>
5. Clean Beauty. Applications sur Google Play [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=fr.officinea.cleanbeauty&hl=fr>
6. DGCCRF. L'étiquetage de vos produits cosmétiques [Internet]. 2020 [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/letiquetage-de-vos-produits-cosmetiques>
7. Dreno B. Evaluer la sévérité de l'acné rapidement et simplement. 2010; Disponible sur: [https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operations/galderma/Echelle\\_GEA.pdf](https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operations/galderma/Echelle_GEA.pdf)
8. HAS. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 13 févr 2022]. Acné: quand et comment la traiter? Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter)
9. Herrmann M, Zanella L, Pertile P, Schmaus G. ResearchGate. 2012 [cité 19 sept 2023]. Figure 1. Commercial microalgae biomass cultivation in flat panel photobioreactors (courtesy of Archimede Ricerche Srl, Italy). Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Commercial-microalgae-biomass-cultivation-in-flat-panel-photobioreactors-courtesy-of\\_fig1\\_264116497](https://www.researchgate.net/figure/Commercial-microalgae-biomass-cultivation-in-flat-panel-photobioreactors-courtesy-of_fig1_264116497)
10. IFREMER. Plaquette de l'institut IFREMER [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.ifremer.fr/sites/default/files/2022-10/plaquette-institut-ifremer\\_250918\\_brest.pdf](https://www.ifremer.fr/sites/default/files/2022-10/plaquette-institut-ifremer_250918_brest.pdf)
11. INCI Beauty. Analysez la composition de vos cosmétiques [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/>
12. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n ° 655/2013 de la Commission

- du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L juill 10, 2013. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/655/oj/fra>
13. Keri JE. Acné vulgaire - Troubles dermatologiques - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2022 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/acn%C3%A9-et-pathologies-apparent%C3%A9es/acn%C3%A9-vulgaire>
  14. Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. Accueil | entreprises.gouv.fr [Internet]. 2015 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr>
  15. MOSCHETTI JC. Culture expérimentale de microalgues Nannochloropsis dans un bassin extérieur Raceway | CNRS Images [Internet]. 2016 [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: [https://images.cnrs.fr/photo/20160077\\_0018](https://images.cnrs.fr/photo/20160077_0018)
  16. Pierre Fabre digital finger. Soins pour peau acnéique | Eau Thermale Avène [Internet]. 2023 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/toutes-les-familles/soins-visage/soins-peau-acneique>
  17. Pole Cosmetique. Pole Cosmetique. 2021 [cité 13 nov 2023]. Les tests d'évaluation cosmétique. Disponible sur: <https://pole-cosmetique.fr/fr/faq/les-tests-devaluation-cosmetique/>
  18. Quemeneur M. Analyse des lipides en tant que cofacteurs des contaminants organiques dans les organismes marins [Internet]. 1996 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://archimer.ifremer.fr/doc/00081/19238/16833.pdf>
  19. RN'Bio S universite. rnbio.sorbonne-universite. 2016 [cité 12 sept 2023]. Les cellules épithéliales | RN' Bio. Disponible sur: [https://rnbio.upmc.fr/cellules\\_epitheliales](https://rnbio.upmc.fr/cellules_epitheliales)
  20. Tamaki S, Mochida K, Suzuki K. Plants | Diverse Biosynthetic Pathways and Protective Functions against Environmental Stress of Antioxidants in Microalgae [Internet]. 2021 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2223-7747/10/6/1250>
  21. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Chloroplast | Definition, Function, Structure, Location, & Diagram | Britannica [Internet]. 2023 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/chloroplast>
  22. Vian M, Dejoye Tanzi C, Chemat F. ResearchGate. 2013 [cité 19 sept 2023]. Fig. 2. Photobioréacteur tubulaire-Université de Wageningen. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Photobioreacteur-tubulaire-Universite-de-Wageningen-AlgaeParc\\_fig2\\_267390520](https://www.researchgate.net/figure/Photobioreacteur-tubulaire-Universite-de-Wageningen-AlgaeParc_fig2_267390520)
  23. VIDAL. 2021 [cité 12 sept 2023]. Recommandations Acné. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html>

24. VIDAL. Les traitements de l'acné par voie orale - VIDAL [Internet]. 2022 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/medicaments-oraux.html>
25. Yuka. [cité 13 nov 2023]. Yuka - L'application mobile qui scanne votre alimentation. Disponible sur: <https://yuka.io/>

Vu, le Président du jury,  
Fabrice Pagniez

Vu, le Directeur de thèse,  
Olivier Grovel

Vu, le Directeur de l'UFR  
La scolarité apposera un cachet

**Agnès  
Bombarde**

---

**Bombarde Agnès - L'utilisation des microalgues d'origine marine dans la prise en charge de l'acné vulgaire en dermocosmétologie**

Nantes 2023 : 94 pages, 26 figures, 14 tableaux

---

Résumé de la thèse :

L'utilisation des microalgues connaît, depuis plusieurs années et à travers le monde entier, une véritable croissance exponentielle dans de nombreux domaines.

Ce travail a pour objectif de mettre en lumière les nombreux avantages de leurs utilisations dermocosmétique grâce, notamment, au projet de recherche Phasma de l'Ifremer. Celui-ci propose une thérapie photodynamique antibactérienne (aPDT) nouvelle qui offre une alternative aux traitements conventionnels, davantage écologique, et qui permet de diversifier les moyens de prise en charge des patients atteint d'acné vulgaire.

---

MOTS CLES :

MICROALGUES, ACNÉ VULGAIRE, aPDT, ÉCOLOGIQUE

---

**JURY**

**Président :** Mr Fabrice Pagniez, Maître de Conférences de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Assesseurs :** Mr Prénom Nom, Maître de Conférences de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes