



**HAL**  
open science

## Prise en charge de l'acné: des traitements médicamenteux aux soins cosmétiques

Marilys Lacoste

► **To cite this version:**

Marilys Lacoste. Prise en charge de l'acné: des traitements médicamenteux aux soins cosmétiques. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04958624

**HAL Id: dumas-04958624**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04958624v1>**

Submitted on 20 Feb 2025

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 29 novembre 2024 par

**Marilys LACOSTE**

**PRISE EN CHARGE DE L'ACNÉ : DES  
TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AUX  
SOINS COSMÉTIQUES**

Directeur de thèse : **Mme Mélina BEGOU**

Docteur en Pharmacie et Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Jury**

Président : **Mme Mélina BEGOU**

Docteur en Pharmacie et Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Catherine COUDERT**

Docteur en Pharmacie et Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Sylvie MIQUEL**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Marjolaine CHASTAGNOL**

Docteur en Pharmacie,  
Pharmacie le Forum, Le Cendre



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 29 novembre 2024 par

**Marilys LACOSTE**

**PRISE EN CHARGE DE L'ACNÉ : DES  
TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AUX  
SOINS COSMÉTIQUES**

Directeur de thèse : **Mme Mélina BEGOU**

Docteur en Pharmacie et Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Jury**

Président : **Mme Mélina BEGOU**

Docteur en Pharmacie et Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Catherine COUDERT**

Docteur en Pharmacie et Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Sylvie MIQUEL**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Marjolaine CHASTAGNOL**

Docteur en Pharmacie,  
Pharmacie le Forum, Le Cendre

## **REMERCIEMENTS**

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans le soutien et la bienveillance de nombreuses personnes que je tiens à remercier chaleureusement.

Avant tout, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, Mme Mélina BEGOU, pour son accompagnement constant, sa patience et son expertise. Ses conseils éclairés et sa rigueur scientifique ont été d'une aide précieuse. Merci d'avoir su me guider et de m'avoir permis de mener à bien ce travail dans les meilleures conditions.

Je remercie également les membres du jury, Mme Catherine COUDERT et Mme Sylvie MIQUEL, qui me font l'honneur de leur présence, ainsi que Mme Marjolaine CHASTAGNOL, qui en plus de faire partie de ce jury, m'a également transmis son savoir lors de ma reconversion à l'officine, merci pour ta patience et ta bienveillance.

Mes plus sincères remerciements vont à ma famille, ma maman Murielle et mon papa Olivier, ainsi qu'à mes deux sœurs, Florine et Alixane. Merci pour votre amour, et votre soutien inconditionnel. Votre présence et votre confiance en moi m'ont permis d'avancer avec sérénité, et ce travail vous est dédié.

À mon compagnon, Antoine, merci pour ta patience, ta présence, et ton soutien indéfectible tout au long de ce chemin. Ta compréhension et tes encouragements ont été essentiels.

À mes amis, je tiens à adresser un grand merci pour leur soutien, leurs encouragements, et les moments partagés ensemble.

# TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction.....	17
2.	Biologie et physiologie de la peau.....	18
2.1.	Composition et caractéristiques.....	18
2.2.	Structure de la peau.....	19
2.2.1.	Epiderme.....	19
2.2.1.1.	La couche basale.....	21
2.2.1.2.	La couche épineuse.....	24
2.2.1.3.	La couche granuleuse.....	25
2.2.1.4.	La couche claire.....	26
2.2.1.5.	La couche cornée.....	27
2.2.1.6.	Film hydrolipidique.....	29
2.2.2.	Jonction dermo-épidermique.....	29
2.2.2.1.	La membrane cytoplasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme.....	30
2.2.2.2.	La lamina lucida et la lamina densa.....	31
2.2.2.3.	La zone fibrillaire.....	31
2.2.3.	Derme.....	32
2.2.3.1.	Le derme papillaire.....	33
2.2.3.2.	Le derme réticulaire et le derme profond.....	34
2.2.3.3.	Focus sur les cellules immunitaires du derme.....	34
2.2.3.4.	La matrice extracellulaire.....	39
2.2.4.	Hypoderme.....	40
2.3.	Les annexes cutanées.....	42
2.3.1.	Glandes sudoripares.....	42
2.3.2.	Glandes sébacées.....	44
2.3.3.	Le follicule pileux : poils et cheveux.....	45
2.4.	Flore cutanée.....	48
2.5.	Rôles et propriétés de la peau.....	50
2.5.1.	Rôle barrière.....	50
2.5.2.	Régulation de la température.....	51
2.5.3.	Synthèse de la vitamine D.....	52
2.5.4.	Homéostasie hydrique.....	53
2.5.5.	Sensation.....	54
2.5.6.	Rôle social.....	55

3.	L'acné .....	56
3.1.	Epidémiologie .....	56
3.1.1.	L'acné en France et dans le monde .....	56
3.1.2.	Facteurs de risques.....	57
3.1.2.1.	Les hormones.....	57
3.1.2.2.	La génétique.....	59
3.1.2.3.	L'alimentation.....	59
3.1.2.4.	Le stress.....	60
3.1.2.5.	Les cosmétiques.....	61
3.1.3.	Facteurs protecteurs.....	61
3.1.3.1.	L'alimentation.....	61
3.1.3.2.	Le soleil et la lumière .....	61
3.2.	Physiopathologie.....	62
3.2.1.	Hyperséborrhée.....	62
3.2.1.1.	Modification de la qualité du sébum produit .....	62
3.2.1.2.	Modification de la quantité du sébum produit et modification du fonctionnement des sébocytes .....	65
3.2.2.	Hyperkératinisation .....	71
3.2.3.	Prolifération bactérienne : rôle de <i>Cutibacterium acnes</i> .....	72
3.2.3.1.	Généralités.....	72
3.2.3.2.	Les facteurs de virulence de <i>Cutibacterium acnes</i> .....	73
3.2.3.3.	Formation d'un biofilm .....	75
3.2.3.4.	L'inflammation cutanée dû à <i>Cutibacterium acnes</i> .....	76
3.2.3.5.	L'axe intestin-peau.....	76
3.2.4.	Conclusion sur la physiopathologie.....	77
3.3.	Lésions cutanées de l'acné et sévérité .....	78
3.3.1.	Lésions rétentionnelles .....	78
3.3.2.	Lésions inflammatoires.....	79
3.3.3.	Sévérité de l'acné .....	81
3.4.	Formes cliniques de l'acné .....	82
3.4.1.	Acné rétentionnelle et acné papulopustuleuse .....	82
3.4.2.	Acné nodulokystique ou acné conglobata .....	83
3.4.3.	Acné fulminans.....	84
3.4.4.	Cicatrices post acné.....	85
3.5.	Formes étiologiques particulières.....	88
3.5.1.	Acné de l'enfant.....	88

3.5.2.	Acné médicamenteuse .....	89
3.5.3.	Acné excoriée .....	91
3.1.	Impact psychologique et social .....	91
4.	Traitements médicamenteux.....	94
4.1.	Traitements locaux .....	94
4.1.1.	Les rétinoïdes .....	94
4.1.1.1.	Généralité.....	94
4.1.1.2.	Métabolisme et mécanismes d'action des rétinoïdes naturels .....	95
4.1.1.3.	Effets pharmacologiques des rétinoïdes de synthèse dans l'acné .....	97
4.1.1.4.	Molécules et spécialités.....	98
4.1.1.5.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	100
4.1.1.6.	Contre-indications.....	101
4.1.1.7.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	101
4.1.2.	Le peroxyde de benzoyle.....	101
4.1.2.1.	Généralités, métabolisme et mécanisme d'action.....	101
4.1.2.2.	Effet pharmacologique du peroxyde de benzoyle.....	102
4.1.2.3.	Molécules et spécialités.....	103
4.1.2.4.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	103
4.1.2.5.	Contre-indications.....	104
4.1.2.6.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	104
4.1.3.	L'acide azélaïque.....	105
4.1.3.1.	Généralité.....	105
4.1.3.2.	Mécanisme d'action .....	105
4.1.3.3.	Effet pharmacologique de l'acide azélaïque.....	105
4.1.3.4.	Molécules et spécialités.....	106
4.1.3.5.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	106
4.1.3.6.	Contre-indications.....	106
4.1.3.7.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	107
4.1.4.	Les antibiotiques .....	107
4.1.4.1.	Généralités .....	107
4.1.4.2.	Mécanisme d'action .....	108
4.1.4.3.	Resistance aux antibiotiques.....	109
4.1.4.4.	Molécules et spécialités.....	110
4.1.4.5.	Effets indésirables et interaction médicamenteuse.....	110
4.1.4.6.	Contre-indications.....	111
4.1.4.7.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	111

4.1.5.	Association de molécules .....	111
4.2.	Traitements oraux/systémiques .....	113
4.2.1.	L'isotrétinoïne .....	113
4.2.1.1.	Généralités et mécanisme d'action .....	113
4.2.1.2.	Molécules et spécialités .....	114
4.2.1.3.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses .....	114
4.2.1.4.	Contre-indications .....	115
4.2.1.5.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	116
4.2.2.	Les antibiotiques .....	117
4.2.2.1.	Généralités .....	117
4.2.2.2.	Mécanisme d'action .....	118
4.2.2.3.	Effet pharmacologique des antibiotiques .....	118
4.2.2.4.	Résistance aux antibiotiques .....	119
4.2.2.5.	Molécules et spécialités .....	119
4.2.2.6.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses .....	120
4.2.2.7.	Contre-indications .....	121
4.2.2.8.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	121
4.2.3.	Les hormones .....	122
4.2.3.1.	Généralités .....	122
4.2.3.2.	Mécanisme d'action .....	123
4.2.3.3.	Effet pharmacologique des hormones dans l'acné .....	124
4.2.3.4.	Molécules et spécialités .....	125
4.2.3.5.	Effets indésirables .....	126
4.2.3.6.	Contre-indications .....	126
4.2.3.7.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	127
4.2.4.	Le gluconate de zinc .....	127
4.2.4.1.	Généralités .....	127
4.2.4.2.	Métabolisme et mécanisme d'action .....	128
4.2.4.3.	Effet pharmacologique du zinc dans l'acné .....	128
4.2.4.4.	Molécules et spécialités .....	128
4.2.4.5.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses .....	129
4.2.4.6.	Contre-indications .....	129
4.2.4.7.	Conseils pratiques et précautions d'emploi .....	129
4.3.	Stratégie thérapeutique .....	130
4.3.1.	Acné très légère grade 1 .....	131
4.3.2.	Acné légère grade 2 .....	131

4.3.3.	Acné moyenne grade 3.....	132
4.3.4.	Acné sévère grade 4 .....	132
4.3.5.	Acné très sévère grade 5 .....	133
4.3.6.	En dehors de la stratégie thérapeutique .....	133
5.	Actifs cosmétiques et dermocosmétiques utilisés pour l'acné .....	134
5.1.	Les acides hydroxylés (AHA, PHA, BHA) .....	135
5.1.1.	Les acides alpha-hydroxylés .....	135
5.1.1.1.	Généralités .....	135
5.1.1.2.	Mécanisme d'action .....	136
5.1.1.3.	Efficacité .....	137
5.1.1.4.	Précaution d'emploi .....	137
5.1.2.	Les acides bêta-hydroxylés .....	138
5.1.2.1.	Généralités .....	138
5.1.2.2.	Mécanisme d'action .....	138
5.1.2.3.	Précaution d'emploi .....	139
5.1.3.	Les acides poly-hydroxylés .....	139
5.1.3.1.	Généralités .....	139
5.1.3.2.	Mécanisme d'action .....	140
5.1.3.3.	Précaution d'emploi .....	140
5.2.	Le bakuchiol .....	140
5.2.1.	Généralité .....	140
5.2.2.	Mécanisme d'action .....	141
5.2.3.	Efficacité .....	141
5.2.4.	Précautions d'emploi .....	142
5.3.	Niacinamide .....	142
5.3.1.	Généralités .....	142
5.3.2.	Mécanisme d'action .....	143
5.3.3.	Efficacité .....	143
5.3.4.	Précaution d'emploi .....	144
6.	Autres thérapeutiques.....	144
6.1.	Dispositifs médicaux .....	144
6.1.1.	URGO Acneum® .....	144
6.1.1.1.	Généralité et mécanisme d'action .....	144
6.1.1.2.	Précautions d'emploi et conseils d'utilisation.....	145
6.2.	Les probiotiques.....	145
6.2.1.	Généralités .....	145

6.2.2.	Mécanisme d'action dans le traitement de l'acné.....	146
6.2.3.	Efficacité .....	147
7.	Thérapeutiques en cours de développement.....	149
7.1.	Vaccin .....	149
7.2.	La clascotéronne .....	151
7.2.1.	Généralités et mécanisme d'action .....	151
7.2.2.	Efficacité .....	152
7.2.3.	Effets indésirables.....	152
8.	Conclusion .....	153
9.	Annexes : carnet à destination des patients.....	154
10.	Bibliographie.....	157

## LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

### FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant la structure et la composition de la peau.....	19
Figure 2 : Coupe histologique après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine permettant l'observation des différentes couches de la peau.....	19
Figure 3 : Représentation schématique des couches de l'épiderme et des composants cellulaires (LC = Cellules de Langerhans, KC = kératinocytes) .....	20
Figure 4 : Coupe histologique de l'épiderme.....	20
Figure 5 : Schéma de la couche basale et de ses constituants.....	21
Figure 6 : Représentation schématique d'un mélanocyte.....	23
Figure 7 : Schéma de la couche épineuse et de ses constituants.....	24
Figure 8 : Schéma de la couche granuleuse et de ses constituants.....	25
Figure 9 : Schéma de la couche claire.....	26
Figure 10: Schéma de la couche cornée .....	27
Figure 11 : Représentation schématique du métabolisme de la filaggrine .....	28
Figure 12 : Coupe histologique de la peau et mise en évidence de la jonction dermo-épidermique...	30
Figure 13 : Schéma récapitulatif des différentes couches de la jonction dermo-épidermique, de ses constituants et de leurs interactions .....	32
Figure 14 : Représentation schématique des composants du derme .....	33
Figure 15 : Coupe histologique du derme et mise en évidence des différents couches dermiques .....	33
Figure 16 : Rôle des macrophages au niveau cutané : phagocytose, inflammation, cicatrisation .....	36
Figure 17 : Présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les cellules dendritiques .....	38
Figure 18 : Vue d'ensemble de l'organisation macromoléculaire de la matrice extracellulaire .....	39
Figure 19 : Représentation schématique de l'hypoderme et ses composants.....	41
Figure 20 : Représentation schématique des constituants du tissu adipeux de l'hypoderme .....	42
Figure 21 : Représentation d'une glande sudoripare eccrine .....	43
Figure 22 : Représentation d'une glande sudoripare apocrine .....	44
Figure 23 : Représentation schématique d'une glande sébacée.....	45
Figure 24 : Coupe transversale d'un follicule pilo-sébacé .....	46
Figure 25 : Etapes du cycle de vie du follicule pileux .....	48
Figure 26 : Diagrammes représentatifs de la population bactérienne résidente en fonction de la localisation corporelle .....	49
Figure 27 : Synthèse de la vitamine D .....	53
Figure 28 : Représentation schématique du système nerveux cutané.....	55
Figure 29 : Graphique représentant la répartition des sujets acnéiques dans le monde.....	57
Figure 30 : Analyse quantitative des lipides composants le sébum chez des patients sains et des patients acnéiques.....	63
Figure 31 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans la glande sébacée .....	66
Figure 32: Effets de l'IGF-1 sur l'activation du facteur de transcription SREBP induisant la transcription des gènes codant les enzymes de la lipogenèse .....	68
Figure 33 : Augmentation de l'expression des MCR-1 de l' $\alpha$ -MSH induisant l'augmentation de la lipogenèse (Créé à partir des données de la littérature).....	69
Figure 34 : Coupe histologique d'un follicule pileux normal à gauche et d'un comédon à droite.....	71
Figure 35 : Modification de la diversité des phylotypes de C. acnes entre un patient sain et un patient acnéique .....	73

Figure 36 : Schéma récapitulatif simplifié de la physiopathologie de l'acné.....	78
Figure 37 : Illustration des lésions non inflammatoires retrouvées au cours de l'acné .....	79
Figure 38 : Illustration des lésions inflammatoires retrouvées au cours de l'acné.....	80
Figure 39 : Photos illustrant les stades de l'échelle GEA .....	81
Figure 40 : Observation de lésions rétentionnelles : comédons ouverts et fermés .....	82
Figure 41 : Observation de lésions papulopustuleuses .....	82
Figure 42 : Acné conglobata .....	83
Figure 43: Acné fulminans .....	84
Figure 44 : Les cicatrices hypertrophiques post-acné .....	86
Figure 45 : Les cicatrices pigmentées et érythémateuses post-acné .....	87
Figure 46: Acné néonatale, observation de comédons et de pustules .....	88
Figure 47 : Acné infantile léger et acné infantile très inflammatoire .....	89
Figure 48 : Acné excoriée et cicatrices .....	91
Figure 49 : Impact de l'acné sur la vie quotidienne en fonction de la gravité (n=711) .....	92
Figure 50 : Structure chimique du rétinol (A) et du rétinaldéhyde (B).....	95
Figure 51 : Structure chimique des rétinoïdes naturels .....	95
Figure 52 : Métabolisme et mécanisme d'action des rétinoïdes.....	97
Figure 53 : Structure chimique des différentes générations de rétinoïdes topiques .....	100
Figure 54 : Structure chimique du peroxyde de benzoyle .....	102
Figure 55: Structure chimique de l'acide azélaïque.....	105
Figure 56: Structure chimique de la clindamycine .....	108
Figure 57: Structure chimique de l'érythromycine.....	108
Figure 58 : Structure chimique des rétinoïdes naturels .....	113
Figure 59 : Structure chimique de la tétracycline, de la doxycycline et de la lymécycline.....	118
Figure 60 : Structure chimique de l'estradiol et de l'éthinylestradiol.....	122
Figure 61 : Structure chimique de la progestérone, de l'acétate de cyprotérone, du norgestimate et du diénogest.....	123
Figure 62 : Structure chimique du gluconate de zinc .....	127
Figure 63 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de l'acné en fonction de sa sévérité .....	130
Figure 64 : Structure chimique des acides alpha-hydroxylés .....	136
Figure 65 : Mise en évidence de l'efficacité d'une crème aux AHA contre un placebo .....	137
Figure 66 : Structure chimique de l'acide salicylique .....	138
Figure 67 : Structure chimique du gluconolactone .....	139
Figure 68 : Structure chimique du bakuchiol.....	140
Figure 69 : Mise en évidence de la diminution des lésions non inflammatoire (A) et inflammatoire (B) lors de l'utilisation du bakuchiol en association avec l'adapalène vs adapalène seul.....	142
Figure 70 : Structure chimique de la niacinamide.....	142
Figure 71 : Comparaison de l'efficacité d'un gel de niacinamide et d'un gel de clindamycine sur les lésions acnéiques.....	143
Figure 72 : Mode d'inhibition de la bactériocine ESL5. ....	148
Figure 73 : Effet thérapeutique du CBT SL-5 sur les lésions non inflammatoires, comédons (A) et les lésions inflammatoires, pustules et papules (B).....	149
Figure 74 : Epaisseur de l'oreille des souris après immunisation par P.acnes inactivé vs par inoculation au PBS.....	150
Figure 75 : Structure chimique de la clascotérone.....	151
Figure 76 : Amélioration de l'acné avec une crème à base de clascotérone 1% .....	152

## **TABLEAUX**

Tableau I : Représentation de la répartition des composants du sébum chez le sujet sain et chez le patient acnéique.....	63
Tableau II : Tableau récapitulatif des acteurs jouant un rôle dans la modification de la prolifération des sébocytes et/ou dans la lipogenèse .....	70
Tableau III : Echelle d'évaluation globale de l'acné .....	81
Tableau IV : Les cicatrices atrophiques post-acné .....	85
Tableau V : Liste non exhaustive des médicaments potentiellement inducteurs d'acné.....	90
Tableau VI : Liste des molécules et des spécialités appartenant aux rétinoïdes locaux indiquées dans le traitement de l'acné .....	98
Tableau VII : Liste des molécules et spécialités appartenant aux peroxyde de benzoyle indiquées dans le traitement de l'acné.....	103
Tableau VIII : Liste des molécules et spécialités appartenant à l'acide azélaïque indiquées dans le traitement de l'acné .....	106
Tableau IX : Liste des molécules et spécialités appartenant aux antibiotiques locaux indiquées dans le traitement de l'acné .....	110
Tableau X : Liste des associations de molécules et spécialités indiquées dans le traitement de l'acné .....	111
Tableau XI : Liste des spécialités orales contenant de l'isotrétinoïne indiquées dans le traitement de l'acné.....	114
Tableau XII : Liste des molécules et spécialités appartenant aux antibiotiques oraux indiquées dans le traitement de l'acné .....	119
Tableau XIII : Liste des molécules et spécialités appartenant aux hormones indiquées dans le traitement de l'acné .....	125
Tableau XIV : Liste des spécialités contenant du gluconate de zinc indiquées dans le traitement de l'acné.....	128

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-HODE	Acide 5-hydroxy-octadecadienoic acid
5-oxo-HODE	Acide 5-oxo-octadecadienoic
ATP	Adénosine triphosphate
CBR	Récepteur des endocannabinoïdes
CLR	Récepteur de type C à la lectine
CRH	Corticolibérine ou Corticotropin-releasing hormone
DHT	5 $\alpha$ -Dihydrotestostérone
Facteur CAMP	Facteur Christie-Atkins-Munch-Petersen
FNH	Facteurs naturels d'hydratation
Foxo1	Forkhead box protein O1
GEA	Echelle d'évaluation globale de l'acné
HSP	Heat shock proteins
Ig	Immunoglobuline
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
IL	Interleukine
LOX	Lipoxygénase
LXR	Liver X receptors
mAChR	Récepteur muscarinique à l'acétylcholine
MCR	Récepteur à la mélanocortine
MOR	Récepteur $\mu$ - opiacés
MSH	Mélanocyte-stimulating hormone
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1
nAChR	Récepteur nicotinique à l'acétylcholine
NLR	NOD-like receptor
NLRP3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
NMF	Natural moisturizing factors
<i>C.acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>
PAPA	Arthrite à pyogène, pyoderma gangrenosum et acné
PRR	Récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires
RA	Récepteur aux androgènes
RXR	Récepteurs des rétinoïdes

SAPHO	Synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite
SHBG	Sex hormone binding globulin
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SRE	Sterol responsive elements
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Proteins
TGF- $\beta$	Facteur de croissance transformant bêta
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
UCP1	Protéine découplante 1 de la mitochondrie
UV	Ultraviolet
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire

## GLOSSAIRE

- **Agoniste** : substance chimique ou agent biologique qui se lie à un récepteur cellulaire spécifique et provoque une réponse biologique ou physiologique. Un agoniste peut ainsi imiter l'action d'un neurotransmetteur naturel ou d'une autre molécule endogène.
- **Angiogenèse** : processus physiologique au cours duquel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus est essentiel au développement embryonnaire, à la cicatrisation des plaies et à la croissance des tissus, ainsi qu'à divers processus pathologiques tels que la croissance tumorale.
- **Antagoniste** : substance chimique ou agent biologique qui bloque ou inhibe l'activité d'un récepteur cellulaire spécifique. Contrairement aux agonistes, qui activent les récepteurs cellulaires, les antagonistes agissent en se liant aux récepteurs sans déclencher de réponse biologique, empêchant ainsi d'autres substances, telles que les neurotransmetteurs ou les hormones, de se fixer et d'exercer leur effet. Les antagonistes peuvent agir de différentes manières, notamment en bloquant physiquement le site de liaison du récepteur, en modifiant la structure du récepteur pour empêcher son activation, ou en bloquant les signaux intracellulaires nécessaires à la réponse biologique.
- **Arthrite à pyogène** : infection aiguë d'une articulation causée par des bactéries, souvent des staphylocoques ou des streptocoques. Elle provoque une inflammation intense, avec douleur, gonflement, rougeur et parfois fièvre. Cette forme d'arthrite nécessite un traitement urgent par antibiotiques et parfois un drainage articulaire pour éviter des dommages permanents.
- **Catalyser** : terme utilisé en chimie pour décrire le processus par lequel un catalyseur accélère une réaction chimique sans être consommé dans celle-ci. Un catalyseur est une substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique en fournissant un chemin réactionnel alternatif avec une énergie d'activation moindre, permettant ainsi aux réactifs de se convertir plus rapidement en produits. Le catalyseur n'est pas modifié chimiquement par la réaction, ce qui signifie qu'il peut être récupéré à la fin de la réaction chimique et réutilisé pour catalyser d'autres réactions.
- **Cellule HacaT** : Les cellules HaCaT sont une lignée cellulaire de kératinocytes humains. Ces cellules ont été dérivées d'un carcinome épidermoïde de la peau humaine, mais elles sont généralement considérées comme non tumorigéniques et possèdent des caractéristiques similaires aux cellules de la peau normale.
- **Chimiotactisme** : processus biologique par lequel les cellules ou les organismes se déplacent en réponse à un gradient de concentration d'une substance chimique spécifique.
- **Cytokines** : protéines de signalisation cellulaire essentielles pour la régulation et la modulation de divers processus biologiques comme la régulation de l'inflammation, de la réponse immunitaire, de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire et de la migration cellulaire. Elles agissent comme des médiateurs dans la communication intercellulaire.
- **Espèces réactives de l'oxygène** : molécules ou ions qui contiennent de l'oxygène et présentent une réactivité élevée en raison de leur structure instable. Ces espèces sont produites normalement lors du métabolisme cellulaire, mais leur concentration peut augmenter en réponse à divers facteurs environnementaux ou biologiques, tels que le stress oxydant ou l'inflammation.
- **Exocytose** : processus cellulaire essentiel au cours duquel les cellules libèrent des substances (comme des neurotransmetteurs, des lipides etc...) à l'extérieur de la cellule. Ce processus se

produit via la fusion d'une vésicule de transport, contenant les substances à libérer, avec la membrane cellulaire, permettant ainsi la libération du contenu dans le milieu extracellulaire.

- **Gonade** : Les gonades sont les organes reproducteurs primaires présents chez les organismes sexués. Chez les mammifères, y compris les humains, les gonades sont représentées par les testicules chez les mâles et les ovaires chez les femelles.
- **Hétérodimère** : structure moléculaire composée de deux sous-unités distinctes. Ces sous-unités peuvent être de types différents en termes de séquence d'acides aminés, de structure ou de fonction. Les sous-unités différentes peuvent conférer des propriétés uniques au complexe, telles que la spécificité de liaison au ligand ou l'activation enzymatique.
- **Hidradénite** : inflammation chronique des glandes sudoripares. Elle se manifeste par des nodules douloureux, des abcès et des fistules, souvent avec écoulement de pus.
- **Histamine** : amine biogène dérivé de l'histidine, qui agit comme un médiateur chimique. Elle est principalement synthétisée et stockée dans certaines cellules, notamment les mastocytes et les basophiles. L'histamine joue un rôle central dans la réponse inflammatoire et immunitaire.
- **Holocrine** : mode de sécrétion dans lequel les cellules sécrétoires accumulent leurs produits de sécrétion dans leur cytoplasme jusqu'à ce qu'elles subissent une dégénérescence et libèrent finalement leur contenu sécrétoire en se désintégrant complètement.
- **Hyperandrogénie** : état caractérisé par des niveaux élevés d'androgènes, en particulier chez les femmes. Les symptômes de l'hyperandrogénie peuvent varier selon la cause et la gravité de la condition, mais ils comprennent souvent l'acné, l'hirsutisme, la perte de cheveux de type masculin, l'obésité, les irrégularités menstruelles et l'infertilité.
- **Hyperostose** : croissance anormale et excessive de l'os, souvent caractérisée par un épaissement localisé du tissu osseux. Elle peut être due à diverses conditions, comme des troubles métaboliques, des traumatismes ou certaines maladies dégénératives.
- **Immunoglobuline** : Les immunoglobulines, également appelées anticorps, sont des protéines produites par le système immunitaire en réponse à la présence d'antigènes. Elles jouent un rôle central dans la réponse immunitaire en ciblant et en neutralisant spécifiquement ces antigènes.
- **Isoforme** : variante d'une molécule ou d'une structure biologique, qui partage une séquence similaire mais diffère par certaines caractéristiques telles que la structure, la fonction ou la localisation.
- **Laminine** : glycoprotéine tridimensionnelle formée de trois chaînes polypeptidiques distinctes. Ces chaînes s'assemblent pour former une structure en forme de croix ou de "T" avec trois bras. Chaque bras de la laminine peut interagir avec d'autres composants de la matrice extracellulaire, ainsi qu'avec les récepteurs cellulaires à la surface des cellules. Cette protéine joue un rôle crucial dans la stabilisation des tissus, le support et la signalisation cellulaire.
- **Leucocytes** : également connus sous le nom de globules blancs, il s'agit d'un type de cellule sanguine impliqué dans la défense immunitaire de l'organisme contre les agents pathogènes, les substances étrangères et les cellules anormales. Ils sont produits dans la moelle osseuse et se trouvent dans la circulation sanguine ainsi que dans les tissus lymphoïdes.
- **Loci génomiques** : emplacements spécifiques sur un chromosome, où un gène ou une séquence d'ADN donné est situé. Chaque locus génomique correspond à une position physique sur un chromosome, et il peut contenir un gène unique ou plusieurs gènes, ainsi que des séquences régulatrices et d'autres éléments fonctionnels ou non fonctionnels.
- **Lymphocytes** : type de globules blancs (leucocytes) qui jouent un rôle crucial dans la défense immunitaire de l'organisme. Ils font partie intégrante du système immunitaire adaptatif.

- **Neurotransmetteur** : substances chimiques endogènes qui permettent la transmission de signaux électriques et chimiques entre les neurones et d'autres types de cellules. Ils jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement du système nerveux en régulant divers processus physiologiques et comportementaux.
- **Organes lymphoïdes secondaires** : Les organes lymphoïdes secondaires font partie du système immunitaire et jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire adaptative en servant de sites de rencontre entre les lymphocytes, les antigènes et d'autres cellules immunitaires. Ils correspondent aux ganglions lymphatiques, à la rate ou encore aux amygdales. Ce sont des sites où les réponses immunitaires sont initiées et coordonnées.
- **Ostéomyélite** : infection osseuse souvent causée par des bactéries. Cette condition peut affecter n'importe quelle partie du squelette.
- **Phylotype** : groupe de micro-organismes étroitement liés sur le plan phylogénétique. Les phylotypes sont souvent définis en fonction de la similarité de séquence génétique ou de composition en bases nucléotidiques.
- **Phylum** : catégorie de rang élevé qui représente un groupe d'organismes qui partagent un plan d'organisation de base similaire ou une origine évolutive commune. Chaque phylum peut être subdivisé en classes, puis en ordres, familles, genres et espèces, fournissant un système hiérarchique de classification pour organiser la diversité du monde vivant.
- **Polymorphisme** : désigne la présence de plusieurs formes (ou variantes) différentes d'un gène ou d'une séquence d'ADN au sein d'une population. Ces variations peuvent se manifester sous forme de différences dans une seule paire de bases, d'inversions, de duplications, ou de délétions de séquences d'ADN.
- **Porphyrine** : groupe de composés organiques hétérocycliques. Les porphyrines sont connues pour leur capacité à former des complexes avec des ions métalliques, afin de former des complexes métalloporphyriniques.
- **Protéase** : également appelées enzymes protéolytiques ou peptidases, ce sont des enzymes qui catalysent la dégradation des liaisons peptidiques dans les protéines.
- **Pyoderma gangrenosum** : maladie cutanée rare caractérisée par l'apparition de plaies ulcéreuses douloureuses. Ces lésions se développent rapidement et sont associées à des maladies sous-jacentes comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou la polyarthrite rhumatoïde.
- **Stress oxydant** : déséquilibre entre la production de radicaux libres et la capacité de l'organisme à neutraliser ces radicaux avec des antioxydants.
- **Synovite** : inflammation de la membrane synoviale, qui tapisse les articulations. Elle provoque douleur, gonflement et raideur dans l'articulation affectée, souvent due à une blessure, une infection ou des maladies inflammatoires comme l'arthrite.
- **Transactivation** : processus par lequel une protéine, généralement un facteur de transcription, active ou potentialise l'expression génique en se liant à des sites spécifiques sur l'ADN régulateur d'un gène cible.
- **Tryptase** : enzyme appartenant à la famille des protéases, également connue sous le nom de sérine-protéase. Elle joue un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire et dans la pathogenèse des maladies allergiques et inflammatoires.
- **Vacuole** : organites présents dans les cellules eucaryotes. Les vacuoles remplissent plusieurs fonctions biologiques importantes, notamment le stockage, la régulation osmotique, la dégradation, la pigmentation et la détoxification. Elles contribuent à maintenir l'homéostasie cellulaire et à assurer le bon fonctionnement de la cellule.

## **1. Introduction**

L'acné est une affection dermatologique fréquente qui touchent près de **6 millions de Français chaque année, pouvant atteindre jusqu'à 80% des adolescents et jeune adulte dans certains pays du monde**, sans distinction du sexe, de l'éthnie ou encore du milieu social de l'individu. Elle apparaît principalement durant l'adolescence ou encore chez le jeune adulte. Cette condition cutanée, caractérisée par **des éruptions, des comédons, des lésions inflammatoires, des papules et des pustules** peut avoir un impact significatif sur l'apparence physique et l'estime de soi des individus qui en sont atteints. Des conséquences cliniques comme **des cicatrices, des taches d'hyperpigmentation** ou **encore des douleurs et des complications inflammatoires** sont également présentes dans cette pathologie.

L'acné survient en raison d'une combinaison de facteurs, notamment **l'hyperactivité des glandes sébacées, la production excessive de sébum, l'obstruction des follicules pileux et la prolifération de bactéries cutanées**, en particulier la bactérie *Propionibacterium acnes*, créant ainsi un environnement propice au développement des lésions acnéiques. Par ailleurs, les **changements hormonaux**, comme ceux qui se produisent pendant l'adolescence, la grossesse ou en raison de **certaines conditions médicales**, peuvent influencer la susceptibilité à développer de l'acné.

Il existe diverses options de traitement pour l'acné, allant des **produits topiques** aux **médicaments par voie orale** et en passant par les procédures dermatologiques ou les **alternatives cosmétologiques**.

Cette pathologie dermatologique complexe suscite un intérêt croissant de la part de la communauté médicale et scientifique. L'approfondissement de la compréhension des mécanismes sous-jacents, des facteurs de risque et des approches thérapeutiques innovantes permettent d'offrir des solutions efficaces et vise à améliorer la qualité de vie des personnes qui en souffrent.

Cette thèse vise à explorer en détails les multiples facettes de l'acné, allant de sa physiopathologie à ses implications psychosociales, en s'intéressant tout particulièrement aux avancées récentes dans le domaine des prises en charge pharmacologique et cosmétique. En analysant les avancées scientifiques et les nouvelles perspectives thérapeutiques, cette thèse aspire à contribuer à une meilleure prise en charge de l'acné.

## **2. Biologie et physiologie de la peau**

### **2.1. Composition et caractéristiques**

La peau est un organe du corps humain qui s'étend chez un adulte sur une surface comprise entre **1,5 m<sup>2</sup> et 2 m<sup>2</sup>**. Son épaisseur quant à elle, varie en fonction de sa localisation, allant de 1 à 3 millimètres. La peau est plus épaisse au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, et ce, indifféremment du sexe de l'individu. Tandis que chez la femme, la peau est plus épaisse au niveau des fesses, des hanches ou encore des cuisses, chez l'homme, l'épaisseur de la peau est augmentée principalement au niveau de l'abdomen ou du cou. La peau la plus fine se trouve majoritairement au niveau des paupières, ou encore au niveau de l'oreille, chez l'homme comme chez la femme (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005). La peau pèse entre **3 à 4 kilogrammes**, représentant environ 5 à 6 % du poids total d'un adulte moyen de 70 kilogrammes.

La peau est constituée de **3 couches superposées** qui sont **l'épiderme**, la couche la plus externe, puis le **derme** et enfin **l'hypoderme**. Ces trois couches cutanées sont principalement composées d'eau, puisque cette dernière ne représente pas moins de 70% du poids total de la peau. Se trouve également bons nombres de protéines, tels que la kératine, l'élastine ou encore le collagène ; des lipides comme les céramides, des acides gras ou du cholestérol ; des glucides essentiels aux processus métaboliques ; des acides aminés pour assurer la réparation et la régénération du tissu cutané ; ainsi que des vitamines et minéraux essentiels pour la bonne santé de la peau comme la vitamine C, la vitamine E et le zinc (Dréno, 2009).

La combinaison de tous ces composants confère à la peau sa **complexité** et ses **nombreuses fonctions**.

## 2.2. Structure de la peau

La peau est composée de plusieurs couches superposées, comportant chacune leurs spécificités et utilités. Il y a dans l'ordre, de l'extérieur vers l'intérieur, l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et enfin l'hypoderme (Figure 1 et 2).

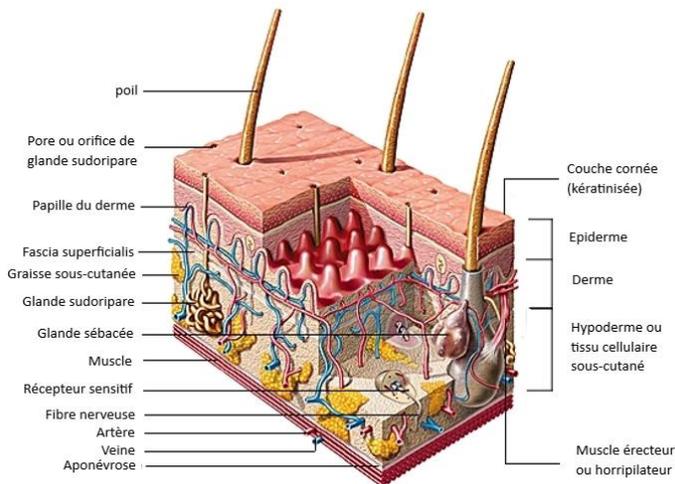


Figure 1 : Schéma représentant la structure et la composition de la peau  
(Extrait de Larousse, Archives)

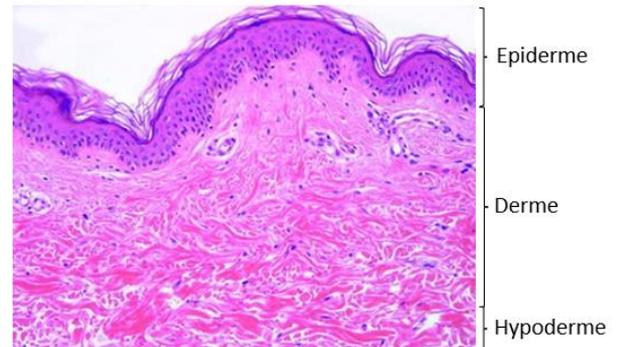


Figure 2 : Coupe histologique après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine permettant l'observation des différentes couches de la peau  
(Adapté de Smoller et Hiatt, 2009)

### 2.2.1. Epiderme

L'épiderme est **la couche la plus externe de la peau**. Son épaisseur moyenne est d'environ **100 micromètres** et peut varier en fonction de la partie du corps humain. Il a la particularité d'être en **renouvellement permanent**, en effet, les cellules qui composent l'épiderme vont évoluer et se transformer à mesure qu'elles migrent de la profondeur vers la surface de cette couche. Comme il s'agit de la couche la plus externe de la peau, elle est recouverte et protégée des agressions extérieures par un **film hydrolipidique**, produit par les glandes sébacées situées dans le derme (Melissopoulos et Levacher, 2012). L'épiderme n'est **pas vascularisé**, c'est la seule couche de la peau qui ne présente pas de vaisseaux sanguins afin d'éviter le passage de micro-organisme à l'intérieur de la peau. En revanche, bien qu'avasculaire, l'épiderme est **fortement innervé**.

La fonction première de l'épiderme est de **produire la couche cornée**, couche la plus superficielle de l'épiderme, afin de former une couche protectrice semi-perméable, dans le

but d'empêcher la perte en eau, de maintenir une hydratation satisfaisante et d'éviter une hyperhydratation (Le Bitoux et Haftek, 2008). L'épiderme est un **épithélium de revêtement**, aussi appelé épithélium de couverture, structure qui tapisse les surfaces internes et externes de nombreux organes et zones du corps. Les cellules de l'épithélium de revêtement sont étroitement jointes les unes aux autres, formant une **barrière continue** qui protège les tissus sous-jacents. Ce sont des cellules épithéliales qui présentent une polarité, avec une surface apicale qui est en contact avec l'environnement, et une surface basale qui est en contact avec la membrane basale. L'épiderme remplit plusieurs fonctions essentielles, notamment un rôle majeur de protection, mais aussi un rôle dans l'absorption et la sécrétion de substance ou encore dans la régulation des échanges intra et extra-corporel (Haftek et Simon, 2019).

Il est constitué notamment de **quatre types de cellules** parmi lesquelles se trouve des **kératinocytes** qui ne représentent pas moins de 80% des cellules de l'épiderme, des **mélanocytes**, des **cellules de Langerhans** et des **cellules de Merkel**. Chacune de ces cellules se trouvent à des endroits particuliers de l'épiderme, en effet, ce dernier est **divisé en 4 à 5 sous-couches** en fonction de l'endroit du corps humain. Le *stratum basale* est la couche la plus profonde de l'épiderme, surmontée du *stratum spinosum*, du *stratum granulosum*, du *stratum lucidum* et enfin du *stratum corneum*, couche la plus superficielle (Figure 3 et 4).

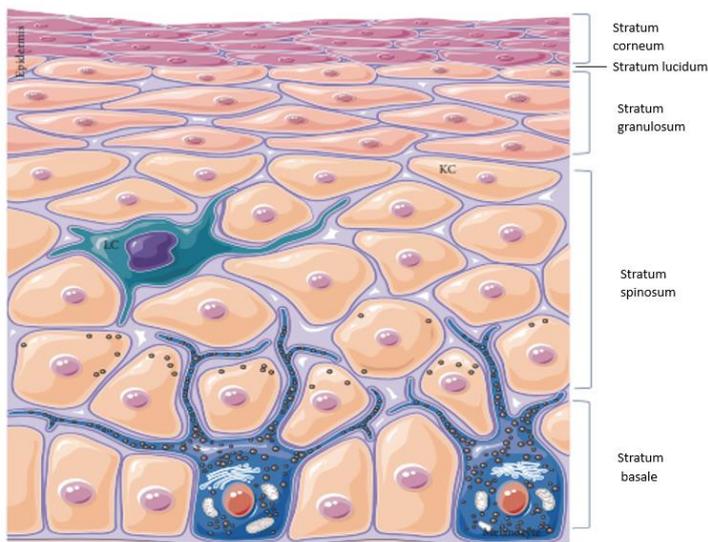


Figure 3 : Représentation schématique des couches de l'épiderme et des composants cellulaires (LC = Cellules de Langerhans, KC = kératinocytes) (Adapté de Abdallah et al., 2017)

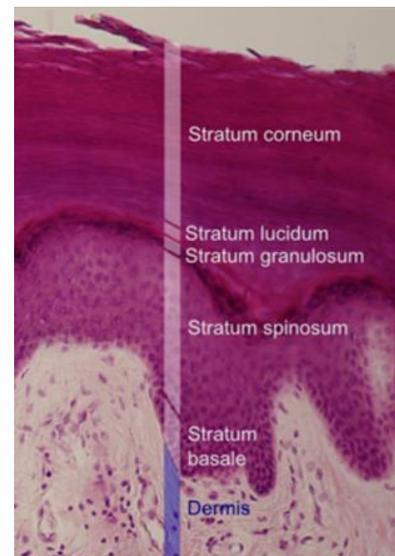


Figure 4 : Coupe histologique de l'épiderme (Extrait de la galerie médicale Häggström, 2010)

### 2.2.1.1. La couche basale

La **couche basale**, également connue sous le nom de ***stratum germinativum*** ou ***stratum basale***, est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est située juste au-dessus de la jonction dermo-épidermique, qui la sépare du derme sous-jacent. C'est au sein de cette couche que les cellules qui compose l'épiderme voient le jour. Au sein de la couche basale, sont alors retrouvées **trois types de cellules** bien distinctes : les **kératinocytes basaux**, les **mélanocytes** et les **cellules de Merkel**.

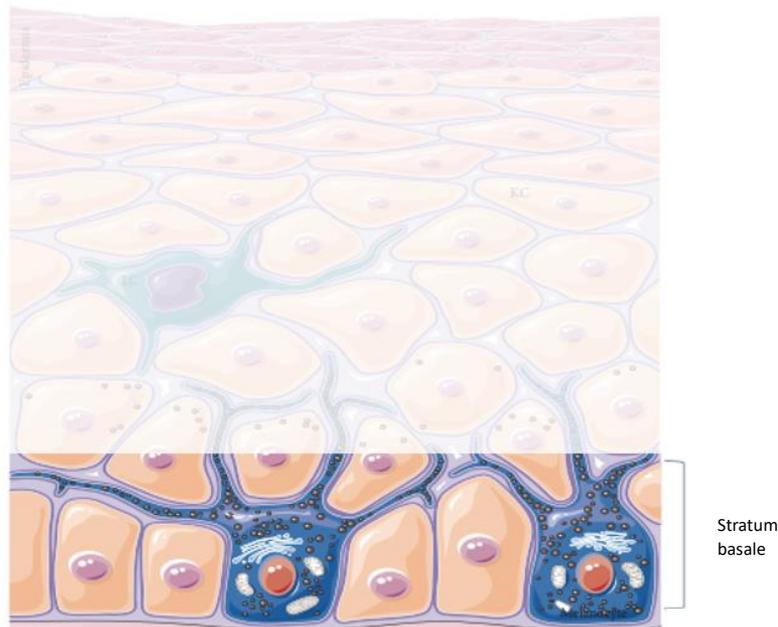


Figure 5 : Schéma de la couche basale et de ses constituants  
(Extrait adapté de Abdallah et al., 2017)

**Les kératinocytes basaux** sont directement en contact avec la jonction dermo-épidermique puisqu'ils sont directement accrochés à cette membrane basale. Ils **représentent entre 80 et 90% des cellules de la couche basale**. Ce sont des cellules caractérisées ici par leur couleur plutôt claire au microscope ainsi que leur cytoplasme et noyau allongé (Figure 5) (Cribier, 2021). L'ensemble de ces kératinocytes forme une couche très fine constituée **d'une seule assise cellulaire** et sont tous reliés entre eux par des **desmosomes**. Les desmosomes correspondent à des attaches mécaniques entre les cellules adjacentes, assurant la **cohésion** et la **résistance** aux contraintes mécaniques. Ils permettent aux cellules de rester liées les unes aux autres tout en leur permettant une certaine flexibilité et mobilité. **Parmi les kératinocytes basaux, se distingue trois populations de cellules** différentes du fait de leur fonction mais qui

restent identiques entre elles morphologiquement. Sont retrouvées **les cellules souches de l'épiderme** situées en grande majorité au niveau des crêtes inter-papillaires (replis ou saillies de la peau, s'étendant dans la couche basale de l'épiderme et s'imbriquant dans le derme papillaire, créant ainsi des régions de contact plus étroit entre l'épiderme et le derme). Certaines sont **capables d'auto-renouvellement** lors des divisions cellulaires dites symétriques donnant naissance à deux cellules souches identiques en tous points et permettant ainsi de maintenir ou d'augmenter le pool de cellules souches présent dans l'épiderme. D'autres sont **capables de différenciation** lors de divisions cellulaires dites asymétriques au cours desquelles, une des deux cellules issues de la mitose va conserver les propriétés de la cellule mère tandis que l'autre va acquérir des caractéristiques et des fonctions différentes afin d'aboutir, *in fine* à l'obtention de cellules différenciées. Sont également retrouvées des **cellules dites amplificatrices** qui vont subir une division cellulaire avant de rentrer dans le compartiment de différenciation et des **cellules post-mitotiques**, c'est-à-dire des cellules qui ont perdu leur capacité à se diviser (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005 ; Cribier, 2021).

Les **mélanocytes** quant à eux, représentent entre **5 et 10% des cellules** de la couche basale de l'épiderme. Ce sont des **cellules dendritiques** (cellules possédant de nombreuses extensions cytoplasmiques), qui vont venir s'insérer de façon régulière entre les kératinocytes basaux. Ces cellules sont responsables de la production de **mélanine**, pigment jouant un rôle majoritaire dans la pigmentation de la peau et qui permet notamment de protéger la peau face au rayon du soleil. Au sein des mélanocytes de l'épiderme, deux types de mélanine coexistent ; **l'eumélanine** qui est un pigment de couleur brun à noir, et la **phéomélanine**, qui lui est plutôt jaune à rouge. Ce n'est pas en fonction du nombre de mélanocytes que la peau peut être plus ou moins foncée mais en fonction du type de mélanine synthétisé en majorité ainsi que du niveau d'activité des mélanocytes (Figure 6) (Delevoye et al., 2011 ; Melissopoulos et Levacher, 2012).

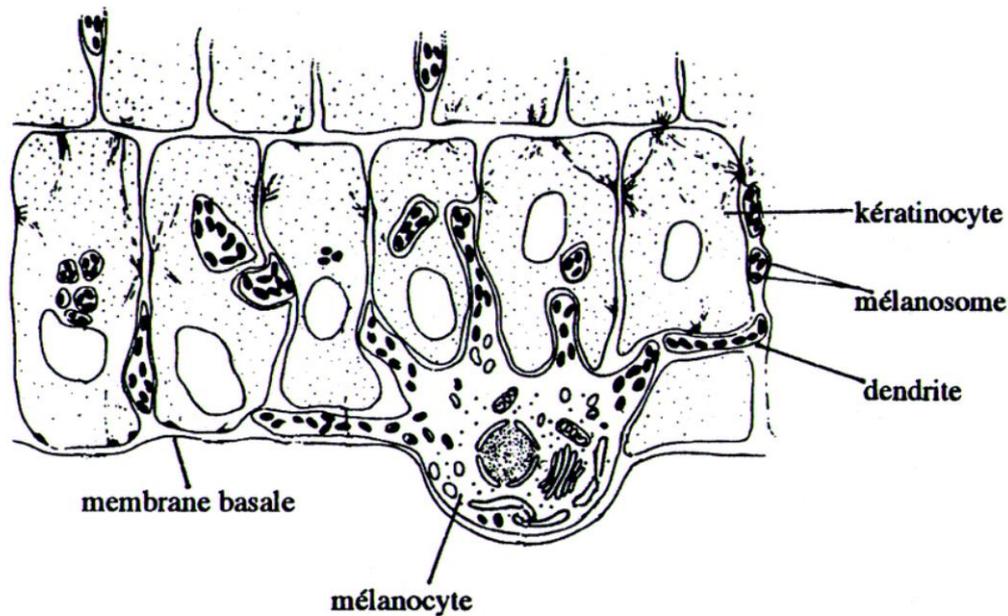


Figure 6 : Représentation schématique d'un mélanocyte  
(Extrait de Melissopoulos et Levacher, 2012)

Les **cellules de Merkel** représentent seulement **0,5 à 5% des cellules** de la couche basale. Ce sont des **cellules neuro-épithéliales** de petites tailles, elles possèdent un noyau dit plurilobé et volumineux. Il est également possible d'observer des granules dans leur cytoplasme qui vont être impliquées dans la synthèse et le stockage d'un bon nombre de **neuromédiateurs**. Ces cellules de Merkel sont réparties de manière irrégulière au sein de la couche basale ; elles sont reliées aux kératinocytes par le biais de desmosomes. Ces cellules jouent un rôle majeur dans les **fonctions neuronales, endocrines ou encore immunologiques** de la peau. Les cellules de Merkel sont des **mécanorécepteurs** responsables de la **sensation tactile fine** ; elles sont particulièrement sensibles aux pressions légères et aux stimuli tactiles détaillés. Lors d'un stimulus extérieur, les cellules de Merkel vont libérer le contenu de leurs granules et les neuromédiateurs ainsi libérés vont venir stimuler les fibres nerveuses auxquelles elles sont directement associées (Bouvier et Crest, 2014 ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005 ; Moll and al., 2005).

### 2.2.1.2. La couche épineuse

La **couche épineuse**, aussi connue sous le nom de **stratum spinosum** ou **couche de Malpighi** est la couche la **plus épaisse** de l'épiderme, et est composée de quatre à cinq assises cellulaires. Ici, seuls deux types de cellules sont retrouvées ; les **kératinocytes** et les **cellules de Langerhans** (Figure 7) (Cribier, 2021).

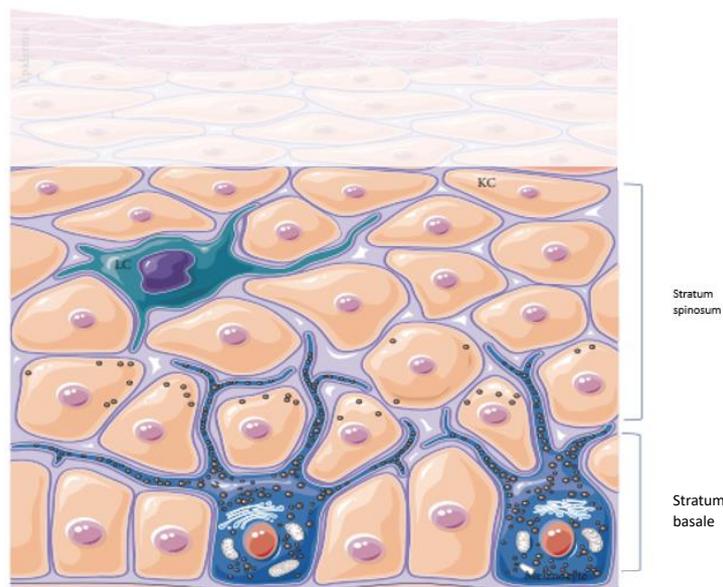


Figure 7 : Schéma de la couche épineuse et de ses constituants  
(Extrait adapté de Abdallah et al., 2017)

Les **kératinocytes** en migrant de la couche basale vers la couche épineuse se sont différenciés et sont devenus **plus gros, fusiformes**. Ils sont tous liés entre eux par de nombreux desmosomes, donnant à ces cellules un aspect d'épine en microscopie optique, d'où le nom de couche « épineuse ». Cette liaison étroite entre les kératinocytes permet de participer à **l'imperméabilité** de la peau. Les kératinocytes vont également se charger en **kératine**, protéine jouant un rôle dans la **fonction barrière** de la peau, ainsi qu'en **mélanine**. Les kératinocytes du *stratum spinosum* marquent le début de la kératinisation, un processus au cours duquel les cellules kératinocytaires subissent des changements morphologiques et biochimiques pour se transformer, petit à petit, en cornéocytes, les cellules les plus matures de la couche cornée (Cribier, 2021 ; Haftek et Simon, 2019 ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005).

Les **cellules de Langerhans** sont des **cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes\*<sup>1</sup> T**. Elles font partie du système immunitaire inné de l'organisme, jouant un rôle

<sup>1</sup> Tous les mots suivis d'une étoile sont définis dans le glossaire.

essentiel dans la **défense contre les agents pathogènes** et dans la régulation de l'immunité. A noter que les expositions répétées aux UV, de même que l'âge peuvent induire une diminution de leur fonction immunitaire (Valladeau, 2006).

### 2.2.1.3. La couche granuleuse

La **couche granuleuse**, que l'on appelle également **stratum granulosum**, comporte quant à elle une à quatre assises cellulaires. Il s'agit de la **dernière couche de cellules nucléées** de l'épiderme bien qu'ici, les noyaux présents dans les cellules commencent à dégénérer. Dans cette couche de l'épiderme, sont retrouvés des kératinocytes qui vont avoir une forme aplatie et fusiforme (Figure 8) (Cribier, 2021).

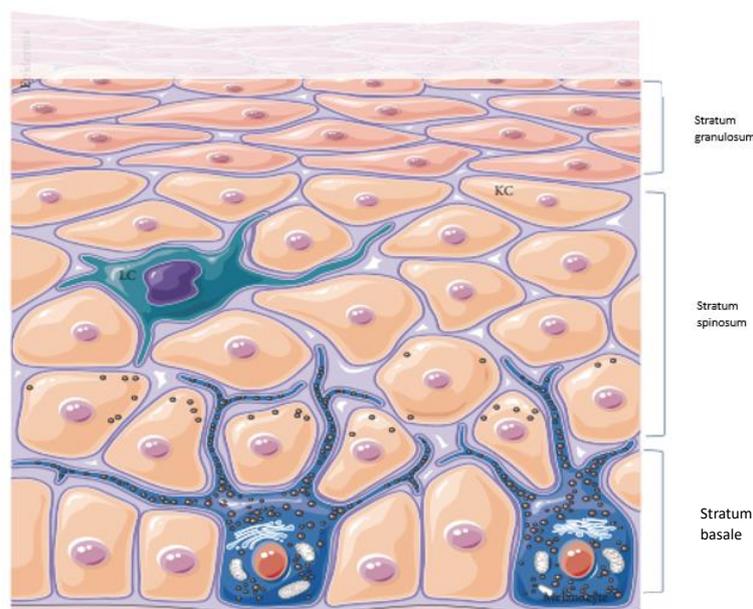


Figure 8 : Schéma de la couche granuleuse et de ses constituants (Extrait adapté de Abdallah et al., 2017)

Ces kératinocytes contiennent dans leur cytoplasme des **granules de kératohyaline**, structure protéique dans laquelle se trouve **plusieurs types de filaments protéiques**. En très grande majorité, sont observés des **filaments de loricine**, il s'agit d'une protéine non structurale qui intervient dans la fonction barrière des cornéocytes, elle interagit également avec la kératine, ce qui permet d'offrir une flexibilité à la couche cornée. **L'involucrine** est également retrouvée dans les granules de kératohyaline. Cette dernière jouerait un rôle central dans la kératinisation, mais également dans le renforcement de la barrière cutanée en améliorant la cohésion entre les cornéocytes de la couche cornée, et en créant des liaisons entre des lipides et des protéines, ce qui permet *in fine* d'aider à stabiliser la structure du

*stratum corneum*, assurant solidité et résistance à la peau. Et enfin se trouve de la **profilaggrine** correspondant au précurseur de la filaggrine dont le rôle sera précisé un plus tard (Freeman et Sonthalia, 2023 ; Nithya et al., 2015 ; Matoltsy, 1975). Les kératinocytes de la couche granuleuse possèdent également des **kératinosomes**, correspondant à des **granules de sécrétions** qui, au fur et à mesure que les kératinocytes migrent vers les couches supérieures, vont venir fusionner avec la membrane cytoplasmique des kératinocytes afin de libérer leur contenu dans l'espace extracellulaire. Les lipides contenus dans les kératinosomes ainsi libérés vont participer à la formation du « **ciment intercellulaire** » (Holbrook et al., 1989).

#### 2.2.1.4. La couche claire

La **couche claire**, aussi nommée ***stratum lucidum***, n'apparaît qu'aux endroits où la peau est la plus épaisse comme la paume des mains ou encore la plante des pieds. Il s'agit d'une zone de transition entre le *stratum granulosum* et le *stratum corneum*, qui permet de diminuer la friction entre ces deux couches (Figure 9) (Cribier, 2021).

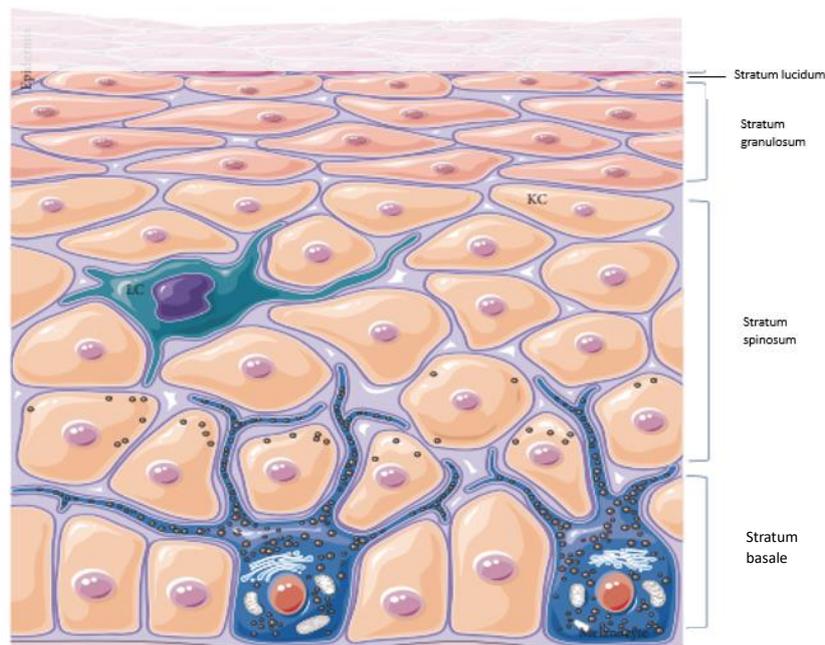


Figure 9 : Schéma de la couche claire  
(Extrait adapté de Abdallah et al., 2017)

Elle ne comporte qu'une à trois assises cellulaires. Les cellules composant cette couche de l'épiderme sont **translucides**, d'où le terme de « couche claire », elles sont également mortes puisque dans la phase de différenciation des kératinocytes, le noyau de ces cellules a disparu laissant place à une vacuole\*. Le cytoplasme est composé d'une substance claire riche en lipides qui dérive de la kératohyaline et qui donne l'aspect transparent à ces cellules.

### 2.2.1.5. La couche cornée

La **couche cornée** ou **stratum corneum** est la couche la plus externe de l'épiderme, directement en **contact avec le milieu extérieur**. Cette couche est composée de cinq à quinze assises cellulaires. Dans cette couche de l'épiderme il n'est plus question de kératinocytes mais de **cornéocytes**, forme mature et stade de différenciation final des kératinocytes de l'épiderme (Figure 10) (Cribier, 2021).

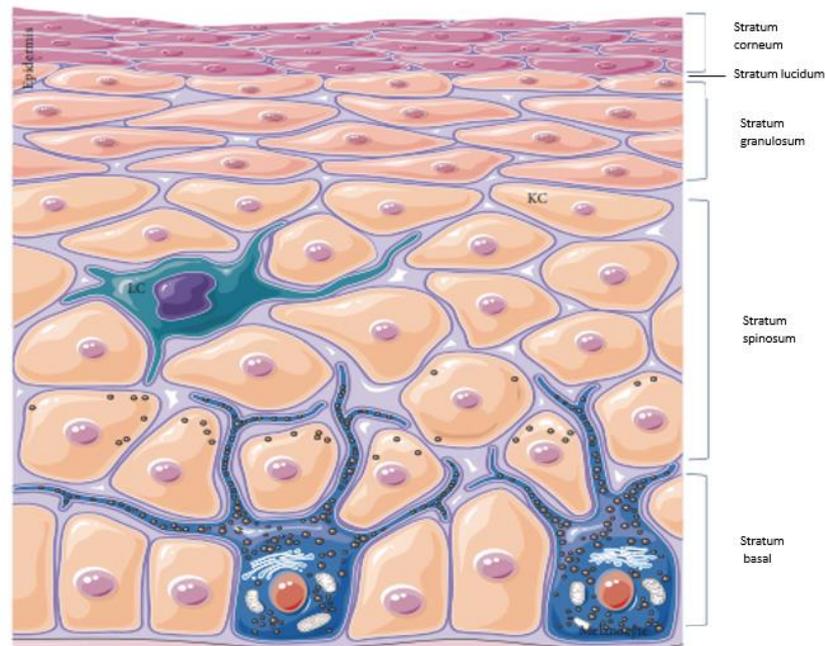


Figure 10: Schéma de la couche cornée  
(Extrait adapté de Abdallah et al., 2017)

Lors du processus final de différenciation des kératinocytes en cornéocytes, de nombreux changements sont observés. En effet lors du passage de la couche granuleuse à la couche cornée, les **kératinocytes perdent leur noyau** et leur organites intracellulaires et **s'aplatissent**. Ces cellules sont dites « **mortes** » mais conservent tout de même une activité biochimique. Par ailleurs, le contenu des grains de kératohyaline est déversé dans le cytoplasme de la cellule, induisant la **production de filaggrine** par un processus de déphosphorylation et de protéolyse de son précurseur, la profilaggrine. La filaggrine ainsi créée va alors s'agréger avec des filaments de kératine, permettant de former *in fine* la **matrice cytoplasmique des cornéocytes** (Hoover and Eggink, 2022 ; Haftek et Simon, 2019). Enfin, dans la partie basse du *stratum corneum*, la filaggrine va subir une **désimination** ou encore nommée **citrullination**. Il s'agit d'une modification post-traductionnelle, réalisée par des

peptidyl-arginine désiminases en présence de calcium et qui va permettre à la filaggrine de se détacher des filaments de kératine pour former des **monomères de filaggrine**. Ces monomères vont ensuite subir une dégradation via l'intervention d'une cascade de protéases\* ; la caspase 14, la calpaïne I et enfin la bléomycine hydrolase. A l'issue de ce processus, divers acides aminés sont alors obtenus : de l'**acide urocanique** et également de l'**acide pyrrolidone carboxilique**, qui représentent les constituants des « **facteurs naturels d'hydratation ou FNH** », ou encore en anglais les NMF ; « natural moisturizing factors » (Figure 11) (Méchin et al., 2011).

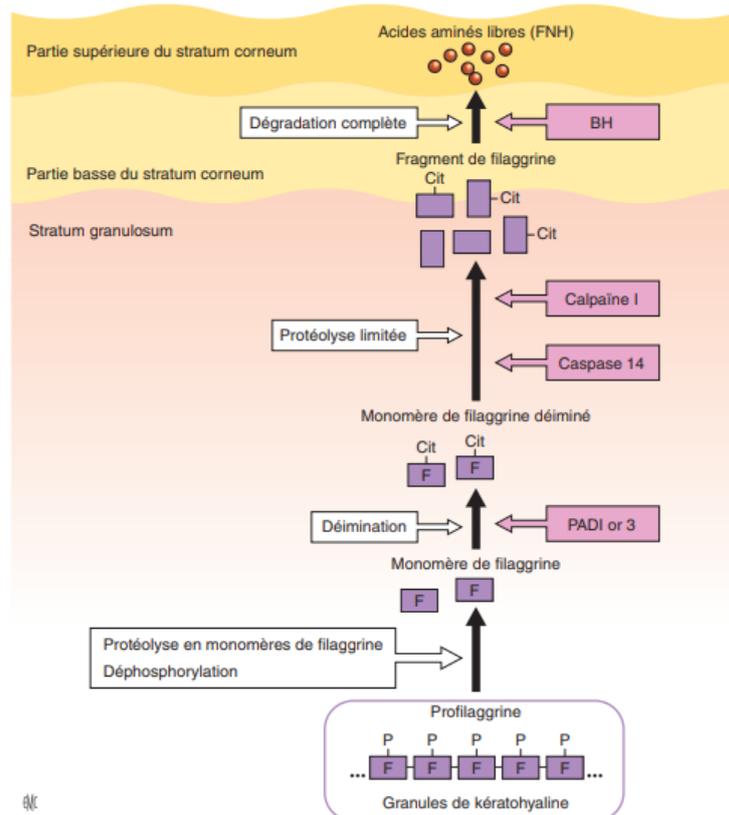


Figure 11 : Représentation schématique du métabolisme de la filaggrine (Extrait de Duplan et Nocera, 2018)

La cohésion des cellules constituant la couche cornée est assurée par des structures spécialisées liant les cornéocytes entre eux et qui peuvent être apparentées aux desmosomes, ce sont les cornéodesmosomes. Les cornéocytes, une fois formés, sont progressivement éliminés de la surface de la peau lors d'un processus d'exfoliation naturelle appelé **desquamation** qui résulte de l'activité de différentes enzymes principalement celle de la stéroïde-sulfatase. Ce processus de desquamation va alors induire la destruction des attaches intercornéocytaires ainsi que des cornéodesmosomes ainsi que du ciment intercellulaire et va ainsi permettre le détachement des cornéocytes un à un, induisant la formation d'amas de cellules que l'on appelle **squames**. Puis, de nouveaux kératinocytes se différenciant en

cornéocytes provenant des couches inférieures de l'épiderme prennent leur place, assurant ainsi un **renouvellement constant** de la couche cornée (Hafttek et Simon, 2019).

#### **2.2.1.6. Film hydrolipidique**

Le **film hydrolipidique** est un **film invisible** qui recouvre la couche cornée sur l'ensemble de la surface corporelle et qui se **renouvelle en permanence**. Il est composé principalement **d'eau**, de **divers lipides** mais également de **sébum** (mélange de lipides synthétisés par les glandes sébacées (cf.chapitre 2.2.2.)) et de **résidus** provenant du processus de desquamation comme les squames ou encore de la filaggrine. Il s'apparente à une émulsion eau dans huile, pour laquelle les composants de la phase aqueuse sont principalement de l'eau provenant soit des couches profondes de la peau soit de la transpiration ; des substances minérales comme le chlorure de sodium mais également des composés azotés tels que l'urée ou l'ammoniac, ainsi que des métabolites du glucose comme l'acide lactique ou l'acide pyruvique. Concernant les composants de la phase huileuse, sont retrouvés principalement des acides gras, du sébum, mais également des céramides, des triglycérides, du squalène ou encore du cholestérol (Elkhyat et al., 2013).

Le **pH du film hydrolipidique est légèrement acide, compris entre 4,2 et 6,7**, ce qui permet de limiter la prolifération bactérienne potentiellement néfaste pour l'organisme. Il possède un rôle barrière puisqu'il assure une fonction de protection de la peau et de l'organisme en général vis-à-vis du milieu extérieur. Cependant, le film hydrolipidique est relativement fragile et un déséquilibre de ce dernier peut par exemple entraîner soit une peau grasse lorsque la présence de lipides y est trop importante soit *a contrario* une peau sèche lorsque la quantité de lipides est trop faible.

#### **2.2.2. Jonction dermo-épidermique**

La **jonction dermo-épidermique** est comme son nom l'indique située entre l'épiderme et le derme. Il s'agit d'une zone de liaison entre ces deux couches cutanées présentant une **structure complexe** ainsi que des composants spécifiques assurant l'intégrité structurale et fonctionnelle de la peau. Elle apparaît comme une ligne ondulée possédant une épaisseur d'environ **100 nanomètres** (Figure 12) (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005). Elle joue un rôle fondamental dans l'adhésion des cellules basales de l'épiderme à la membrane basale permettant le maintien de l'intégrité structurale de la peau en assurant une **liaison**

**solide entre les cellules épidermiques et le derme.** Cette jonction possède également un rôle dans la **stabilité** et la **régénération** de la peau via la communication cellulaire entre l'épiderme et le derme. Il est possible de diviser cette jonction dermo-épidermique en **plusieurs parties** (de l'épiderme jusqu'au derme) : la **membrane cytoplasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme**, la **lamina lucida** et la **lamina densa** (qui seront détaillées dans le même chapitre) et enfin une **zone fibrillaire** (Nicolas et al., 1993).

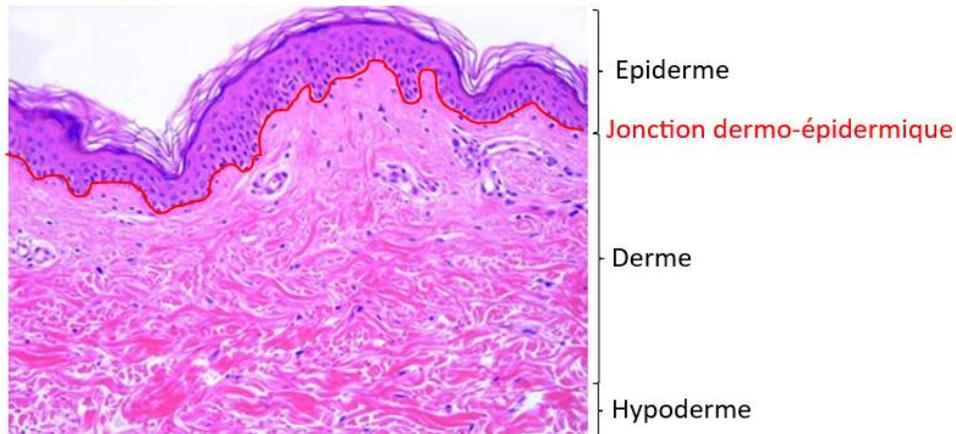


Figure 12 : Coupe histologique de la peau et mise en évidence de la jonction dermo-épidermique (Adapté de Smoller et Hiatt, 2009)

#### **2.2.2.1. La membrane cytoplasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme**

La membrane cytoplasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme est **formée par les membranes plasmiques soit des kératinocytes, des mélanocytes ou encore des cellules de Merkel** présentes au pôle basal de l'épiderme. Sont également retrouvées à ce niveau de la jonction dermo-épidermique des **structures d'ancrages**. En effet, au niveau de la membrane basale des kératinocytes sont retrouvés des **hémidesmosomes**, jouant un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité structurale de l'épiderme en assurant l'ancrage des cellules épithéliales basales au derme sous-jacent.

Concernant les mélanocytes et les cellules de Merkel, ils ne possèdent pas d'hémidesmosomes comme les kératinocytes, pour leur servir d'ancrage et d'adhésion, **les mélanocytes** utilisent des **systèmes d'adhésion focales**, tandis que pour les **cellules de Merkel**, une **densification de la membrane plasmique** au contact d'une terminaison nerveuse est observée.

#### 2.2.2.2. La lamina lucida et la lamina densa

La **lamina lucida** (Figure 13) est en contact direct avec la membrane cytoplasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme, elle possède une épaisseur comprise entre **20 et 40 nanomètres**. Observée en microscopie électronique à transmission, il s'agit d'une zone claire aux électrons, d'où son nom de « lucida » ; phénomène dû à sa composition très enrichi en glycosaminoglycanes qui laissent passer les électrons. Elle est composée principalement de **glycoprotéines** et de **protéoglycanes** et est également traversée par les filaments d'ancrage de laminine\* 5.

La **lamina densa** (Figure 13) quant à elle possède une épaisseur comprise entre **30 et 60 nanomètres**. Lors de son observation en microscopie électronique à transmission, il s'agit d'une zone qui est dense aux électrons du fait de sa composition riche en fibrilles qui viennent absorber les électrons. Elle est principalement constituée de **collagène de type IV**, de **laminines 10 et 7**, de **perlecan**, qui est un protéoglycane, ainsi que de **nidogène**, aussi dénommé entactine, qui est une glycoprotéine servant d'intermédiaire de liaison entre le collagène de type IV et la laminine. La **lamina densa** est également une zone intermédiaire d'ancrage pour les filaments d'ancrage qui sont issus de l'épiderme ainsi que du derme papillaire (Nicolas et al., 1993 ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005).

#### 2.2.2.3. La zone fibrillaire

La **zone fibrillaire** ou **sublamina densa** (Figure 13) est en continuité avec le derme papillaire sous-jacent. Elle comporte des filaments d'ancrages constituées de collagène de type VII, assurant l'ancrage des fibres de la **lamina densa** à la première couche du derme. Cette liaison est cruciale pour la stabilité et la résistance mécanique de la membrane basale.

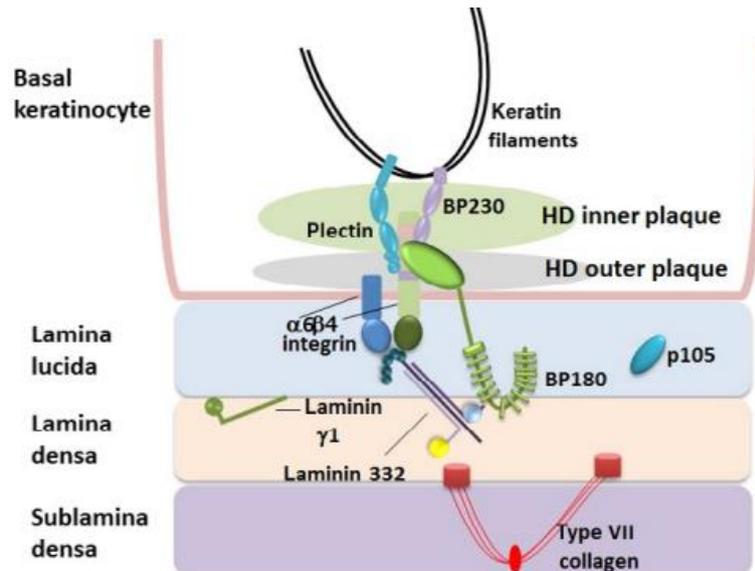


Figure 13 : Schéma récapitulatif des différentes couches de la jonction dermo-épidermique, de ses constituants et de leurs interactions (Goletz et al, 2017)

### 2.2.3. Derme

Le **derme** est l'une des couches principales de la peau, située sous l'épiderme et au-dessus de l'hypoderme. Il constitue la couche moyenne de la peau, et possède une épaisseur comprise entre **1 à 2 millimètres**. Il est plus épais au niveau de la plante des pieds ou de la paume des mains, tandis qu'il est plus fin au niveau des paupières par exemple. Le derme est un **tissu conjonctif** composé d'une **matrice extracellulaire** produite par les **fibroblastes**, représentant les cellules principales du derme. Il est ainsi composé en grande partie d'eau, ainsi que de fibres d'élastine, de collagène et de protéoglycane. Dans ce tissu conjonctif sont également retrouvés des **vaisseaux sanguins**, des **terminaisons nerveuses**, des **glandes sudoripares**, des **follicules pileux** ainsi que des **cellules de l'immunité** comme les macrophages ou les cellules dendritiques (Figure 14) (Prost-squarcioni et al., 2008).

Le derme est divisé en **trois couches superposées**, de la zone la plus superficielle à la plus profonde : le **derme papillaire**, puis le **derme réticulaire** et enfin le **derme profond** qui se distingue difficilement du derme réticulaire (Figure 15).

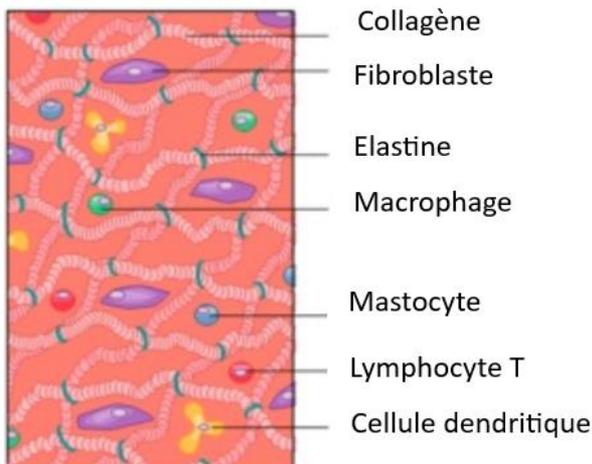


Figure 14 : Représentation schématique des composants du derme  
(Extrait adapté de Gaur et al., 2017)

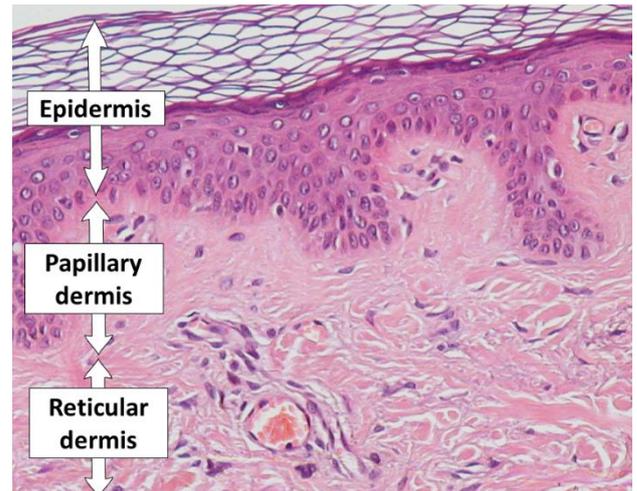


Figure 15 : Coupe histologique du derme et mise en évidence des différents couches dermiques  
(Extrait de la galerie médicale Häggström, 2022)

### 2.2.3.1. Le derme papillaire

Le **derme papillaire** est la **couche la plus superficielle** du derme en contact direct avec la jonction dermo-épidermique. Elle forme ce que l'on appelle des **papilles dermiques**, d'où le terme « papillaire ». Il s'agit de prolongements de forme conique du derme qui viennent s'insérer entre les crêtes épidermiques, donnant alors un aspect ondulé à cette zone (Figure 15). Ces papilles dermiques vont jouer un rôle essentiel dans les **échanges nutritifs**. En effet, entre le derme et l'épiderme de **nombreux échanges nutritionnelles et métaboliques** sont observés par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; le derme fournit ainsi de l'oxygène et des nutriments aux différentes couches de l'épiderme (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005). Par ailleurs, les papilles dermiques, par leur forme ondulée créées des motifs uniques chez chaque individu et forment alors les empreintes digitales. A l'intérieur du derme papillaire, se trouve de nombreux **fibroblastes**, plus nombreux et plus actifs dans cette zone du derme. Ce sont des cellules aplaties et allongées qui peuvent être soit fusiformes soit doté de prolongements. Les fibroblastes sont principalement responsables de la **production et de la sécrétion des protéines structurelles de la peau**, telles que le collagène de type I et III, l'élastine et les glycosaminoglycanes. Ils participent ainsi à la synthèse de la matrice extracellulaire, contribuant à la **fermeté**, à l'**élasticité** et à la **souplesse de la peau** (Cribier, 2021).

Dans cette zone, il y a également d'autres cellules comme des **histiocytes** (cellules polyvalentes pouvant devenir des macrophages) mais aussi des **mastocytes**, ou encore des **lymphocytes** (dont nous reparlerons dans le chapitre 2.2.3.3). La présence de vaisseaux sanguins et de terminaisons nerveuses est également observée.

#### **2.2.3.2. Le derme réticulaire et le derme profond**

Le **derme réticulaire** correspond à la **partie la plus épaisse du derme**. Contrairement au derme papillaire, il s'agit d'un **tissu conjonctif dense**, composé de fibre de **collagène** et de **fibres d'élastine** entremêlées, cependant il y a moins de fibroblastes dans cette partie du derme. En revanche cette région du derme, en plus des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses, présente des glandes sébacées et sudoripares ainsi que des follicules pileux.

Le **derme profond** est difficile à distinguer du derme réticulaire. Il est directement en contact avec l'hypoderme sous-jacent. Dans cette partie du derme il est parfois possible de commencer à observer des adipocytes.

#### **2.2.3.3. Focus sur les cellules immunitaires du derme**

En plus des fibroblastes, qui sont les cellules principales du derme, sont également observées d'autres populations cellulaires comme les **macrophages**, les **mastocytes** et les **cellules dendritique**. Ce sont des **cellules appartenant au système immunitaire inné** jouant un rôle dans la protection de l'organisme vis-à-vis d'agents extérieurs potentiellement pathogènes.

Les **macrophages** sont des cellules immunitaires spécialisées. Il s'agit de grandes cellules possédant une demi-vie de plusieurs mois voire année. Ils font partie des **leucocytes\*** (globules blancs) et jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire en défendant l'organisme contre les agents pathogènes, en éliminant les cellules anormales ou mortes, ainsi qu'en contribuant à la cicatrisation et à la régénération tissulaire. Les macrophages ont une **capacité phagocytaire remarquable**, ce qui signifie qu'ils peuvent ingérer et détruire des particules étrangères, telles que les bactéries, les virus, les cellules mortes et d'autres substances nuisibles à l'organisme (Doutre, 2009 ; Underhill et al., 2012). Les macrophages jouent également un rôle important dans la **présentation des antigènes** (Figure 16). Après avoir phagocyté des agents pathogènes ou des substances étrangères, ils présentent les antigènes aux lymphocytes, stimulant ainsi la **réponse immunitaire adaptative**. Les

macrophages peuvent sécréter des **cytokines** et d'autres molécules signalant à d'autres cellules immunitaires la présence d'une infection ou d'une inflammation. Après une blessure ou une inflammation, les macrophages interviennent dans le **processus de guérison** en éliminant les débris cellulaires et en favorisant la régénération tissulaire en libérant des facteurs de croissance. Les macrophages peuvent adopter **différents états fonctionnels** selon les signaux de leur environnement. Ils peuvent être polarisés par exemple vers un **profil pro-inflammatoire** (macrophages dit M1) ou **anti-inflammatoire** (macrophages dit M2), en fonction du contexte biologique (Arranz et al., 2012). Les macrophages jouent ainsi un **rôle crucial** en dermatologie en participant à divers processus physiologiques et pathologiques de la peau. Leur présence et leur activité sont impliquées dans plusieurs affections dermatologiques, jouant un rôle dans la **réponse immunitaire cutanée** et la **régulation de l'inflammation cutanée**. Les macrophages expriment une variété de **récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRRs)** qui leur permettent de détecter les agents pathogènes, les produits bactériens, les toxines et les signaux de danger libérés lors de l'inflammation. Parmi ces récepteurs, on compte les **récepteurs Toll-like (TLRs)**, les **récepteurs NOD-like (NLRs)** et les **récepteurs de type C à la lectine (CLR)**, qui activent les voies de signalisation intracellulaire conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires (comme l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale(TNF $\alpha$ )), de chimiokines et de prostaglandines. Ces médiateurs recrutent d'autres cellules immunitaires vers le site de l'inflammation cutanée telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes, activent les cellules endothéliales et modulent la réponse immunitaire locale. Les macrophages possèdent également un rôle important dans la résolution de l'inflammation cutanée en produisant des médiateurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 et la lipoxine A4 (Figure 16). Ces médiateurs aident à supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires et à restaurer l'homéostasie tissulaire après la résolution de l'inflammation. Les macrophages interagissent étroitement avec d'autres cellules immunitaires présentes dans la peau, telles que les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les mastocytes, pour moduler la réponse immunitaire et réguler l'inflammation cutanée de manière coordonnée. Par ailleurs, dans les zones cutanées riches en sébum, les macrophages permettent de maintenir un équilibre lipidique en phagocytant le sébum en excès. Les macrophages jouent également un rôle dans la cicatrisation des plaies cutanées, en sécrétant des facteurs de croissance et des cytokines qui favorisent la prolifération des cellules épithéliales et des fibroblastes, ainsi que la formation

de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse\*) (Figure 16). Les macrophages M2, jouent un rôle important dans la promotion de la prolifération cellulaire et la synthèse de la matrice extracellulaire. Les macrophages continuent de jouer un rôle dans la phase de remodelage tissulaire. Ils aident à éliminer les cellules et les composants de la matrice extracellulaire excédentaires, à réduire la taille de la cicatrice et à renforcer la structure tissulaire. Les macrophages sécrètent également des facteurs de croissance qui favorisent la maturation des tissus et améliorent la fonctionnalité de la cicatrice (Feng et al., 2024 ; Adib et al., 2022 ; Abdallah et al., 2017).

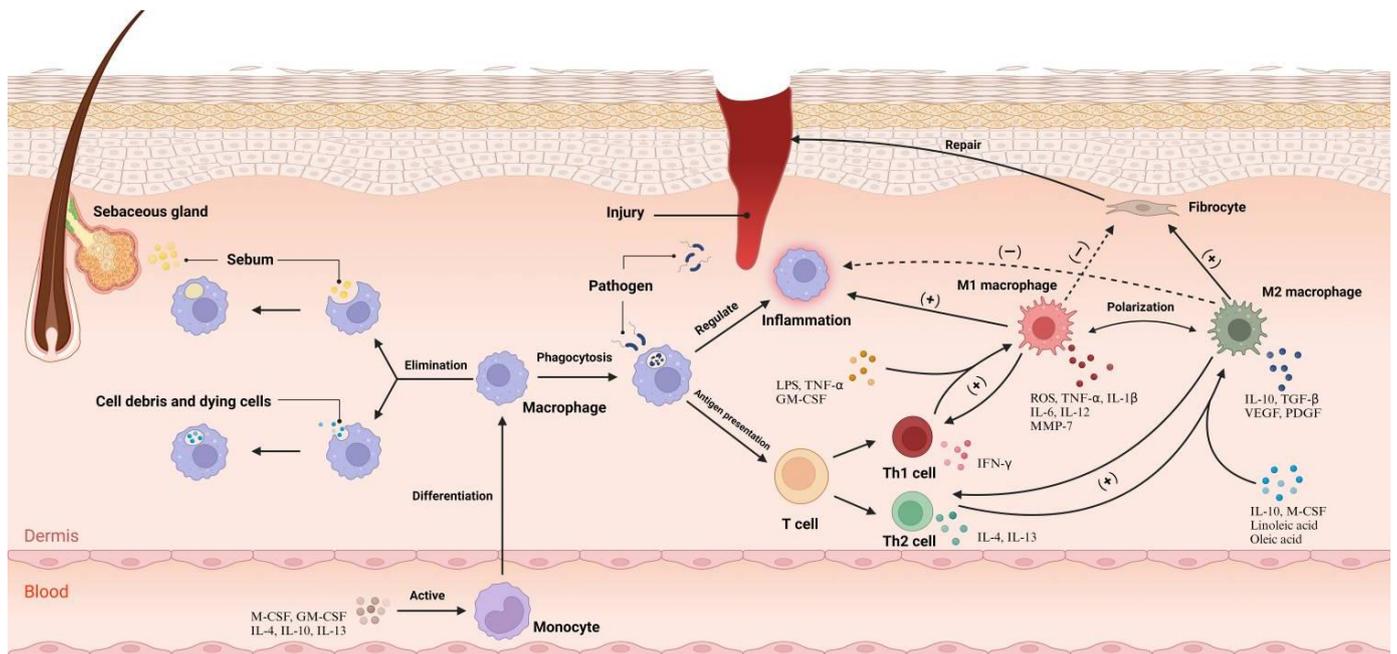


Figure 16 : Rôle des macrophages au niveau cutané : phagocytose, inflammation, cicatrisation (Feng et al., 2024)

Les **mastocytes** sont des cellules immunitaires importantes, elles sont plutôt grandes et possèdent de nombreuses granules cytoplasmiques. Ils sont connus pour leur rôle dans les **réactions allergiques et inflammatoires**, mais ils participent également à d'autres processus biologiques. Au sein des granules cytoplasmiques, il y a principalement de l'**histamine\*** et de la **tryptase\*** mais aussi des **protéases** et des **facteurs chimiotactiques\***. A la surface des mastocytes se trouve des **récepteurs à forte affinité pour les immunoglobulines\* E (IgE)**, et lorsqu'un antigène spécifique aux mastocytes s'approche, il se fixe sur les IgE, entraînant un signal activateur de la voie calcique, responsable *in fine* de la dégranulation, c'est-à-dire de l'**exocytose\*** du contenu des granules, permettant de détruire l'agent pathogène mis en cause (Lortholary et al., 1991 ; Janway et al., 2009). Ils sont également impliqués dans l'**inflammation**, puisque lors de leur activation, des médiateurs pro-inflammatoire vont être

libérés en grande quantité et notamment l'histamine. L'histamine : 1) provoque une vasodilatation des vaisseaux sanguins cutanés, ce qui entraîne une augmentation de l'afflux sanguin et une rougeur locale (érythème) ; 2) augmente également la perméabilité vasculaire, favorisant ainsi la sortie des cellules immunitaires vers le site de l'inflammation. Les mastocytes libèrent alors des **chimiokines**, telles que le facteur chimiotactique des éosinophiles (ECF), qui attirent d'autres cellules immunitaires, telles que les neutrophiles, les éosinophiles et les cellules dendritiques, vers le site de l'inflammation cutanée. Ces cellules immunitaires contribuent à **l'amplification de la réponse inflammatoire et à l'élimination des agents pathogènes**. Les médiateurs inflammatoires libérés par les mastocytes activent également les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins cutanés, entraînant une augmentation de l'expression des molécules d'adhérence facilitant ainsi le **recrutement des cellules immunitaires** et leur extravasation depuis la circulation sanguine vers les tissus. Les mastocytes peuvent également **interagir avec les terminaisons nerveuses cutanées** et libérer des médiateurs inflammatoires qui stimulent les **récepteurs nociceptifs**, provoquant ainsi des sensations de douleur et de démangeaison au niveau cutané. Les mastocytes peuvent enfin jouer un rôle dans la **cicatrisation**. Leur effet de vasodilatation et d'augmentation de la perméabilité vasculaire favorise l'afflux de cellules immunitaires et de facteurs de croissance nécessaires à la réparation tissulaire. De plus, les mastocytes jouent un rôle dans la stimulation de la prolifération cellulaire et la synthèse de la matrice extracellulaire pendant la phase de prolifération de la cicatrisation des plaies. Ils sécrètent des facteurs de croissance tels que le **facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)** et le **facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ )**, qui favorisent la migration et la prolifération des cellules épithéliales et des fibroblastes, ainsi que la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Les mastocytes sécrètent des médiateurs et influencent l'activité des fibroblastes permettant ainsi de contribuer à la maturation et à la réorganisation de la matrice extracellulaire et à renforcer et remodeler le tissu cicatriciel (Wulff and Wilgus, 2013 ; Ribatti 2024).

Les **cellules dendritiques** sont des cellules immunitaires jouant un rôle crucial dans la **réponse immunitaire adaptative**, notamment dans la **reconnaissance des antigènes** et **l'activation des lymphocytes T et B**. Elles forment une population hétérogène et possèdent de longs prolongements cytoplasmiques appelés dendrites. Ce sont des cellules capables de migrer dans les organes lymphoïdes secondaires\*. Elles représentent **l'interface entre l'immunité innée**, via la reconnaissance non spécifique et la capture de l'antigène (Ag), **et**

**l'immunité spécifique**, par induction et polarisation de la réponse lymphocytaire T. Ce sont par ailleurs les seules cellules capables de stimuler les lymphocytes T naïfs (Girolomoni et al., 2006). Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la **capture, le traitement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T**. Elles peuvent capturer des antigènes provenant d'agents pathogènes, de cellules tumorales ou d'autres substances étrangères. Après avoir capturé les antigènes, les cellules dendritiques mûrissent et migrent vers les ganglions lymphatiques, où elles présentent ces antigènes aux lymphocytes T naïfs. Cette interaction induit une **réponse immunitaire adaptative**, dans laquelle les lymphocytes T activés se multiplient et acquièrent des fonctions effectrices pour lutter contre les agents pathogènes (Figure 17) (Sarkis et Stephan, 2022 ; Rosenzwaïq et Gluckman, 1998). En plus de déclencher des réponses immunitaires, les cellules dendritiques contribuent à **maintenir la tolérance immunitaire** en éliminant les cellules présentant des antigènes non dangereux ou « antigène du soi », régulant ainsi les réponses immunitaires pour **éviter les réactions auto-immunes**. Les cellules dendritiques de la peau participent à la régulation de l'inflammation cutanée en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'interleukine-6 (IL-6) et TNF- $\alpha$  et des médiateurs inflammatoires en réponse à différents stimuli et jouent un rôle clé dans l'activation des réponses immunitaires innées et dans la promotion de l'inflammation cutanée. Elles peuvent influencer l'activation et la polarisation d'autres cellules immunitaires présentes dans la peau, telles que les lymphocytes T, les macrophages et les cellules mastocytaires (Sarkis et Stephan, 2022).

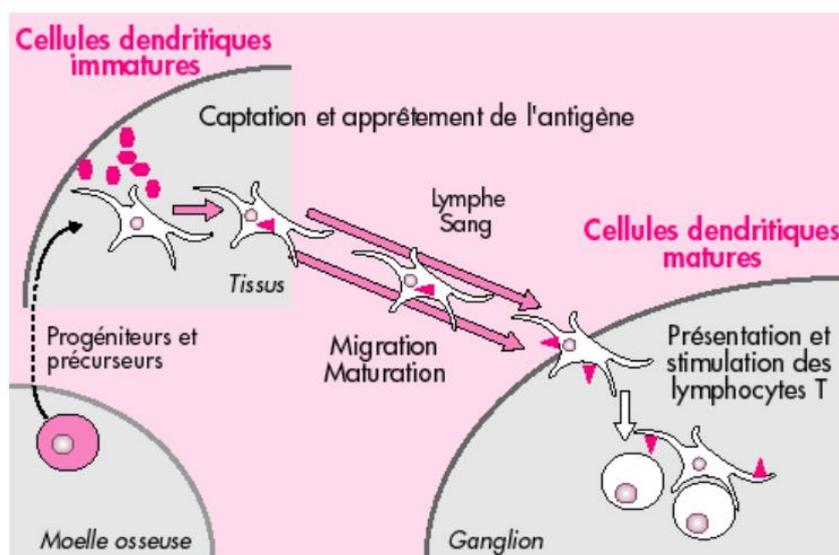


Figure 17 : Présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les cellules dendritiques (Extrait de Rosenzwaïq et al., 1998)

#### 2.2.3.4. La matrice extracellulaire

La **matrice extracellulaire** du derme (mais également d'autres tissus) est un **réseau tridimensionnel** complexe de composants **protéiques**, de **glycoprotéines** et de **glycosaminoglycanes** situé entre les cellules de cette couche de la peau. Elle offre un support structurel et contribue à de nombreuses fonctions biologiques du derme.

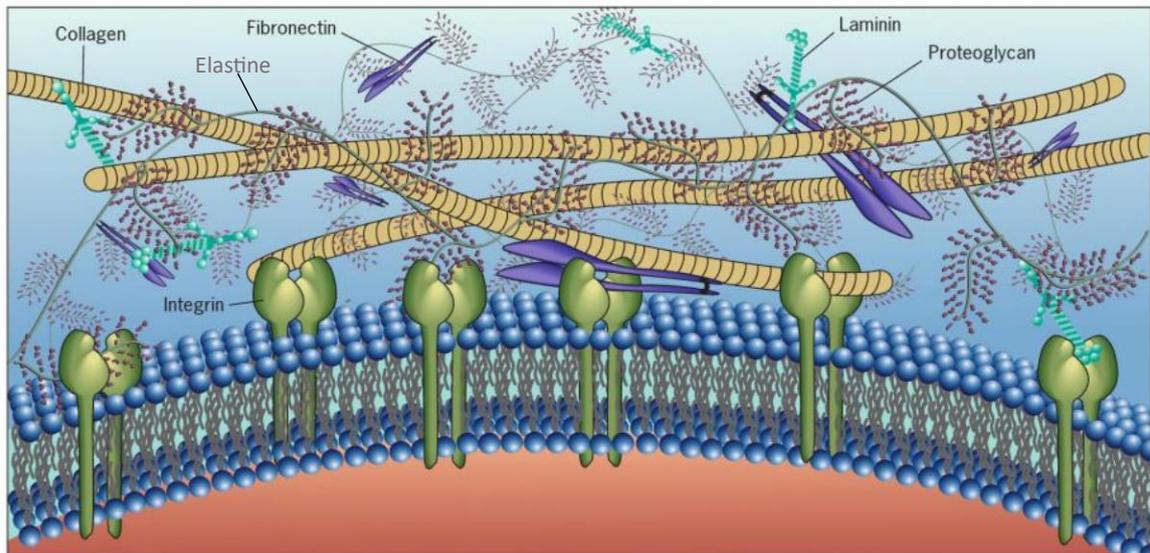


Figure 18 : Vue d'ensemble de l'organisation macromoléculaire de la matrice extracellulaire (Adapté de Karp, 2009)

Les **fibres élastiques** sont responsables de l'**élasticité** de la peau. Elles sont composées d'un **noyau de monomère d'élastine polymérisé** et recouverte par des microfibrilles et des protéines structurales (Figure 18). Il existe **trois sortes de fibres** en fonction de la proportion d'élastine et de glycoprotéine qu'elles possèdent, les fibres oxytalanes, les fibres élastiques matures et les fibres d'élaunine. Les élastines sont reliées entre elles par des **desmosines**, qui sont des liaisons covalentes. Tandis que la matrice extracellulaire est hydrophile, l'élastine, elle, est **hydrophobe**. Ainsi, pour minimiser les interactions qu'elle a avec le milieu extracellulaire, elle change de conformation et se replie sur elle-même. (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005 ; Hornebeck et Wallach, 2009).

Le **collagène** constitue l'un des composants les plus importants de la matrice extracellulaire du derme, représentant la **protéine structurale dominante** de cette couche de la peau et est **synthétisé par les fibroblastes**. Il joue un rôle crucial dans la résistance, la fermeté et la structure de la peau. Le collagène est une **protéine fibreuse** formée par **l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques enroulées en hélice**. Différents types de collagène, comme le type I qui est le plus abondant puisqu'il représente à lui seul 90% du

collagène et le type III, sont présents dans le derme, chacun ayant une structure et une fonction spécifiques. Les fibres de collagène s'associent pour former un **réseau tridimensionnel**. Les fibres de collagène les plus épaisses sont situés dans le derme réticulaire et les plus fines dans le derme papillaire. Par ailleurs, le collagène est constamment synthétisé et dégradé dans la peau pour maintenir son équilibre. Des processus de renouvellement et de régulation sont nécessaires pour maintenir une quantité adéquate de collagène dans le derme, bien qu'en vieillissant la quantité de collagène tend à diminuer, d'environ 1% par an dès 25 ans (De Jaeger et Cherin, 2012).

Dernier composant de la matrice extracellulaire, la **substance fondamentale** est un **gel visqueux et hydraté** composé principalement de **glycosaminoglycanes**, de **protéoglycanes**, de **glycoprotéines** et **d'eau**, dans lequel baignent les fibres d'élastines et le collagène. Les **glycosaminoglycanes**, tels que l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate et la dermatane sulfate ont la **capacité de retenir l'eau**, assurant l'hydratation et la souplesse des tissus. Les **protéoglycanes** sont des **protéines liées aux glycosaminoglycanes**, jouant un rôle essentiel dans la **régulation de la viscosité** de la substance fondamentale ; ils contribuent à maintenir sa structure et son hydratation. Les **glycoprotéines**, notamment la **fibronectine** et la **laminine**, interagissent avec les cellules, les protéoglycanes et d'autres composants de la matrice pour assurer **l'adhésion cellulaire et la communication cellulaire** (Maquart, 2015 ; Prost-squarcioni et al., 2008).

#### **2.2.4. Hypoderme**

**L'hypoderme** est la couche la plus profonde de la peau, située sous le derme. Son **épaisseur est très variable** en fonction des zones corporelles mais également des individus, du sexe (plus épais chez la femme), du mode de vie et de la génétique. Par exemple, il va être plutôt épais au niveau des fesses mais fin voire inexistant au niveau des paupières. Par ailleurs l'hypoderme peut varier entre 15 à 30 % du poids corporel total dans les cas d'obésité (Criber, 2021).

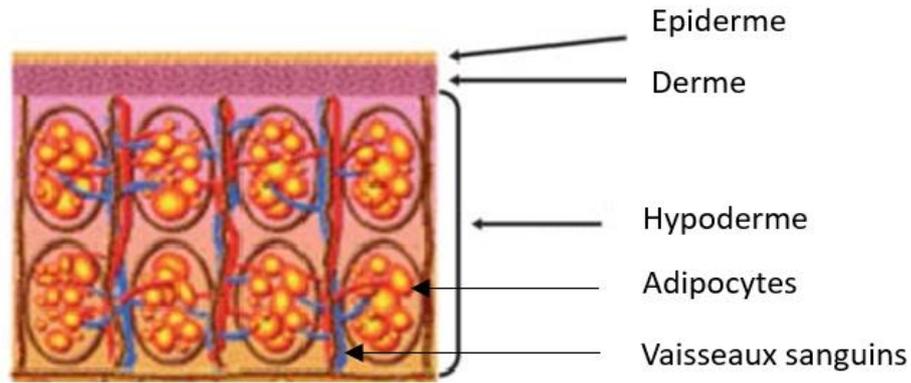


Figure 19 : Représentation schématique de l'hypoderme et ses composants  
(Adapté de Gonzaga da Cunha et al., 2014)

Il est constitué de **tissu adipeux** composé d'**adipocytes**, cellules spécialisées dans le **stockage des lipides**. Au sein des adipocytes, les lipides, constitués de triglycérides principalement, sont stockés sous forme de **gouttelettes lipidiques**, que l'on appelle **adiposome**. Il existe par ailleurs **deux types majeurs de tissus adipeux**, le tissu adipeux **blanc** et le tissu adipeux **brun** auquel sont associés des types d'adipocytes différents (Figure 19) (Clément et Dugail, 2015). Dans le **tissu adipeux blanc** se trouvent des **adipocytes blanc uniloculaires**, comportant qu'un seul adiposome volumineux. Ils agissent comme des **réservoirs d'énergie** en stockant l'excès de calories sous forme de graisse pour une utilisation ultérieure, fournissant ainsi une réserve d'énergie au corps. Ils peuvent sécréter des hormones et des cytokines, jouant un rôle dans la régulation métabolique et dans la communication avec d'autres organes du corps (Dugail et Ferré, 2002). Dans le **tissu adipeux brun** se trouve des **adipocytes bruns multiloculaires**, contenant plusieurs petites gouttelettes lipidiques. Les adipocytes bruns sont spécialisés dans la production de chaleur corporelle, la **thermogenèse**, par activation d'une protéine appelée « thermogénine » ou « UCP1 » (protéine découplante 1 de la mitochondrie), qui permet la conversion de l'énergie stockée sous forme de graisse en chaleur plutôt qu'en production d'adénosine triphosphate (ATP). Les adipocytes bruns sont souvent localisés dans des régions spécifiques du corps, telles que la région cervicale, la région supra-claviculaire, le long de la colonne vertébrale et autour des organes internes chez les nourrissons. Chez les adultes, ils sont également présents, mais en moindre quantité.

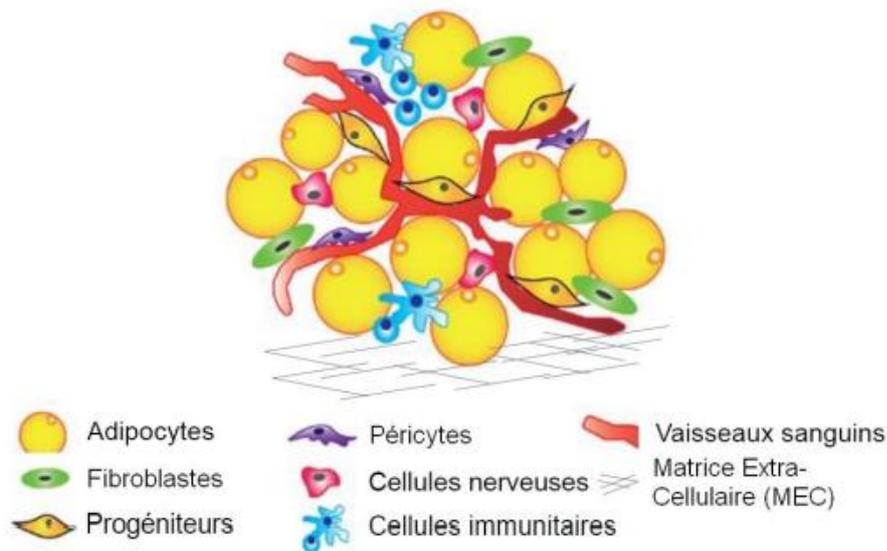


Figure 20 : Représentation schématique des constituants du tissu adipeux de l'hypoderme (Extrait adapté de Shukla and al., 2015)

Au sein de l'hypoderme se trouvent également des **fibroblastes**, des **macrophages** ainsi que des **cellules endothéliales** (Figure 20). L'hypoderme joue donc un rôle vital dans la fonctionnalité globale de la peau en tant que couche de soutien, d'isolant thermique et de réserve énergétique. Sa composition en tissu adipeux et ses propriétés contribuent significativement aux caractéristiques physiques et fonctionnelles de la peau.

### **2.3. Les annexes cutanées**

Les **annexes cutanées**, sont des structures associées à la peau qui ne font pas partie de l'épiderme ou du derme, mais qui jouent un **rôle important dans les fonctions de la peau**. Les annexes cutanées regroupent les **phanères** tels que les **poils** et **cheveux** et les **ongles** (non détaillé) ainsi que les **glandes cutanées**, parmi lesquels se trouve les **glandes sudoripares**, les **glandes sébacées**.

#### **2.3.1. Glandes sudoripares**

Les **glandes sudoripares eccrines** sont les **plus répandues** dans le corps humain. Elles sont retrouvées sur presque toutes les régions corporelles avec des densités variables, mais sont particulièrement abondantes au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds et du front. Ce sont des glandes dites **exocrine**, c'est-à-dire qu'elles produisent une substance qui sera sécrétée par l'intermédiaire d'un canal, ici notamment à la surface de la peau. Ce sont des **glandes simple, tubuleuse, en spirale** et sont constituées d'un **peloton sudoripare** (partie

pelotonnée de la glande composée d'une partie sécrétrice et d'une partie excrétrice) situé à l'intérieur du derme. Elles possèdent un **canal excréteur** qui traverse l'épiderme pour finir par un **orifice** à la surface de la peau (Figure 21). Ces glandes sont innervées par le système nerveux sympathique qui permet la régulation de la production et de la sécrétion de sueurs. Les glandes eccrines sont constitués de **deux types de cellules**, d'une part des **cellules épithéliales** permettant **l'absorption et la sécrétion d'électrolytes** et d'autre part, des **cellules myoépithéliales**, qui vont jouer le rôle de **moteur de l'excrétion**. Les glandes eccrines sont impliquées dans la thermorégulation en libérant de la **sueur**, liquide **incolore** et **inodore**, directement à la surface de la peau. La sueur produite par ces glandes est principalement composée d'eau, de sels minéraux et de certains déchets métaboliques comme de l'urée (Dubus et Vergier, 2000 ; Pierard-Franchimont et Piérard, 2007 ; Rocour et Maillard 2022).

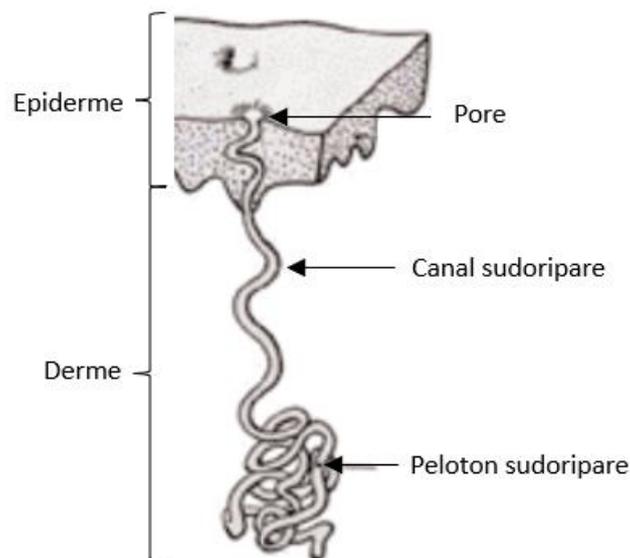


Figure 21 : Représentation d'une glande sudoripare eccrine (Extrait adapté de « Structure des annexes cutanées », 2005)

Les **glandes sudoripares apocrines** sont localisées dans des **zones spécifiques** du corps humain comme les aisselles, la région génitale ou encore le cuir chevelu. Ces glandes ont la particularité d'être **directement annexées au follicule pileux**, dont le canal sécrétoire débouche dans l'orifice folliculaire, au niveau du collet du poil, juste au-dessus de l'ouverture de la glande sébacée, pour *in fine* atteindre la surface de la peau (Figure 22). *A contrario* des glandes eccrines, elles ne sont pas impliquées dans la thermorégulation bien qu'elles sécrètent également de la **sueur** mais en moindre quantité. Cette dernière comporte principalement de l'eau, des composés organiques comme l'ammoniaque ou l'urée ainsi que des lipides et des

protéines et n'est **pas inodore** puisqu'elle est sécrétée au niveau de zone où une **forte population bactérienne** est observée. Les bactéries vont venir dégrader les lipides présents dans la sueur en acides gras volatils (notamment l'acide butyrique) via l'action de diverses enzymes, ce qui pourra aboutir à la production d'une odeur pouvant parfois être perçue comme désagréable. L'excrétion des glandes apocrines s'activent seulement à partir de la **puberté** et est plutôt activée par des stimuli hormonaux et émotionnels, comme le stress, l'anxiété et la stimulation sexuelle (Dubus et Vergier, 2000 ; Pierard-Franchimont et Piérard, 2007 ; Rocour et Maillard 2022).

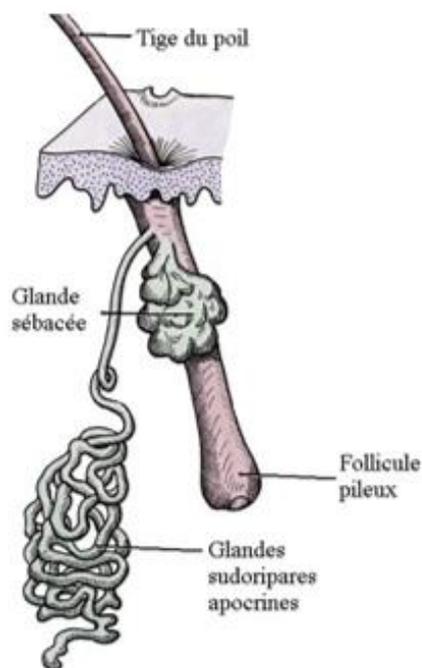


Figure 22 : Représentation d'une glande sudoripare apocrine (Extrait adapté de « Structure des annexes cutanées », 2005)

### 2.3.2. Glandes sébacées

Les **glandes sébacées** sont situées dans le derme et sont associées aux **follicules pileux**, par le canal excréteur, pour former le **complexe du « follicule pilo-sébacé »**. La **taille de ces glandes est inversement proportionnelle à la taille du follicule pileux associé**. Les glandes sébacées se retrouvent sur toute la surface du corps humain, excepté au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, mais sont particulièrement concentrés au niveau du visage et des cheveux. Ce sont également des **glandes exocrines** constituées de **cellules glandulaires**, les **séboocytes**, responsables de la **production et de la sécrétion du sébum**. Il existe **trois types de séboocytes** à l'intérieur d'une glande sébacée, qui se répartissent en **trois zones distinctes**

(Dubus et Vergier, 2000). Au niveau de la **zone périphérique**, se trouvent des **cellules indifférenciées** et **prolifératives**, caractérisées par leur aspect aplati et la présence d'un noyau. Lors du processus de différenciation, ces cellules vont alors se charger en lipides et migrer vers le centre de la glande. Au niveau de la **zone de maturation**, se trouvent des **séboocytes différenciés** (avec une taille augmentée) qui expriment des **marqueurs spécifiques**, permettant de **synthétiser du sébum**. Puis, au niveau de la **zone de nécrose**, se trouve des **séboocytes matures**, qui vont libérer leur contenu via un **processus de sécrétion dit holocrine\***, car elle résulte de la **lyse de la cellule**. Le sébum ainsi libéré va emprunter le canal excréteur pour atteindre la surface de la peau (Figure 23) (Bernard et Saint-Léger, 2000).

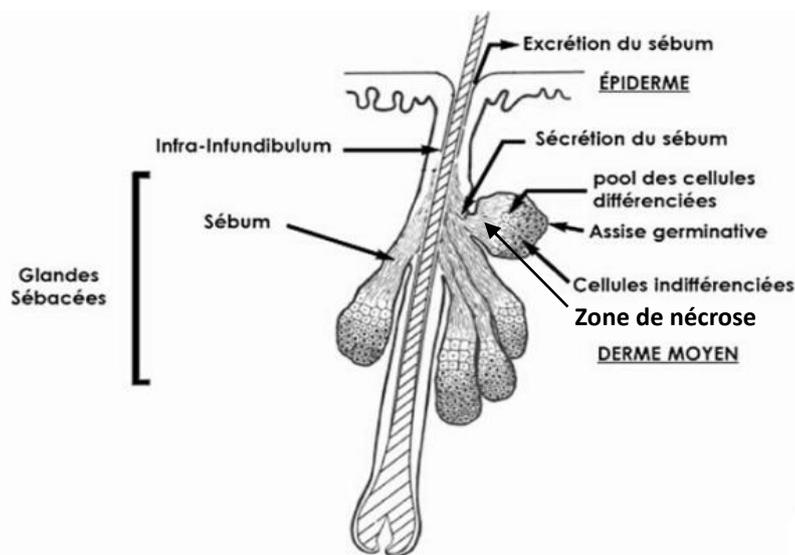


Figure 23 : Représentation schématique d'une glande sébacée  
(Adapté de Saint-Léger, 2003)

Le **sébum** est une substance lipidique composée de **lipides (notamment de squalène)**, **triglycérides**, **cires**, **cholestérols** mais aussi de **cellules mortes**. Le sébum possède des propriétés **lubrifiantes** et **protectrices** pour la peau et les cheveux. Sa sécrétion est régulée par les hormones androgènes en particulier mais elle peut varier en fonction de l'âge, de la génétique et d'autres facteurs hormonaux.

### **2.3.3. Le follicule pileux : poils et cheveux**

Le **follicule pileux** est une structure en forme de sac enfouie dans le derme qui abrite et soutient la croissance des poils. Ils sont répartis sur **l'ensemble de la surface corporelle** à l'exception de la paume des mains, la plante des pieds, et des muqueuses orales et génitales. Le follicule pileux est un **organe complexe** composé de nombreuses parties, qui a la capacité de se **renouveler de façon autonome, asynchrone et cyclique**, se renouvelant entre 8 à 10 fois

au cours de la vie. Avec la glande sébacée, ils forment l'**unité « pilo-sébacée »**, qui peut se diviser en **trois compartiments** : le **compartiment épithélial** (comprenant la matrice pileire, la gaine épithéliale interne et externe de la racine et la tige du poil), le **compartiment dermique** (comprenant la gaine conjonctive et la papille folliculaire) et la **glande sébacée** (décrite dans le chapitre ci-dessus) (Figure 24).

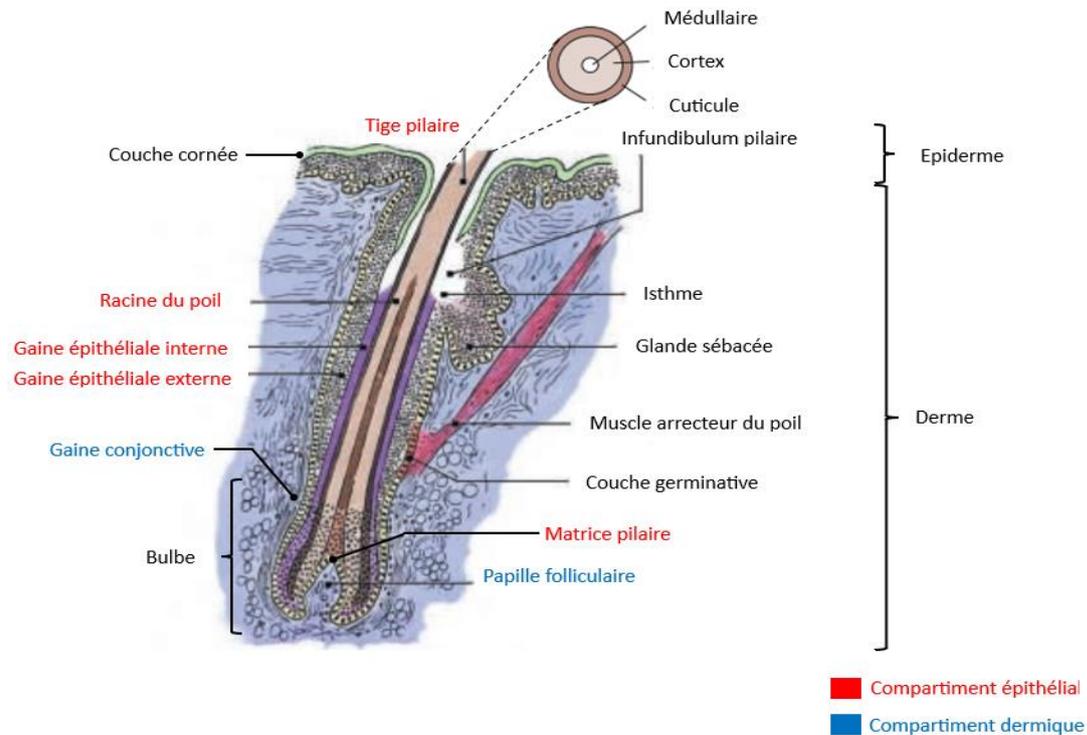


Figure 24 : Coupe transversale d'un follicule pilo-sébacé  
(Adapté de Dubus et Vergier, 2000 et de « Structure des annexes cutanées », 2005)

Au sein du **compartiment épithélial** se trouve une **matrice**, une **tige pileire**, ainsi qu'une **gaine épithéliale interne et externe** (composé de kératine) (Figure 24). La **matrice** est située à la **base du follicule pileux** et contient des **cellules peu différenciées et prolifératives**, à l'origine des cellules constituant le follicule pileux. La **structure visible** du poil correspond à la **tige pileire**, cette dernière est composée au centre d'un **canal médullaire** puis d'un **cortex** (représentant environ 80% de la tige pileire, composé de filament de kératine et de mélanine) et enfin à l'extérieur de la tige pileire, se trouve la **cuticule** s'emboitant avec la gaine épithéliale interne pour stabiliser le cheveu pendant sa croissance. La gaine interne est située entre le poil qu'elle entoure et la gaine externe, elle va nourrir le cheveu en cours de développement. La gaine externe quant à elle correspond à la continuité de la couche superficielle de l'épiderme. Au sein du **compartiment dermique**, se trouve une **gaine conjonctive** qui va venir entourer le follicule pileux sur toute la longueur. Cette gaine est **composée de tissus conjonctifs** produits

par les fibroblastes et constituée de collagène de type I et III, et d'une **membrane basale**, composé de laminine 1, de fibronectine, de protéoglycane et de collagène de type IV. Le compartiment dermique comporte également une **papille folliculaire** correspond à une cavité du bulbe pileux très **vascularisée**. Il s'agit d'un réservoir à facteurs de croissance ; elle fournit également nutriments et oxygène, nécessaires à la régénération et à la croissance du poil (Bernard, 2006 ; Péliissier-Alicot, 2023). En plus de ces deux compartiments, le follicule pileux est composé d'un **infundibulum**, d'un **isthme** et d'un **muscle arrecteur** (Figure 24). **L'infundibulum** est une cavité qui vient s'ouvrir à la surface de l'épiderme et se terminer à l'entrée du canal sébacé. En profondeur, l'infundibulum se prolonge par la gaine épithéliale externe. Par ailleurs, la tige du poil est contenue dans l'infundibulum sans attache ce qui lui donne une liberté de mouvement (« Structure des annexes cutanées », 2005). **L'isthme** correspond à la partie du follicule où les glandes sébacées s'abouchent. Il va de l'ouverture du canal sébacé jusqu'à la zone de renflement où le muscle arrecteur du poil s'insère dans le follicule. Le **muscle arrecteur du poil** est un muscle lisse oblique qui longe la face externe de la glande sébacée. Au niveau de sa partie inférieure il s'insère sur le follicule pileux au-dessus de la glande sébacée et au niveau de sa partie supérieure, il s'insère sur la lame basale de la jonction dermo-épidermique. Sous l'action du système nerveux sympathique, le muscle se contracte, provoquant ainsi le redressement du poil qui se verticalise (« Structure des annexes cutanées », 2005).

Concernant le cycle de vie du follicule pileux, celui-ci **comprend quatre phases principales** (Figure 25). La **phase anagène** correspond à la **phase d'allongement** du poil ou du cheveu, qui s'étend en moyenne de **3 à 4 ans**, avec des variations inter-individuelles. Dans des conditions normales, environ 85 à 90% des poils se trouvent dans cette phase. Comme les cellules se multiplient activement de nombreux facteurs de croissance, nutriment, protéine et vitamines ainsi que certaines hormones sont nécessaires au cours de cette phase. À la fin de la phase anagène, la production de pigments, la mitose des cellules et la différenciation de la gaine épithéliale interne sont inhibées. Débute alors la **phase catagène** qui correspond à une **phase de transition** pendant laquelle le follicule pileux ralentit son activité et se rétracte. Cette phase est relativement courte, durant environ **2 à 3 semaines**. Lors de cette phase, presque la moitié de la longueur du follicule pileux va être perdu ; le follicule pileux cesse de produire un nouveau poil et se prépare à entrer en phase télogène. La **phase télogène** correspond à une **phase de repos** du follicule pileux. Environ 10 à 15% des poils présents sur le corps se trouvent

dans cette phase. Le follicule pileux est inactif pendant cette période qui dure généralement **quelques mois**, il n'y a ni division cellulaire, ni activation des mélanocytes. Le poil reste attaché mais ne pousse pas activement. À la fin de la phase télogène, le poil existant est éjecté par un nouveau poil qui commence à croître à partir du bulbe pileux. La **phase exogène** correspond à la **chute du poil**. Le poil mature est expulsé du follicule pileux pour permettre le début du nouveau cycle de croissance (Dubus et Vergier, 2000 ; Pélissier-Alicot, 2023).

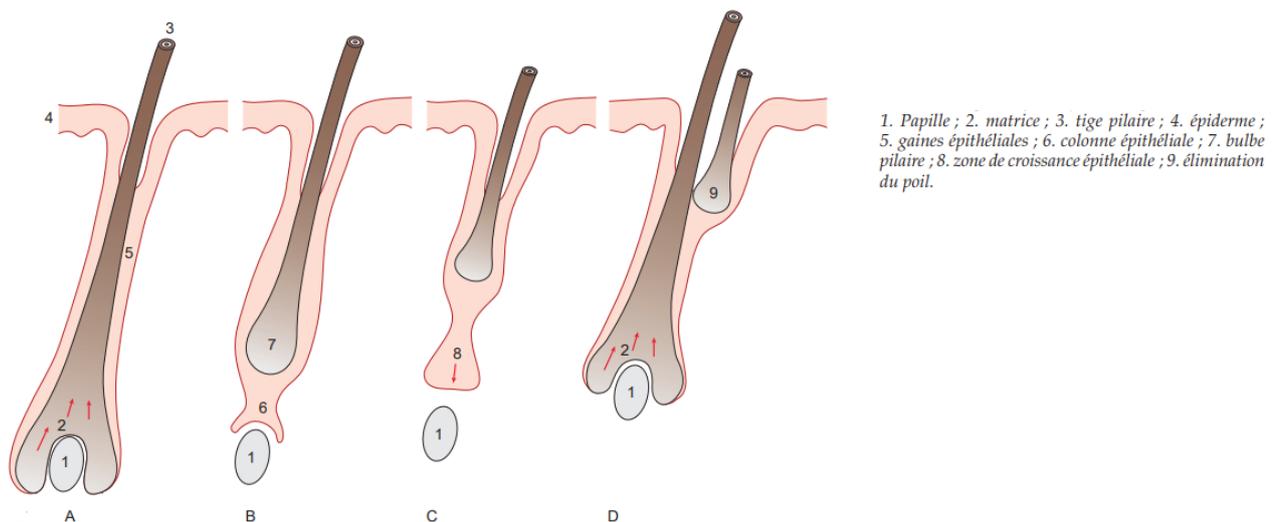


Figure 25 : Etapes du cycle de vie du follicule pileux

A – Phase anagène  
B – Phase catagène

C – Phase télogène  
D – Phase exogène

(Extrait de Dubus et Vergier, 2000)

## 2.4. Flore cutanée

La **flore cutanée**, également connue sous le nom de **microbiote cutané**, désigne l'ensemble des micro-organismes vivant à la surface de la peau. Cette flore est composée de **diverses bactéries, champignons, voire des virus et autres micro-organismes** qui colonisent la peau humaine de manière naturelle. Il est question de **flore résidente** aussi appelée **flore commensale**, puisqu'il s'agit de micro-organismes qui résident de manière stable et permanente sur la peau, et qui, dans des conditions physiologiques, ne sont pas pathogènes pour l'organisme. Les bactéries sont les composants principaux de la flore cutanée, et parmi elles, les genres *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* et *Streptococcus* sont fréquemment retrouvés (Figure 26). En plus des bactéries, des champignons comme *Malassezia* font également partie de la flore cutanée ainsi que des parasites de la famille des acariens comme les **Demodex** (Souissi et Mokni, 2019). La **flore cutanée transitoire**, quant à

elle, se réfère aux micro-organismes qui **colonisent temporairement la peau**, mais qui ne s’y installent pas de manière permanente (contrairement à la flore cutanée résidente), et peuvent être responsables de **certaines pathologies**. Ces micro-organismes sont souvent acquis par contact direct avec l’environnement extérieur ou d’autres surfaces, et ils peuvent rester sur la peau pour une période limitée avant d’être éliminés. Concernant la flore transitoire, peuvent être citées de **nombreuses bactéries** comme le *Staphylococcus Aureus* (bien qu’il soit retrouvé chez 20% de la population comme bactérie commensale de la peau), certains *Streptocoques*, et les genres *Bacillus*, *Pseudomas* et *Neisseiria*. Les **levures** tels que *Candida* font également partie de cette flore transitoire. Par ailleurs, grâce au **pH légèrement acide du film hydrolipidique de la peau**, l’environnement devient propice au micro-organisme constituant la flore cutanée, et permet de lutter efficacement contre les micro-organismes de l’environnement extérieur potentiellement pathogène.

La flore cutanée est extrêmement diverse et varie d’une région du corps à une autre (Figure 26). Certaines parties de la peau peuvent avoir des populations microbiennes différentes en raison de conditions environnementales spécifiques telles que l’humidité, la température et le pH.

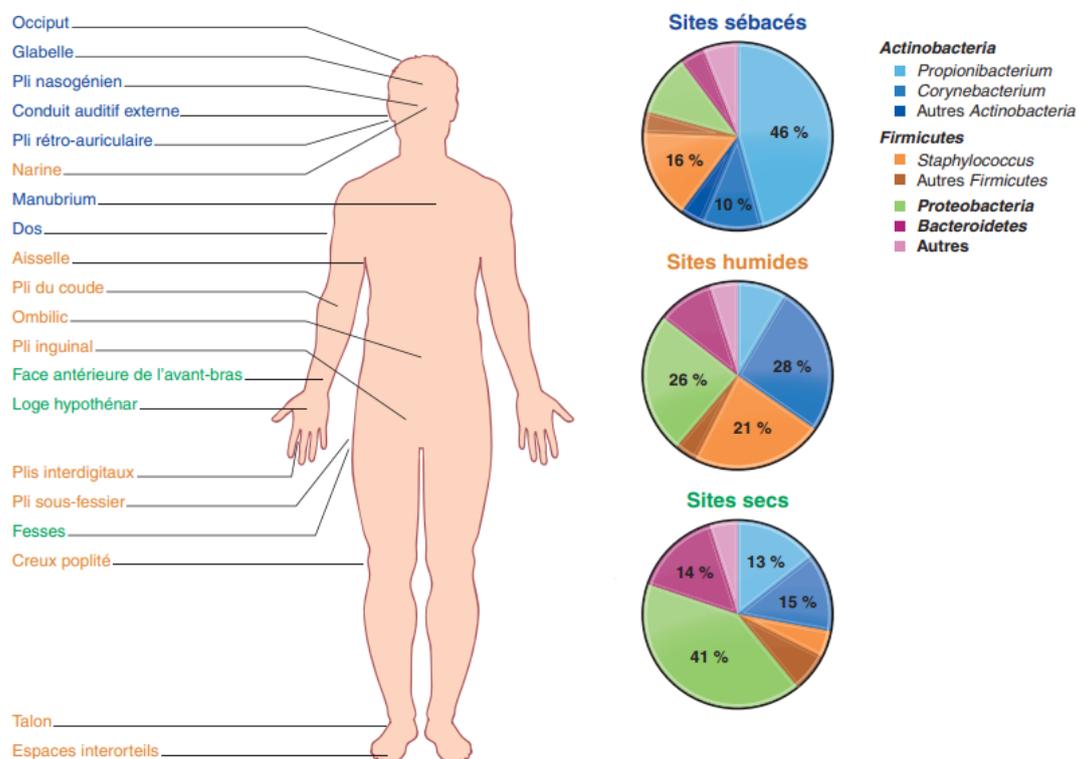


Figure 26 : Diagrammes représentatifs de la population bactérienne résidente en fonction de la localisation corporelle (Extrait de Souissi et Mokni, 2019)

Ces micro-organismes remplissent **plusieurs fonctions bénéfiques** pour la peau. Ils contribuent à **maintenir un équilibre microbiologique sain**, à **protéger contre les infections** en empêchant la colonisation par des agents pathogènes nocifs. Cet équilibre passe d'une part par un **phénomène de saturation**, les micro-organismes résidents vont épuiser les nutriments présents à la surface de la peau et occuper tout l'espace possible et disponible empêchant ainsi l'installation et le développement d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes. Mais aussi, certains micro-organismes de la flore commensales peuvent produire des **toxines** inhibant le développement de micro-organismes pathogènes. La flore commensale possède également un **rôle de soutien vis-à-vis du système immunitaire** en stimulant les réponses immunitaires, puisque les micro-organismes vont indirectement stimuler la phagocytose et la production d'anticorps. Un équilibre délicat dans la composition de la flore cutanée est essentiel pour maintenir la santé de la peau. Des perturbations dans cet équilibre, appelées **dysbiose cutanée**, peuvent contribuer à des problèmes de peau tels que les infections cutanées, l'eczéma, l'acné ou le psoriasis. Des facteurs tels que l'hygiène, l'utilisation de produits cosmétiques et même l'alimentation peuvent influencer la composition et l'équilibre de la flore cutanée (Chen and Tsao, 2013).

## **2.5. Rôles et propriétés de la peau**

### **2.5.1. Rôle barrière**

La peau représente le premier contact avec l'environnement et constitue la première ligne de défense contre les agressions extérieures tout en jouant un rôle d'interface entre le milieu interne et le milieu externe. Trois fonctions barrières distinctes sont assurées par la peau : barrière physique, barrière immunitaire et barrière photoprotectrice. La peau assure une réelle **barrière physique** via une fonction de **protection contre les chocs ou les égratignures**. Grâce aux composants majoritaires de la couche cornée, c'est-à-dire les cornéocytes, le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes, l'épiderme assure une **grande résistance mécanique** d'une part mais également permet d'éviter le passage de potentiels pathogènes ou autres molécules exogènes (Abdayem et Haftek, 2018). Le derme quant à lui, possède un véritable rôle dans la protection contre les chocs, constitué de collagène et d'élastine mais aussi d'acide hyaluronique, le derme agit comme un véritable **amortisseur** via son élasticité, sa fermeté mais également son épaisseur, ce qui lui permet d'absorber efficacement les chocs appliqués sur la peau. Enfin, l'hypoderme vient renforcer l'action du

derme dans la protection contre les chocs. Composé de cellules adipeuses et de collagène, il absorbe aussi les coups et protège également les tissus musculaires situés en dessous. La peau joue également un **rôle de barrière immunitaire** contre les micro-organismes externes tels que les bactéries, virus et champignons ou encore les substances chimiques qui pourraient être néfastes pour l'organisme (Sibaud et Redoules, 2008). En termes de **photoprotection**, la peau joue un rôle essentiel dans la **protection contre les rayons ultraviolets (UV)** émis par le soleil. Il existe 3 types d'UV : les UVA, UVB et UVC, cependant, seuls les rayons UVA et UVB atteignent la surface de la Terre, les UVC étant largement filtrés par l'atmosphère. Concernant les **rayons UVA**, ils possèdent une longueur d'onde plus longue, variant généralement de 320 à 400 nanomètres, leur permettant de pénétrer profondément dans la peau. Ils affectent alors les couches dermiques plus profondes et sont associés au **vieillessement cutané prématuré, aux rides, à la pigmentation irrégulière et peuvent contribuer au développement du cancer de la peau**. Les **rayons UVB** quant à eux, ont une longueur d'onde plus courte, variant généralement de 280 à 320 nanomètres et pénètrent moins profondément dans la peau. Ils affectent principalement l'épiderme et sont principalement **responsables des coups de soleil, du bronzage et contribuent également au développement des cancers de la peau**. Lorsque la peau est exposée aux UV, les mélanocytes produisent davantage de mélanine. Ce mécanisme est une réponse de protection de la peau qui vise à absorber et à disperser les rayons UV et à réduire les dommages potentiels causés à l'ADN. L'épiderme, composé de cellules kératinisées, fournit une barrière physique solide contre ces rayons UV, et plus la peau est épaisse, plus elle offre de protection contre les UV.

### **2.5.2. Régulation de la température**

Le derme possède un **rôle clé de régulation de la température** en mettant en place de nombreux mécanismes afin de maintenir une température corporelle aux alentours des **37°C** (thermorégulation efficace). Au sein du derme, les **glandes sudoripares** entrent en action, lorsque la température corporelle vient à **dépasser les 37°C**, elles enclenchent leur **mécanisme de sudation**. Ces glandes vont permettre d'humidifier la peau afin de la rafraichir et d'évacuer la chaleur, permettant alors de retrouver une température du corps optimale. A contrario, lorsque la température du corps est **inférieure à 37°C**, les **poils vont alors se dresser** dans le but de maintenir une couche d'air plus chaud au niveau de la peau, ce phénomène est plus connu sous le nom de « frisson ». Ce processus dégage également de l'énergie par **action des**

**muscles arrecteurs du poil**, permettant de faire remonter la température corporelle. Par ailleurs, les **nombreux vaisseaux sanguins** présents dans le derme permettent de maintenir la chaleur corporelle lors de l'exposition au froid par un processus de **vasoconstriction**, mais aussi de dégager de la chaleur lors de l'exposition au chaud par de la **vasodilatation** (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005). Bien qu'il ne soit pas directement impliqué dans les mécanismes de thermorégulation tels que la transpiration ou la vasodilatation, l'hypoderme contribue à maintenir la température corporelle en agissant comme un **isolant thermique**. En effet, cette couche de graisse sous-cutanée aide à minimiser les variations de température externe qui pourraient affecter la température corporelle interne. Par ailleurs, les adipocytes qui composent l'hypoderme permettent de stocker de l'énergie sous forme de graisse, qui peut être utilisée comme source d'énergie en cas de besoin, notamment pendant les périodes de froid lorsque le corps a besoin de plus de calories pour maintenir sa température.

### **2.5.3. Synthèse de la vitamine D**

C'est au niveau de l'**épiderme**, que via l'**action des UVB**, la **majeure partie de la vitamine D endogène est synthétisée** à partir d'un précurseur cutané, le 7-déhydrocholécalférol, aussi appelé la **pro-vitamine D3**, et possédant une structure proche de celle du cholestérol. Ce précurseur va se transformer en **pré-vitamine D3** puis sous l'action des UVB, il va être transformé en **vitamine D3** (ou cholécalférol) et venir se stocker au niveau des tissus adipeux. Au fur et à mesure des besoins du corps, cette vitamine va être relarguée dans le sang et transporter *via* la protéine de liaison à la vitamine D. Lors de son passage hépatique la vitamine D3 va subir une première hydroxylation sous l'action de la 25-hydroxylase, pour donner la **25-hydroxy-vitamine D3**. Il s'agit de la forme de vitamine D la plus présente au sein de notre organisme, pouvant circuler longtemps dans le sang ou alors être stockée au sein des tissus adipeux. Afin d'obtenir le métabolite terminal et la forme active de la vitamine D, il faut que ce composé passe au niveau rénal dans le but d'obtenir la **1,25-dihydroxyvitamine D3** appelée communément **calcitriol**, grâce à l'action de la 1 $\alpha$ -hydroxylase (Figure 27) (Tissandié et al., 2006). Cette vitamine D active possède de nombreuses actions indispensables puisqu'elle participe au **remodelage osseux**, car elle va également agir au niveau intestinal en **favorisant l'absorption du calcium et du phosphore** (permettant aussi de participer au

remodelage osseux), elle **contribue au fonctionnement normal du système immunitaire**, et possède un **rôle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires** (Mallet, 2013).

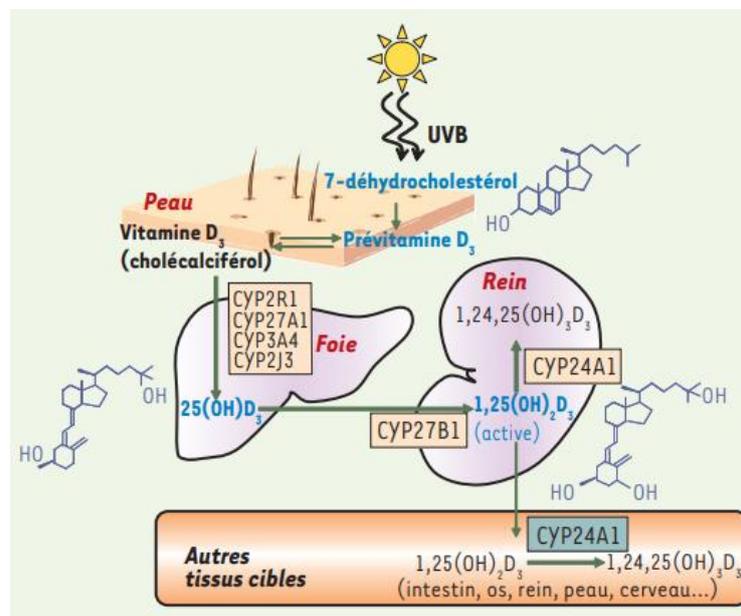


Figure 27 : Synthèse de la vitamine D  
(Extrait de Tissandié et al., 2006)

#### 2.5.4. Homéostasie hydrique

Cette **fonction d'hydratation, indispensable au bon fonctionnement de la peau** est assurée grâce à l'épiderme. Physiologiquement, la couche cornée est composée d'environ 20% d'eau tandis que l'épiderme, plus profond, compte environ 70% d'eau. Cet équilibre hydrique va permettre de jouer d'une part sur l'apparence de la peau mais également sur d'autres facteurs comme l'activité des enzymes cutanées ou encore la signalisation cellulaire. L'homéostasie hydrique va être assurée par **différents acteurs indispensables** ; dans un premier temps, les **lipides intercornéocytaires** jouent un rôle crucial dans la formation de la barrière cutanée et sont essentiels pour maintenir l'hydratation de la peau. Composés principalement de céramides (50%), cholestérol (25%) et d'acides gras libres (15%), cette composition peut varier selon l'âge, le sexe ou l'endroit du corps humain, les lipides intercornéocytaires forment une barrière hydrophobe qui prévient la perte d'eau excessive de la peau. Cela contribue à maintenir l'hydratation cutanée et à prévenir la déshydratation (Surlève-Bazeille, 2000). Les deuxièmes acteurs de cette homéostasie hydrique sont les **jonctions serrées** qui forment une **barrière imperméable** limitant le passage de molécules et de fluides entre les cellules. Elles sont constituées de **protéines transmembranaires spécifiques** qui se lient entre les cellules adjacentes, formant ainsi une barrière étanche. Le

dernier acteur de l'équilibre hydrique de la peau est le **facteur naturel d'hydratation (FNH)** localisé dans les cornéocytes de l'épiderme. Il est composé de divers composants hygroscopiques tels que des acides (l'acide pyrrolidone carboxylique et l'acide lactique) ; de sels inorganiques (l'urée, le phosphate, le sodium et le potassium) ; et également d'acides gras. Au niveau de la couche cornée, le FNH est libéré dans l'espace intercellulaire où il a un rôle crucial dans la régulation de l'hydratation cutanée en contribuant à maintenir un équilibre hydrique optimal dans la peau (Duplan et Nocera, 2018).

### **2.5.5. Sensation**

La peau est un **organe sensoriel complexe** contenant **différents types de récepteurs tactiles spécialisés**, tels que les **corpuscules de Meissner**, les **corpuscules de Pacini**, les **corpuscules de Merkel** et les **corpuscules de Ruffini** (Figure 28). Chacun de ces récepteurs est sensible à des types spécifiques de stimuli tactiles, comme la pression, le frottement, les vibrations, etc. Les récepteurs tactiles sont **répartis de manière inégale sur la surface de la peau**. Ils sont plus concentrés dans certaines zones, comme les bouts des doigts, les lèvres et les paumes des mains, dans lesquelles le sens du toucher est particulièrement développé. La peau est également équipée de nocicepteurs, terminaisons nerveuses spécialisées et sensibles à la douleur. Ces nocicepteurs sont sensibles à des stimuli divers, tels que la chaleur excessive, le froid, la pression intense, les coupures, les brûlures, les produits chimiques irritants. Ils envoient des **signaux d'alarme au cerveau** pour signaler un potentiel danger. Les **terminaisons libres intraépidermiques** sont des terminaisons nerveuses sensorielles qui se trouvent au sein de l'épiderme, elles sont abondantes dans toute la peau, mais particulièrement concentrées dans les régions de la peau où la sensibilité à la douleur et aux démangeaisons est plus élevée, telles que les doigts, les paumes, la plante des pieds et la région génitale. Contrairement aux autres types de récepteurs sensoriels cutanés qui sont spécialisés dans la détection de stimuli spécifiques, les terminaisons libres sont des fibres nerveuses qui se ramifient en réseaux dans l'épiderme. Ces terminaisons libres sont sensibles à une large variété de stimuli, comprenant la température, la douleur, les démangeaisons et certains produits chimiques. Toutes ces sensations perçues sont transmises par les **nerfs périphériques jusqu'au système nerveux central**, où elles sont traitées et interprétées par le cerveau permettant à notre corps de réagir et de s'adapter à son environnement (Talagas et Misery, 2021).

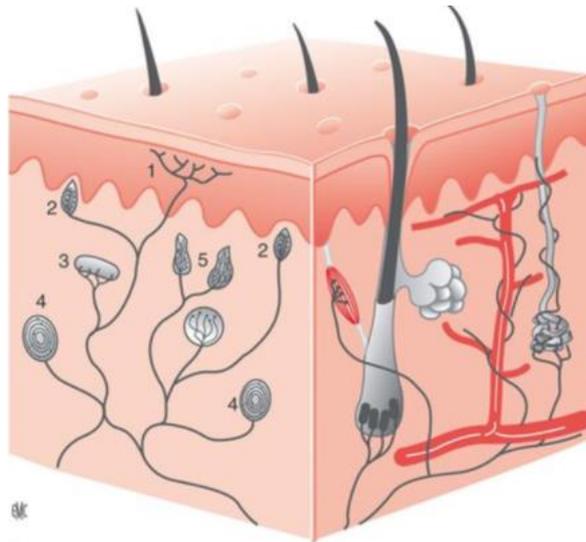


Figure 28 : Représentation schématique du système nerveux cutané

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. Terminaisons libres intraépidermiques | 3. Corpuscule de Meissner |
| 2. Corpuscule de Merkel                  | 4. Corpuscule de Pacini   |
|  | 5. Corpuscule de Ruffini  |

(Adapté de Misery, 2014)

### 2.5.6. Rôle social

Au-delà de tous les rôles biologiques venant d'être présentés, la peau joue également un **rôle important sur le plan social**, tant au niveau individuel que collectif. En effet, la peau joue un rôle dans la **définition de l'apparence physique d'un individu**. La couleur de la peau, les caractéristiques telles que les taches de naissance ou les cicatrices, ainsi que l'état général de la peau influent sur la perception de l'identité et de l'individualité d'une personne. La peau est aussi un moyen important d'exprimer des émotions. Les rougeurs, les pâleurs, la transpiration et les expressions faciales qui affectent la peau sont des **signaux non verbaux essentiels** pour communiquer nos états émotionnels. De plus, dans de nombreuses cultures, les **normes de beauté et d'hygiène** de la peau sont socialement influencées. Une peau saine et bien entretenue est souvent associée à la bonne santé et au bien-être, ce qui peut avoir des implications sociales et professionnelles. Les changements dans l'apparence de la peau, qu'ils soient liés à l'âge, aux blessures ou à des conditions dermatologiques, peuvent **influencer la perception de soi et la réaction des autres**. Les troubles de la peau peuvent ainsi avoir un **impact sur la perception sociale et l'estime de soi**. Les maladies dermatologiques visibles peuvent parfois être associées à des stigmates sociaux ou à des préjugés (Malet et Consoli, 2015).

### **3. L'acné**

#### **3.1. Epidémiologie**

##### **3.1.1. L'acné en France et dans le monde**

L'acné est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes, touchant la plupart des personnes à un moment donné de leur vie. L'acné est **plus fréquente chez les adolescents** et les jeunes adultes et peut débuter pendant la puberté en raison des changements hormonaux. Les hommes comme les femmes peuvent être affectés par l'acné, bien que **les femmes soient généralement plus touchées** par cette pathologie dermatologique. En France, selon les sites de la HAS et de la SFD (Société Française de Dermatologie), l'acné a touché environ **6 millions de personnes en 2019**, principalement des adolescents, avec près de **3 adolescents sur 4 atteints d'acné**. Le nombre d'adulte touché par cette affection dermatologique a par ailleurs augmenté puisqu'en comparaison, en 2015, l'acné touchait environ 15% des adultes contre 25% des adultes en 2019 (HAS, 2015 ; Dermato-Info, 2019). L'**étude ALL**, réalisée par les laboratoires Pierre Fabre depuis 2022 a permis de recueillir le témoignage de plus de 50 000 personnes, représentatives de la population adulte de 20 pays, et réparties sur les cinq continents. Ainsi, il a été démontré que **plus de 20,5% de la population mondiale était touchée par l'acné soit 1 personne sur 5**, avec 28,3% d'adolescents et jeunes adultes (moins de 25 ans) et 19,3% d'adultes âgés de plus de 25 ans. Il est également ressorti de cette étude que les femmes sont plus touchées que les hommes avec 26,3% de femmes atteintes d'acné tout âge confondu contre 17,5% d'hommes. Par ailleurs, cette étude a permis de mettre en évidence certaines zones géographiques où les individus touchés par l'acné sont plus nombreux, avec **l'Amérique Latine en tête (23,9%)** puis l'Asie de l'Est (20,2%), l'Afrique (18,5%) et enfin le Moyen-Orient (16,1%). **En Europe, le pourcentage de sujets acnéiques est parmi l'un des plus faible avec seulement 9,7% de patients atteints d'acné** (Figure 29) (Saurat et al., 2024).

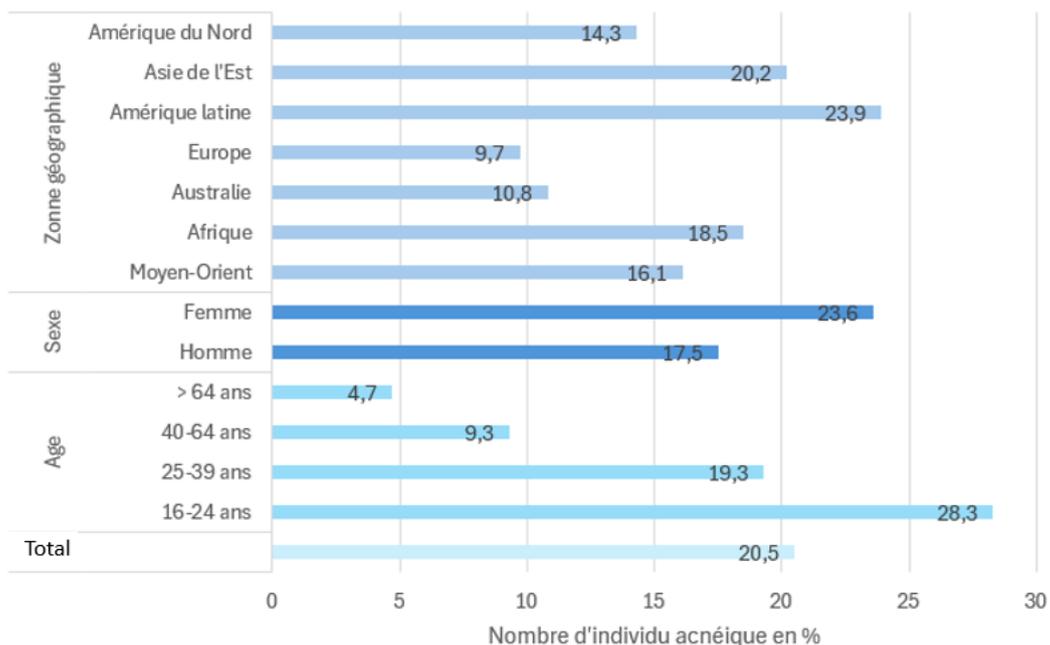


Figure 29 : Graphique représentant la répartition des sujets acnéiques dans le monde (Réalisé à partir de Saurat et al., 2024)

### 3.1.2. Facteurs de risques

#### 3.1.2.1. Les hormones

Chez les femmes, des **fluctuations hormonales** sont présentes tout au long de la vie. Ces variations du taux d'hormones se retrouvent parfois plus accentuées notamment au moment de la **puberté**, du **cycle menstruel**, de la **grossesse** ou encore de la **ménopause**. Les **effets des œstrogènes et des androgènes sont inverses**. Les androgènes représentent un facteur de risque car ils entraînent une maturation des glandes sébacées, et ainsi une augmentation de la sécrétion de sébum, favorisant le développement de l'acné (cf chapitre 3.2.1.2.). Les œstrogènes, au contraire, représentent un facteur protecteur en réduisant la libération des androgènes et donc leurs effets. Ainsi, le **cycle menstruel** peut influencer l'acné chez de nombreuses femmes en raison des fluctuations hormonales qui se produisent tout au long du cycle. Pendant la **phase folliculaire**, qui commence le premier jour des règles et dure jusqu'à l'ovulation, les **niveaux d'œstrogènes augmentent progressivement** et les **niveaux d'androgènes sont relativement bas**, ce qui peut contribuer à une **amélioration** de l'acné pour certaines femmes. **Juste avant l'ovulation**, il peut y avoir une **augmentation des niveaux d'androgènes**, notamment de la testostérone. Cela peut entraîner une **production accrue de sébum**, ce qui peut favoriser l'apparition de l'acné. Après l'ovulation, lors de la **phase lutéale**, les **niveaux d'œstrogène diminuent** et les niveaux de progestérone augmentent. Cette phase

est caractérisée par une **augmentation relative des androgènes** et une production de sébum plus importante, ce qui peut entraîner une **exacerbation de l'acné**. Les symptômes de l'acné peuvent également être plus prononcés quelques jours avant les règles. Certaines femmes peuvent constater une amélioration de leur acné pendant certaines phases du cycle, tandis que d'autres peuvent remarquer une aggravation de leur acné. De plus, les femmes qui souffrent d'acné sévère peuvent être plus sensibles aux fluctuations hormonales du cycle. Les fluctuations hormonales qui accompagnent la **grossesse** peuvent avoir un impact sur la peau. Pendant la grossesse, les **niveaux d'œstrogènes et de progestérone fluctuent considérablement**. Certaines femmes constatent une amélioration de leur acné pendant la grossesse, probablement en raison des niveaux élevés d'œstrogènes, tandis que d'autres peuvent au contraire voir leur **acné s'aggraver**, en particulier **pendant le premier trimestre**, lorsque les niveaux hormonaux sont les plus instables. Pendant la **ménopause**, les niveaux d'hormones, en particulier les **œstrogènes, diminuent progressivement** à mesure que les ovaires cessent de produire des œstrogènes et de la progestérone. Certaines femmes peuvent **développer de l'acné pour la première fois** pendant la ménopause en raison des changements hormonaux (Bagatin et al., 2019).

Il existe aussi des **déséquilibres hormonaux** pouvant jouer un rôle significatif dans le développement de l'acné chez les femmes, notamment le **syndrome des ovaires polykystiques**. Les femmes atteintes de ce syndrome ont souvent des **niveaux élevés d'androgènes** dans leur organisme, et notamment de testostérone favorisant le développement de l'acné. Par ailleurs, le syndrome des ovaires polykystiques est également associé à une **inflammation chronique de faible intensité**, qui peut jouer un rôle dans le développement de l'acné. L'inflammation peut **aggraver les lésions d'acné existantes** et **favoriser la formation de nouvelles lésions**. Il a d'ailleurs été démontré que chez les femmes atteintes de ce syndrome, à âge équivalent, la **prévalence de l'acné est 1,6 fois plus élevée** que dans le reste de la population féminine (Carmina et al., 2022).

Chez les **hommes**, la **puberté** peut être responsable de l'apparition de l'acné en raison des changements hormonaux. Notamment, l'augmentation de la production de testostérone peut être à l'origine du développement de l'acné chez les jeunes garçons par augmentation de la production de sébum et augmentation de la prolifération des kératinocytes (Moniez et al., 2023)

### 3.1.2.2. La génétique

L'hérédité peut jouer un rôle significatif dans la **prédisposition à l'acné**. Une étude réalisée sur 8000 sujets de France, Pologne, Italie et Espagne, a montré : 1) qu'avoir **une mère** qui a eu ou a actuellement de l'acné **augmente de 7,87 fois le risque d'avoir de l'acné**, 2) qu'avoir **un père** qui a eu ou a actuellement de l'acné **augmente de 6,41 fois le risque d'avoir de l'acné** et 3) qu'avoir à la fois **une mère et un père** qui ont eu ou ont actuellement de l'acné **augmente de 31,08 fois le risque d'avoir de l'acné** (Wolkenstein, 2014). De plus, des antécédents familiaux d'acné peuvent être associés à un **risque plus élevé de développer une acné sévère**, une augmentation de la quantité de lésions acnéiques ainsi que des risques de rechutes voire une inefficacité des traitements habituellement utilisés (Ghodsi et al., 2009).

Il existe également des **polymorphismes\* génétique** qui peuvent influencer la susceptibilité d'un individu à développer de l'acné. Les principaux polymorphismes dont l'impact dans le développement de l'acné est établi car retrouvés **uniquement chez les patients acnéiques**, sont les polymorphismes présents sur les gènes des **ILs**, notamment les polymorphismes **IL1A-889 C/T** et **IL8-251 T/A** du gène codant l'**IL8**, et sur le gène codant le **récepteur du TNF- $\alpha$**  qui est le polymorphisme **TNF- $\alpha$  308 G/A** et qui sont tous liés à une **augmentation et/ou une exacerbation de l'inflammation** des follicules pilo-sébacés. Un polymorphisme sur le gène du **cytochrome 17** a également été mis en évidence, il s'agit du polymorphisme **CYP17-34 T/C**, ce cytochrome joue un rôle clé dans la **biosynthèse des androgènes**, servant de médiateur pour les activités de la stéroïde 17 $\alpha$ -hydroxylase, ce qui induit une modification des niveaux d'androgènes circulants et **influence la sévérité** de l'acné en particulier chez l'homme (Zhang et Zhang, 2023).

### 3.1.2.3. L'alimentation

Les **aliments à indice glycémique élevé**, tels que les aliments transformés, les aliments riches en sucre et les céréales raffinées, ainsi que les **produits laitiers** peuvent contribuer à l'apparition de l'acné. Des études ont confirmé l'effet des régimes à charge glycémique élevée sur le développement et l'aggravation de l'acné. Un régime à faible charge glycémique permet d'augmenter la quantité de **protéines de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1 pour insulin-like growth factor 1 en anglais)**, qui réduisent la disponibilité des IGF-1 dans la circulation et les tissus limitant ainsi l'effet de cette molécule qui **stimule la prolifération des sébocytes**, entraînant le développement et la progression des lésions

acnéique. Par ailleurs, l'IGF-1 **induit l'expression et l'activité d'enzymes clés** impliquées dans la biosynthèse des androgènes surrénaliens, et **stimule la synthèse des androgènes par les ovaires et les testicules** (pour plus d'informations cf chapitre 3.2.1.2.) (Smith et al., 2008 ; Kwon et al., 2012). Concernant les produits laitiers, ils contiennent naturellement des **hormones de croissance et notamment l'IGF-1**, avec les mêmes effets aggravants sur l'acné. Le lait est aussi **riche en progestérone**, mais également en d'autres précurseurs de la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT), tels que la 5 $\alpha$ -prégnanedione et la 5 $\alpha$ -androstanedione, qui vont être **facilement dégradés en DHT** au sein de l'unité pilo-sébacée. Ils vont ensuite venir stimuler la production de sébum et induire une hyperkératinisation de l'unité pilo-sébacée (Kucharska et al., 2016).

Les **acides gras trans** sont une forme **d'acides gras insaturés qui sont synthétisés artificiellement par hydrogénation des huiles végétales**. Il est bien établi que les aliments riches en acides gras trans sont **associés à une inflammation systémique dans le corps via la voie mTORC1** (mammalian target of rapamycin complex 1). L'activation de cette voie **stimule la synthèse protéique** dans les cellules, favorisant ainsi la **production de protéines pro-inflammatoires**, telles que les cytokines et les facteurs de croissance, qui contribuent à l'inflammation. Une activation excessive de la voie mTORC1 peut également **augmenter la production de radicaux libres dans les cellules**, ce qui peut endommager les structures cellulaires et déclencher une réponse inflammatoire. La voie mTORC1 **interagit étroitement avec d'autres voies de signalisation impliquées dans l'inflammation**, telles que la voie NF-kB, contribuant ainsi à la modulation de la réponse inflammatoire. Cette inflammation peut ainsi affecter la peau et aggraver les symptômes de l'acné (Melnik, 2015).

#### **3.1.2.4. Le stress**

Le lien entre le **stress et l'acné est complexe et multifactoriel**. Le stress active l'axe hypothalamo-hypophysaire induisant **une sécrétion de corticolibérine ou corticotropin-releasing hormone (CRH), de substance P et d'autres molécules** (cf chapitre 3.2.1.2) qui sont impliquées dans la pathogenèse et dans l'aggravation de l'acné. Une étude réalisée sur 94 étudiants a évalué la gravité de l'acné ainsi que la production de sébum chez les mêmes individus pendant une période de stress élevé (période d'examen) et de stress faible (vacances d'été). Les résultats de l'étude montrent que **les mesures de sébum ne différaient pas significativement entre les conditions de stress élevé et faible**, en revanche, une **corrélation**

**significative entre les niveaux de stress et la gravité de l'acné a été observée** (Yosipovitch et al., 2007).

### **3.1.2.5. Les cosmétiques**

L'utilisation de **certains produits cosmétiques peut aggraver l'acné** chez certaines personnes car certains produits cosmétiques, en particulier les fonds de teint, les crèmes pour le visage et les produits pour les cheveux, peuvent **obstruer les pores de la peau**. Cela peut entraîner une accumulation de sébum, de cellules mortes et augmenter la prolifération bactérienne à l'intérieur des follicules pilo-sébacés, favorisant ainsi la formation de comédons et d'autres lésions acnéiques. Les ingrédients comédogènes peuvent inclure des **huiles minérales** (*Paraffinum Liquidum, Cera Microcristallina, Synthetic Wax, Petrolatum...*), **des huiles et beurres végétaux** (huile d'avocat, huile de coco, beurre de cacao...), **des cires** (lanoline, cire d'abeille), et des **émollients riches**. Les cosmétiques peuvent ainsi induire **deux types de réactions**, premièrement une **folliculite**, avec une apparition de **papules** et de **pustules** dans les premières semaines d'utilisation du produits cosmétique, et ensuite, une **augmentation du nombre de comédons** (Poli et Revuz, 2014).

### **3.1.3. Facteurs protecteurs**

#### **3.1.3.1. L'alimentation**

Il existe des acides gras possédant des effets bénéfiques sur la peau et notamment sur les lésions acnéiques, ce sont les **acides gras oméga-3**, qui sont des **acides gras polyinsaturés essentiels** possédant des **propriétés anti-inflammatoires** qui aide à réduire l'inflammation cutanée associés à l'acné. Des études suggèrent que les acides gras oméga-3 peuvent réguler la production de sébum dans la peau, ce qui peut réduire les risques d'obstruction des pores et de formation de comédons, contribuant ainsi à la prévention de l'acné (Jung et al., 2014).

#### **3.1.3.2. Le soleil et la lumière**

L'effet bénéfique du soleil sur l'acné pourrait également être dû à son action sur *Cutibacterium acnes* (la bactérie impliquée dans le développement de l'acné (cf chapitre 3.2.3)). Dans le cadre de ses processus métaboliques, **C. acnes produit et accumule des porphyrines\* endogènes**, tels que la protoporphyrine, l'uroporphyrine et la coproporphyrine III. Les porphyrines sont des composés organiques impliquées dans le transport du dioxygène

et absorbent l'énergie lumineuse dans le spectre de la lumière UV et de la lumière bleue, induisant la **création de radicaux libres**, qui vont provoquer ensuite une **lyse de la bactérie par destruction des lipides de la paroi cellulaire de *C. acnes*** (Rai et Natarajan, 2013). Lors de l'exposition au soleil, cette lyse bactérienne est augmentée.

En revanche, bien que protecteur, le soleil peut également entraîner un effet « **rebond** », observé chez de nombreux patients après arrêt de l'exposition au soleil, avec une **augmentation des lésions inflammatoires**. En effet, le soleil asséchant la peau, à la suite de l'exposition, le système cutané va induire une **hyperséborrhée réactionnelle** pour protéger la peau desséchée. Ainsi, les glandes sébacées produisent une forte quantité de sébum obstruant les follicules pilo-sébacés et induisant le développement de nouvelles lésions acnéiques (Rai et Natarajan, 2013).

### **3.2. Physiopathologie**

Plusieurs facteurs jouent un rôle essentiel dans le développement et la physiopathologie des lésions acnéiques. **L'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation** des follicules pilo-sébacés, la colonisation des follicules pileux par la **bactérie *Cutibacterium acnes*** et enfin **l'inflammation** (il n'y aura pas dans ce manuscrit de chapitre dédié à l'inflammation, mais elle sera abordée dans les trois sous-chapitres puisque ces trois acteurs de l'acné concourent au développement de l'inflammation).

#### **3.2.1. Hyperséborrhée**

**L'hyperséborrhée** fait référence à une **production excessive de sébum** par la glande sébacée. Cliniquement la peau apparaît comme **grasse, luisante, irrégulière**, avec un **grain épais** et des **pores dilatés**. Bien que la **quantité de sébum** produite durant l'acné **augmente**, une **modification de sa composition** est aussi observée.

##### **3.2.1.1. Modification de la qualité du sébum produit**

Le sébum est normalement composé d'un **mélange de triglycérides, d'acides gras, de cires, de squalène mais aussi en plus faible quantité de cholestérol, d'esters de cholestérol et de diglycérides** (cf chapitre 2.3.2) (Humbert, 2003; Picardo et al., 2009). Une étude réalisée par Pappas et al, en 2009 chez des jeunes hommes atteints d'acné a démontré qu'il y avait une **modification des proportions des lipides** composant le sébum chez un patient acnéique versus un patient sain. Ainsi, il est observé une **augmentation des triglycérides de 84%**, des

**esters de cires de 33%, de l'acide sapiénique** (acide gras insaturé principal constituant du sébum) **de 49%** et **du squalène de 120%** associées à une **diminution des acides gras libres de 20%**. Ces changements sont alors responsables de **l'augmentation de la quantité totale de sébum de 59%** (Figure 30 et Tableau I) (Pappas and al., 2009).

Tableau I : Représentation de la répartition des composants du sébum chez le sujet sain et chez le patient acnéique  
(Réalisé à partir de Pappas et al., 2009 ; Ottaviani et al., 2010)

	Proportion du sébum chez le sujet sain en pourcentage (%)	Proportion du sébum chez le sujet acnéique en pourcentage (%)
Triglycéride	30 à 50 %	+ 84%
Acide gras	15 à 30 %	- 20% mais +49% d'acide sapiénique
Esters de cire	26 à 30 %	+ 33%
Squalène	12 à 20 %	+ 120%
Sébum total	100 %	+ 59%

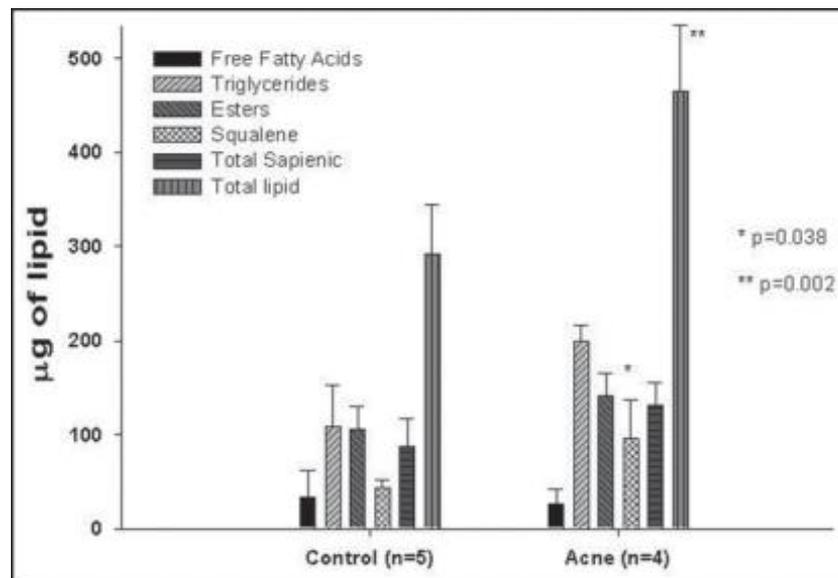


Figure 30 : Analyse quantitative des lipides composants le sébum chez des patients sains et des patients acnéiques  
(Pappas et al., 2009)

Le **squalène** est un lipide retrouvé dans le sébum, qui en raison de sa **structure insaturée** est **très sensible aux phénomènes oxydants**. Sous l'action de certains facteurs comme les UVA ou les lipases, le **squalène va être oxydé en peroxyde de squalène** qui serait impliqué notamment dans le **développement des comédons** où il est retrouvé en quantité

plus importante chez les patients acnéiques. Suite à une étude réalisée sur des cellules HaCaT (lignée cellulaire de kératinocytes immortels provenant de peau humaine), il a été démontré que le peroxyde de squalène entraîne une **augmentation de la prolifération des kératinocytes** (mécanisme détaillé dans le chapitre suivant 3.3.2). Ces kératinocytes vont par la suite présenter une **activité accrue des lipoxygénases (LOX)**, enzymes induisant la **formation d'hydroperoxyde** et possédant des rôles différents en fonction de leurs isoformes\* (Ottaviani et al., 2006). En l'occurrence, **l'isoforme 5 (5-LOX) a montré un rôle dans la biogénèse de l'acné** car elle est responsable de la **synthèse de leucotriènes notamment B4**, possédant des fonctions **pro-inflammatoires** en induisant un chimiotactisme de neutrophiles et de macrophages (Rådmark et al., 2015). Par ailleurs, il a été démontré que le peroxyde de squalène induit une **activation** du facteur de transcription **NF-κB** (Nuclear Factor-Kappa B) dans les kératinocytes qui va induire l'activation de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 responsable d'une **augmentation de l'inflammation au niveau de l'unité pilo-sébacé** (Ottaviani et al., 2006).

Dans le sébum de patient acnéique, une **modification du ratio acides gras saturés et acides gras insaturés est également observée**, avec notamment un **taux très augmenté d'acide sapiénique (+49% que chez le sujet sain)**. L'acide sapiénique est **l'acide gras le plus abondant et spécifique du sébum** où il est notamment impliqué dans la synthèse d'autre acide gras spécifique à l'homme tel que **l'acide sébaléique** (Figure 38). Cet acide sébaléique peut être ensuite converti en **acide 5-hydroxy-octadécadiénoïque (5-HODE)** par la 5-LOX contenue dans les kératinocytes qui peut ensuite être métabolisé en **acide 5-oxo-octadécadiénoïque (5-oxo-ODE)** par la 5-hydroxyeicosanoïde déshydrogénase. Le 5-oxo-ODE possède des **propriétés chimioattractives** et engendre une **infiltration leucocytaire au niveau des follicules pilo-sébacées**, responsable du **développement d'une inflammation** (Cossette et al., 2008). *A contrario*, une **diminution de certains acides gras, notamment l'acide linoléique, est observée dans le sébum des patients atteints d'acné**. L'acide linoléique est un acide gras poly-insaturé appartenant à la famille des oméga-6 et possédant un **rôle sur les neutrophiles en diminuant voire inhibant** d'une part leur **fonction de phagocytose** mais d'autre part leur **production d'espèces réactives de l'oxygène\***, qui sont des composés chimiques oxygénés responsables du **stress oxydant\*** lorsque présents en trop forte quantité (Migdal et Serres, 2011). La diminution de la quantité d'acide linoléique réduirait l'action inhibitrice sur les

neutrophiles contribuant à induire un **environnement favorable au développement ou à l'aggravation de l'inflammation au niveau du follicule pilo-sébacée** (Akamatsu et al., 1990).

L'inflammation induite au niveau des sébocytes par les changements de qualité du sébum produit, induit une **augmentation de l'expression de l'IL-1 $\alpha$ , ainsi que de son récepteur, l'IL-1RTII** (récepteurs de type T de l'IL-1 $\alpha$ ). Bien que cette IL soit synthétisée de façon régulière par la peau non inflammée, la **production est augmentée chez les patients atteints acné**. L'IL-1 stimule le **recrutement de cellules immunitaires inflammatoires**, telles que les neutrophiles et les monocytes, vers la glande sébacée. Ces cellules immunitaires peuvent libérer d'autres médiateurs inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, contribuant au développement de l'inflammation (Jeremy et al., 2003). Au sein des glandes sébacées des patients acnéiques, il est également observé une **augmentation de l'expression des  $\beta$ -défensines** qui sont des peptides antimicrobiens naturellement présents dans la peau jouant un rôle important dans la **réponse immunitaire innée**. Les défensines sont produites en réponse à divers stimuli, tels que les infections mais aussi l'inflammation. Une fois sécrétées, les défensines agissent en **perturbant la membrane cellulaire des agents pathogènes**, ce qui entraîne leur mort ou leur incapacité à se reproduire. En plus de leur activité antimicrobienne, les défensines ont également des **propriétés immunomodulatrices** et peuvent influencer l'inflammation cutanée de plusieurs façons. Les défensines peuvent **activer différents types de cellules immunitaires**, notamment les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Elles **favorisent la libération de cytokines pro-inflammatoires** et de médiateurs chimiques qui amplifient la réponse inflammatoire. Et les défensines agissent aussi comme des **chimiokines**, attirant les cellules immunitaires (notamment les neutrophiles et les macrophages) vers les sites d'infection ou de lésion cutanée (Philpott, 2003; Semple et Dorin, 2012).

#### **3.2.1.2. Modification de la quantité du sébum produit et modification du fonctionnement des sébocytes**

De nombreux facteurs rentrent en jeu dans le **dysfonctionnement des sébocytes**, parmi lesquels sont retrouvés des **hormones sexuelles** tels que les androgènes, des **facteurs de croissance**, certains **neuropeptides** ou encore certains **récepteurs nucléaires**, ainsi que d'autres familles de molécule.

Les **hormones sexuelles** jouent un rôle crucial dans la **régulation de l'activité des glandes sébacées**. Les principales hormones impliquées dans ce processus sont les **androgènes**, en particulier l'androstènedione, la testostérone et la DHT. Dans la glande sébacée, les androgènes sont synthétisés à partir d'un précurseur produit dans la glande surrénale, la déhydroépiandrosterone sulfate (George et al., 2008 ; Arora et al., 2011). Les **récepteurs des androgènes** sont exprimés d'une part dans la couche basale des **glandes sébacées** mais également dans les **kératinocytes** retrouvés au niveau de la gaine de la racine externe du follicule pileux. Parmi les androgènes, la **DHT est l'hormone qui possède la plus grande affinité pour ces récepteurs**, et une fois que le complexe DHT- récepteur est formé, ce complexe est internalisé et va ensuite interagir avec l'ADN des noyaux cellulaires des sébocytes afin d'induire la **synthèse des enzymes et protéines nécessaires à la production de sébum**. L'**hyperséborrhée** peut être expliquée par deux types de mécanismes, soit par une **hyperandrogénie\***, c'est-à-dire une excrétion excessive d'androgène, soit par une **hyperactivité de la 5 $\alpha$ -réductase** de type 1, enzyme qui convertit la testostérone en DHT (Figure 31). Chez la femme, les deux mécanismes peuvent être rencontrés tandis que chez l'homme, seul l'hyperactivité enzymatique est retrouvée (les cas d'hyperandrogénie étant très rare chez les hommes) (« Fonction sébacée », 2008 ; Arora et al., 2011).

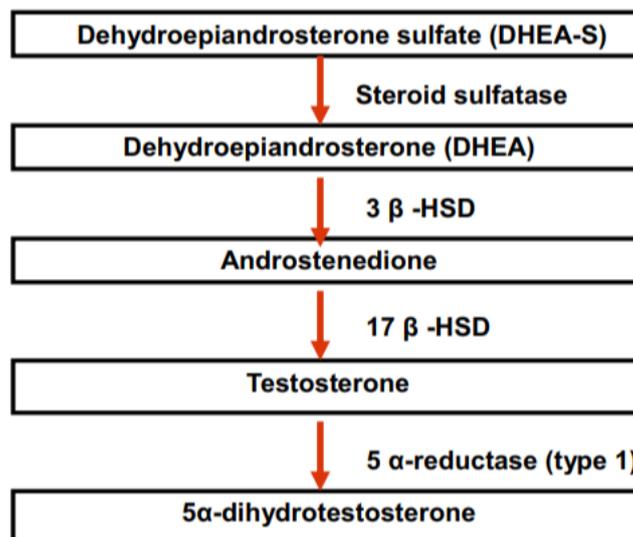


Figure 31 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans la glande sébacée (George et al., 2008)

L'**IGF-1** possède également un rôle dans la sécrétion sébacée. Il s'agit d'un **facteur de croissance hormonal** possédant une structure très proche de celle de la pro-insuline, d'où son nom, et produit principalement par le foie via la stimulation de l'hormone de croissance sur

ce dernier. Il a été démontré que les **taux d'IGF-1 sont plus élevés chez les patients atteints d'acné**, mais sans que le taux sérique de cette hormone ne soit corrélé avec la gravité de l'acné (Adel et al., 2020 ; Behrangi et al., 2018). Il existe **différentes voies d'action de l'IGF-1** menant à une augmentation de l'activité des sébocytes et donc une hyperséborrhée :

- L'IGF-1 est responsable de **l'augmentation de l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase**, pour rappel, l'enzyme impliquée dans la conversion de la testostérone en DHT (Melnik et Schmitz, 2009 ; Zouboulis, 2020).
- L'IGF-1 est également capable **d'induire la transactivation\* des récepteurs aux androgènes**. En effet, physiologiquement les récepteurs aux androgènes sont liés à un facteur de transcription, FOXO1 (Forkhead box protein O1), qui induit une répression de leur activité en changeant la conformation et empêchant la fixation du récepteur nucléaire à l'ADN. L'IGF-1 quant à lui, par les mécanismes de signalisation de son récepteur cellulaire IGF1R, va conduire à la phosphorylation de FOXO1 réduisant son interaction avec les récepteurs aux androgènes (Fan et al., 2007 ; Melnik et Schmitz, 2009). Ainsi, les récepteurs aux androgènes peuvent activer efficacement la transcription de leur gènes cibles et augmenter leur effets androgéniques comme la production de sébum.
- L'IGF est également impliqué dans **l'augmentation de la lipogenèse via la voie des protéines de liaison à l'élément de régulation des stérols (SREBP pour sterol regulatory element-binding proteins en anglais)**. Les SREBP sont des facteurs de transcription des enzymes impliquées dans la lipogenèse. L'IGF induit une augmentation de la synthèse de SREBP qui en se liant à ses gènes cibles au niveau de l'ADN (sur les **séquences des éléments de réponse aux stérols, SRE**) va alors augmenter la transcription des **enzymes nécessaires à la fabrication des lipides** (Figure 32) (Smith et al., 2006 ; Eberlé et al., 2004).

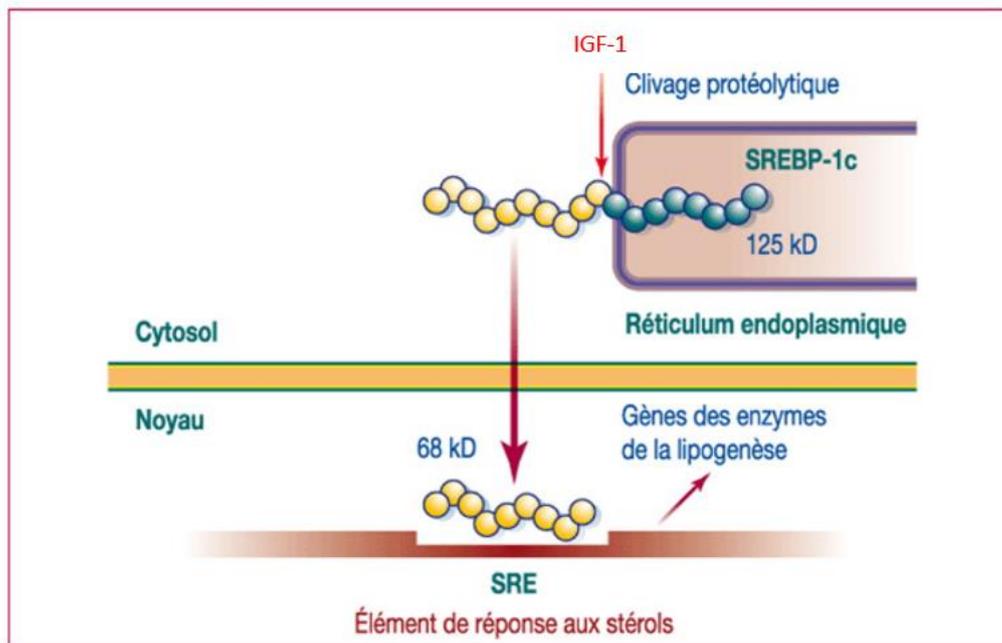


Figure 32: Effets de l'IGF-1 sur l'activation du facteur de transcription SREBP induisant la transcription des gènes codant les enzymes de la lipogenèse (Adapté de Girard, 2009)

Les neuropeptides, les hormones ou certains neuromédiateurs sont également des facteurs régulant le fonctionnement des sébocytes et pouvant jouer un rôle dans la pathogenèse de l'acné. Sont retrouvés notamment la **CRH**, les **mélanocortines**, la **substance P**, les  **$\beta$ -endorphines**, l'**acétylcholine** ou les **endocannabinoïdes**.

- La **CRH** est une hormone produite par l'hypothalamus jouant un rôle essentiel dans la régulation de la **réponse au stress**. Elle est également sécrétée dans certaines cellules cutanées et est **présente en plus grande quantité dans les sébocytes de patients acnéiques** que dans ceux des patients sains (Ganceviciene et al., 2009). La CRH possède des **récepteurs spécifiques, CRH-R1 et CRH-R2**, retrouvés au niveau des sébocytes à tous les stades de différenciation. La **CRH n'augmente pas la prolifération des sébocytes mais induit directement la synthèse lipidique** et améliore également l'expression de l'ARNm de l'enzyme qui convertit la déhydroépiandrostérone en androstènedione (Zouboulis et al., 2002).
- Les **mélanocortines** sont une classe d'hormones principalement impliquées dans la régulation de la pigmentation de la peau et, de la réponse au stress. Il existe plusieurs types de mélanocortines, parmi lesquelles l'**isoforme alpha ( $\alpha$ -MSH pour alpha-mélanocyte-stimulating hormone en anglais)** qui en plus de sa fonction dans la pigmentation, **joue un rôle dans la régulation de la production de sébum**. En effet,

lorsque l' $\alpha$ -MSH se fixe sur ses récepteurs MCR cela induit la lipogénèse au sein des sébocytes. L'expression de MCR de type 1 (MCR1) est par ailleurs augmentée dans les glandes sébacées des patients atteints d'acné. En effet, les signaux pro-inflammatoires, qui sont très présents au cours de l'acné, induisent une expression accrue des MCR1 (Böhm et al., 2002). De plus, l' $\alpha$ -MSH dont l'expression est augmentée par le stress cutané est capable de réguler positivement l'expression de son propre récepteur (Ganceviciene et al., 2009) (Figure 33).

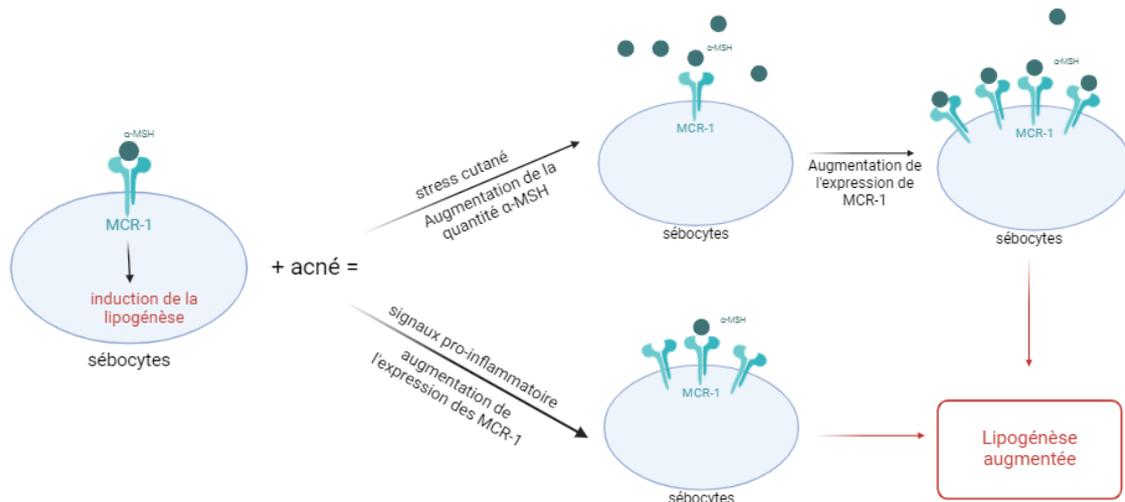


Figure 33 : Augmentation de l'expression des MCR-1 de l' $\alpha$ -MSH induisant l'augmentation de la lipogénèse (Créé à partir des données de la littérature)

- La **substance P** joue un rôle dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété et du stress. **Chez les patients acnéiques, la quantité de substance P est plus importante** dans les terminaisons nerveuses autour des glandes sébacées et sa fixation à ses **récepteurs de la neurokine-1 (NK1)** induit la prolifération et la croissance des sébocytes ainsi que l'augmentation de leur synthèse lipidique (Jusuf et al., 2021).
- Les  **$\beta$ -endorphines** sont des neuropeptides opioïdes endogènes sécrétés par le complexe hypothalamo-hypophysaire se fixant sur les **récepteurs  $\mu$ -opioïdes**. Au niveau des sébocytes, cette interaction ligand-récepteur va induire une **stimulation de la lipogénèse** en augmentant spécifiquement la quantité de certains acides gras notamment l'acide palmitique, l'acide palmitoléique, l'acide stéarique, ou encore l'acide oléique (M. Böhm et al, 2004) (Zouboulis, 2009).
- **L'acétylcholine** est un neurotransmetteur possédant de nombreux rôles majeurs tant dans le système nerveux central que périphérique. Les **sébocytes expriment principalement des récepteurs nicotiques** à l'acétylcholine et notamment le sous-

type  $\alpha 7$  et la fixation de l'acétylcholine, induit une **augmentation de la lipogenèse** (Li et al., 2013 ; Kurzen et al., 2006).

- Les **endocannabinoïdes** correspondent à un groupe de substances sécrétées par le corps humain et se liant aux récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CBR1) ou de type 2 (CBR2). Les **CBR1** sont retrouvés au niveau des **sébocytes différenciés** tandis que les **CBR2** sont retrouvés au niveau des **sébocytes indifférenciés**. Les endocannabinoïdes, en se fixant sur leurs récepteurs, vont **réguler positivement l'expression de gènes impliqués dans la lipogenèse** et donc augmenter la production de lipides par les sébocytes. Les endocannabinoïdes vont également **influencer la différenciation des sébocytes** via le CBR2 (Dobrosi et al., 2008 ; Zouboulis et al., 2008).

Enfin, d'autres molécules seraient également impliquées dans la modification de la biogénèse des sébocytes et la modification de la synthèse lipidique, mais les informations sont pour le moment très partielles. Par exemple sont retrouvés les analogues de la **vitamines D**, le **TNF- $\alpha$**  ou encore certains peptides comme le peptide vasoactif intestinal ou le peptide associé au gène de la calcitonine ainsi que certains lipides lors de leurs fixation aux récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes ou aux récepteurs aux oxystérols (Bakry et al., 2017 ; Trivedi et al., 2006 ; Krämer et al. 2009 ; Zouboulis et al., 2008 ; Choi et al. 2012) (Tableau II).

Tableau II : Tableau récapitulatif des acteurs jouant un rôle dans la modification de la prolifération des sébocytes et/ou dans la lipogenèse

IGF1 : insulin-like growth factor 1

CRH : corticotropin-releasing-hormone

$\alpha$ -MSH : alpha-mélanocyte-stimulating hormone

Ligand	Récepteurs	Prolifération et différenciation des sébocytes	Modification de la synthèse lipidique
Androgène	Récepteurs aux androgènes	↗	↗
IGF1	Récepteur 1 à l'IGF		↗
CRH	CRH-1 et CRH-2		↗
$\alpha$ -MSH	Récepteurs aux mélanocortine	↗	↗
Substance P	Récepteurs de la neurokine-1	↗	↗
$\beta$ -endorphine	Récepteurs $\mu$ -opioïdes		↗
Acétylcholine	Récepteurs nicotiques à l'acétylcholine		↗
Endocannabinoïde	récepteurs cannabinoïdes 1 et 2	↗	↗

### 3.2.2. Hyperkératinisation

L'**hyperkératinisation** est une affection touchant le follicule pilo-sébacé, dans laquelle les **kératinocytes se multiplient de manière excessive et les cornéocytes adhèrent anormalement entre eux** contribuant à l'obstruction des follicules pileux et à une diminution de la desquamation. Toutes ces modifications vont limiter voire inhiber l'évacuation du sébum à la surface de la peau induisant la formation de **micro-comédons et comédons** (Figure 34) (Farrar et Ingham, 2004).

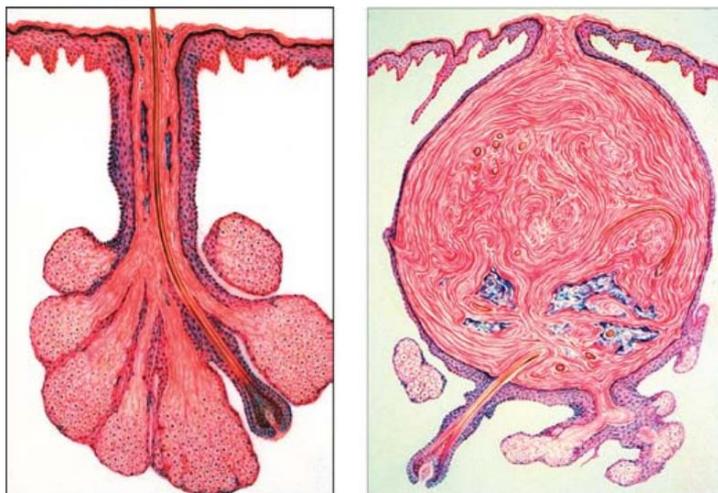


Figure 34 : Coupe histologique d'un follicule pileux normal à gauche et d'un comédon à droite (Degitz et al., 2007)

La **comédogenèse** peut être associée à plusieurs facteurs, notamment des **anomalies aux niveau de la composition lipidique du sébum**. Les **hormones sexuelles** rentrent également en jeu, ainsi que la **production de cytokines pro-inflammatoires**, ou encore des **modifications de l'expression des intégrines kératinocytaires**.

En effet, comme développé précédemment, le sujet acnéique voit la composition de son sébum se modifier avec une **augmentation des acides gras libres** et notamment l'acide palmitique, qui entraîne la **synthèse de l'IL-6**, connue pour **stimuler la prolifération des kératinocytes**. La **diminution de la concentration en acide linoléique** dans le sébum, quant à elle, est responsable de la **prolifération excessive** des kératinocytes (Cunliffe et al., 2000 ; Ottaviani et al., 2006 ; Zhou et al., 2013). Par ailleurs, une augmentation de l'oxyde de squalène est observée dans le sébum induisant la **stimulation de la lipoxygénase** des kératinocytes entraînant alors le déclenchement de leur prolifération de façon excessive. Ainsi, la **modification de la sécrétion sébacée et l'altération de la composition du sébum est en partie**

responsable de l'hyperkératinisation observée au niveau du canal des follicules pilo-sébacées.

Les **androgènes** possèdent un impact non négligeable sur la **prolifération excessive des kératinocytes**, ces derniers possédant des récepteurs aux androgènes ; la DHT et la testostérone produite en excès stimulent la prolifération des kératinocytes dans les follicules pileux. De plus, les androgènes peuvent perturber le processus normal de desquamation des kératinocytes, entraînant une accumulation de cellules mortes contribuant à l'obstruction des follicules pileux. (Gratton et al., 2022). Certaines **cytokines pro-inflammatoires** possèdent également un rôle dans l'hyperkératinisation, c'est notamment le cas de **l'IL-1**. Cette cytokine **active les kératinocytes** en les rendant **hyperprolifératifs** et en augmentant leur migration (Freedberg et al., 2001). Enfin, les **intégrines** sont aussi des acteurs de l'hyperkératinisation, elles sont responsables de l'adhésion et de la cohésion des kératinocytes entre eux. Dans l'acné, des **modification de l'expression** de certaines intégrines au niveau des kératinocytes des follicules pileux sont observées ; laissant sous-entendre un potentiel rôle dans le **formation de comédons** (Pawin and al., 2004).

### **3.2.3. Prolifération bactérienne : rôle de *Cutibacterium acnes***

#### **3.2.3.1. Généralités**

***Propionibacterium acnes (P. acnes)***, récemment renommée ***Cutibacterium acnes (C. acnes)***, est une **bactérie anaérobie à Gram positif**, appartenant à la **flore commensale** de la peau. Elle fait partie du phylum\* des Actinobactéries, colonisant principalement et en grand nombre les follicules pileux et les glandes sébacées, où elle joue un rôle dans le maintien de l'équilibre microbien de la peau, mais elle est cependant peu retrouvée à la surface de la peau. Longtemps considérée comme le facteur principal et déclenchant de l'acné, il s'avère que cette bactérie n'est en fin de compte que l'un des nombreux acteurs entrant en jeu dans la pathogenèse de l'acné. Par ailleurs, il a été démontré que les patients atteints d'acné n'hébergeaient pas plus de *C. acnes* que les individus sains, avec une fréquence de présence entre **87% et 89% de *C. acnes* au sein des follicules pilo-sébacés** (Fitz-Gibbon et al., 2013). En revanche, bien que d'un point de vue quantitatif il n'est observé que très peu de différence, d'un point de vue **qualitatif**, des **différences génétiques et phénotypiques sont observés**. Il existe plusieurs phylotypes\* dans les souches de *C. acnes*, les phylotypes I (divisé en sous types IA1, IA2, IB IC), II et III, qui peuvent présenter des différences et ainsi orienter le caractère

protecteur ou virulent de *C. acnes* (Spittaels et al., 2020). En effet, une étude réalisée sur 82 souches de *C. acnes* a permis de mettre en évidence certains éléments spécifiques à l'acné ou à la peau saine et notamment une **modification de diversité de certains phylotypes chez l'individu atteint d'acné**. Sur le schéma ci-dessous (Figure 35), il est ainsi mis en évidence que chez le patient acnéique, le **phylotype IB n'est plus présent** mais **l'apparition du phylotype IC est observée**, et le **phylotype II est fortement réduit au détriment du phylotype IA1**. (Dréno et al., 2020 ; Platsidaki et Dessinioti, 2018).

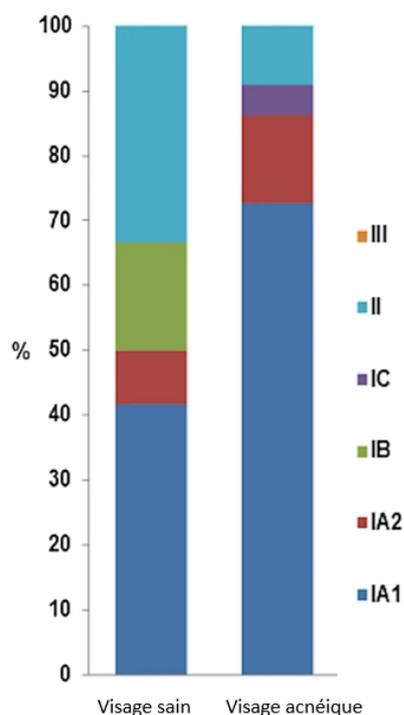


Figure 35 : Modification de la diversité des phylotypes de *C. acnes* entre un patient sain et un patient acnéique  
(Adapté de Dagnelie et al., 2019)

### 3.2.3.2. Les facteurs de virulence de *Cutibacterium acnes*

Il a également été démontré par des recherches phylogéniques que les **séquences d'ADN acquises** ainsi que les **éléments immunitaires bactériens** peuvent influencer les caractéristiques de **virulence** des souches de *C. acnes*. En effet, certains phylotypes de *C. acnes* présentent des **divergences dans leur potentiel inflammatoire** et dans leur expression de différents facteurs de virulence, ce qui peut expliquer leur rôle spécifique dans le développement de l'acné. Ces facteurs de virulence, soit **secrétés par *C. acnes***, soit **ancrés dans sa paroi cellulaire**, vont venir stimuler les sébocytes et kératinocytes adjacents, jouant ainsi un rôle dans la pathogenèse de l'acné. Les **neuraminidases**, la **lipase**, et les **protéines de choc thermique** (HSP pour heat shock proteins en anglais) font notamment partie de ces

facteurs qui sont étudiés actuellement car pouvant être l'objet de cible pour de futurs traitements.

- Les **neuraminidases**, sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques entre les résidus d'acide sialique (ou acide neuraminique) et d'autres sucres dans les **glycoprotéines et les glycolipides**. La neuraminidase produite par *C. acnes* peut avoir plusieurs effets contribuant à la pathogenèse de l'acné. Premièrement, elle peut jouer un **rôle dans la dégradation des glycoprotéines et des glycolipides** à la surface des cellules de la peau, ce qui peut **favoriser la colonisation bactérienne**. Deuxièmement, elle peut **interférer avec le fonctionnement des cellules immunitaires** de la peau en **modifiant les glycoprotéines à leur surface**. Par ailleurs, l'acide sialique peut être utilisé comme **source de carbone et d'énergie pour la bactérie** (Yu et al., 2021; Nakatsuji et al., 2008).
- La **lipase** est une enzyme qui catalyse la **dégradation des triglycérides** en acides gras et en glycérol. L'excès d'acides gras ainsi produits rend le sébum plus visqueux qu'en présence de triglycérides ce qui contribue à **l'obstruction des follicules pileux**, conduisant à la formation de comédon. Les acides gras libérés par l'action de la lipase de *C. acnes* peuvent également **stimuler une réponse inflammatoire cutanée**, contribuant ainsi à l'apparition de l'acné inflammatoire et à l'aggravation des lésions acnéiques (Josse et al., 2020). Il est important de noter qu'une augmentation de **l'activité lipase a été observée dans les follicules pileux des patients acnéiques** (Coenye and al., 2007).
- Les **HSP**, sont une famille de protéines présentes dans toutes les cellules et dont l'expression est induite en réponse à divers stress, notamment thermiques, chimiques et inflammatoires. Les HSP agissent comme des chaperons moléculaires, aidant au repliement correct des protéines qui viennent d'être synthétisées et à leur transport à travers les membranes cellulaires. Il est ainsi possible que lorsque *C. acnes* colonise certains follicules sébacés ces derniers pourraient être soumis à un stress physiologique (changement de tension en oxygène ou limitation en nutriments) en réponse duquel l'organisme déclencherait la synthèse des HSP. Ces HSP pourront alors déclencher une **réponse inflammatoire** dans la peau,

**exacerbant ainsi l'inflammation associée à l'acné.** (Brzuszkiewicz et al., 2011 ; Farrar et al., 2000).

### **3.2.3.3. Formation d'un biofilm**

Un **biofilm** est une **communauté microbienne** complexe constituée de bactéries, de champignons et d'autres micro-organismes, qui sont **enrobés dans une matrice extracellulaire qu'ils sécrètent eux-mêmes**. Les biofilms offrent une **protection contre les agressions externes** telles que les antibiotiques, les désinfectants et le système immunitaire de l'hôte. De plus, ils **favorisent l'échange de nutriments et de signaux chimiques entre les cellules**, ce qui peut faciliter la communication et la coopération au sein de la communauté microbienne. En revanche, ces biofilms sont souvent très délétères pour l'hôte en provoquant des **infections chroniques**, et en **endommageant les surfaces** sur lesquelles ils se développent (Donlan, 2001 ; Tolker-Nielsen, 2015).

*C. acnes* est connu pour sa capacité à former des biofilms sur la peau et dans les follicules pileux généralement dans des **zones de la peau riches en sébum**, telles que le visage, le dos et la poitrine, où les **conditions anaérobies et la présence de nutriments favorisent leur croissance**. La formation de biofilms par *C. acnes* en plus de la résistance au système immunitaire de l'hôte et aux antibiotiques peut également **déclencher une réponse inflammatoire cutanée** ce qui peut contribuer à la pathogenèse de l'acné conduisant à la formation de papules, de pustules et d'autres lésions acnéiques. En effet, **l'activité lipase au sein des biofilms est augmentée de manière significative** (Coenye et al., 2007). De plus, les biofilms peuvent favoriser la **persistance de l'infection et contribuer à la chronicité de l'acné** en maintenant une inflammation locale et en perturbant l'équilibre microbien normal de la peau. Enfin, les biofilms peuvent être difficiles à éliminer complètement, ce qui peut entraîner des **rechutes** et des **récidives** d'infections cutanées.

Il est cependant intéressant de noter que la présence d'un biofilm n'est pas observée chez tous les patients atteints d'acné et n'est **pas un élément nécessaire pour le développement des lésions acnéiques**. Par exemple, une étude réalisée sur un échantillon de 38 sujets atteints d'acné a montré la présence d'un biofilm chez seulement 14 sujets sans noter de corrélation avec une augmentation de la sévérité de l'acné (Jahns et al., 2012).

#### 3.2.3.4. L'inflammation cutanée dû à *Cutibacterium acnes*

Les **cellules immunitaires** innées, jouent un rôle dans l'inflammation de l'acné en participant à la réponse immunitaire contre *C. acnes*. Les **cellules dendritiques** sont plus nombreuses aux stades précoces et avancées dans les lésions acnéiques que dans la peau saine. Ces cellules dendritiques peuvent être **activées par le peptidoglycane** présent sur *C. acnes*, induisant ainsi une **activation des lymphocytes T auxiliaires** qui jouent un rôle important dans l'inflammation de l'acné en produisant des **cytokines pro-inflammatoires**, en **recrutant et en activant les cellules immunitaires**, en **altérant la barrière cutanée** et en **favorisant l'hyperkératinisation**. *Cutibacterium. acnes* induit également **l'activation de l'inflammasome et du facteur de transcription NF-κB**. L'inflammasome est un complexe protéique qui conduisant, par activation de la caspase-1, à l'activation des cytokines pro-inflammatoires IL-1β et IL-18 tandis que NF-κB, régule l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire. Ces deux acteurs stimulent ainsi la production de **cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines, d'enzymes inflammatoires, le recrutement de cellules immunitaires et de molécules d'adhésion cellulaire, amplifiant ainsi la réponse inflammatoire locale** (Qin et al., 2014). La **voie AP-1** (activator protein-1) est un complexe de facteurs de transcription constitué de différentes protéines qui peut être activée en réponse à des stimuli tels que les cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF-α et l'IL-1), les facteurs de croissance (comme le facteur de croissance épidermique, EGF), ou encore d'autres signaux provenant de l'environnement cutané comme la **présence de *C.acnes***. Une fois activée, la voie AP-1 peut **réguler l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation**, tels que les cytokines pro-inflammatoires, les enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire, les protéines de signalisation cellulaire et les protéines impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaires (Bhosale et al., 2022).

#### 3.2.3.5. L'axe intestin-peau

Le microbiote intestinal et cutané partage de nombreuses similitudes, et des études ont démontré des **liens étroits entre les déséquilibres du microbiote intestinal et l'inflammation cutanée**. Lorsque cet équilibre est perturbé, cela peut entraîner des états auto-immuns et inflammatoires non seulement au niveau intestinal, mais également dans des organes distants, comme la peau (Gao et al. 2023). Cette connexion entre l'intestin et la peau est assurée par le système immunitaire, qui adapte ses réponses en fonction des interactions

microbiennes. Maintenir l'équilibre du microbiote est donc essentiel pour la santé de la peau. L'axe intestin-peau suggère une relation dans laquelle les **propriétés immunitaires du microbiote intestinal peuvent également influencer la santé de la peau** (Gao et al. 2023). Les patients atteints d'acné ont un microbiote cutané qui diffère des patients sains, et c'est aussi le cas de la composition de leur microbiote intestinal. Les patients acnéiques ont une **diminution de certains genres bactériens comme *Firmicutes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria***, et une **augmentation de *Bacteroides*** par rapport aux individus sans acné (Dou et al. 2023). De plus, des bactéries telles que ***Clostridium*, *Lachnospiraceae*, et *Ruminococcaceae*** se trouvent souvent en **quantité réduite** chez ces patients, ce qui contribue à une **dysbiose intestinale**. Cette dysbiose est associée à une **inflammation systémique et intestinale** accumulée chez les personnes souffrant d'acné, car le microbiote intestinal régule en partie la production de cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires dans le corps. Un microbiote déséquilibré peut provoquer une inflammation systémique, **exacerbant l'inflammation locale au niveau des glandes sébacées et favorisant les lésions d'acné**. Par ailleurs, un intestin plus perméable peut laisser passer des **endotoxines** dans la circulation sanguine, déclenchant une réponse immunitaire et inflammatoire qui **aggrave l'inflammation cutanée**. A l'inverse, un microbiote équilibré joue un rôle dans la régulation hormonale, notamment dans le métabolisme des androgènes, et contribue à la production d'acides gras à chaîne courte et d'autres métabolites anti-inflammatoires, essentiels pour la santé de la barrière cutanée (Chilicka et al., 2022).

#### **3.2.4. Conclusion sur la physiopathologie**

La physiopathologie de l'acné repose principalement sur **quatre mécanismes clés** affectant les follicules pilo-sébacés. **L'hyperkératinisation** folliculaire résultant d'un processus de renouvellement des kératinocytes altéré, entraînant une accumulation excessive de cellules mortes dans le follicule pileux provoquant l'obstruction des pores. **L'hyperséborrhée** médiée par les glandes sébacées, souvent stimulée par les androgènes, devant un environnement favorable à la prolifération de ***Cutibacterium acnes*** qui colonise le follicule obstrué et utilise le sébum comme substrat, entraînant une réponse inflammatoire. *C. acnes* produit des enzymes et des médiateurs inflammatoires qui déstabilisent l'équilibre de la peau et stimulent les cellules immunitaires locales. La **réponse inflammatoire** est activée par la présence de *C. acnes* et ses enzymes (comme les lipases et les protéinases), et par les cytokines pro-inflammatoires

libérées par les kératinocytes, les sébocytes et les cellules immunitaires telles que les macrophages et les lymphocytes. En somme, l'acné résulte d'une interaction complexe entre hyperproduction de sébum, altération du renouvellement cellulaire, colonisation bactérienne et inflammation (Figure 36) (Moradi Tuchayi et al., 2015).

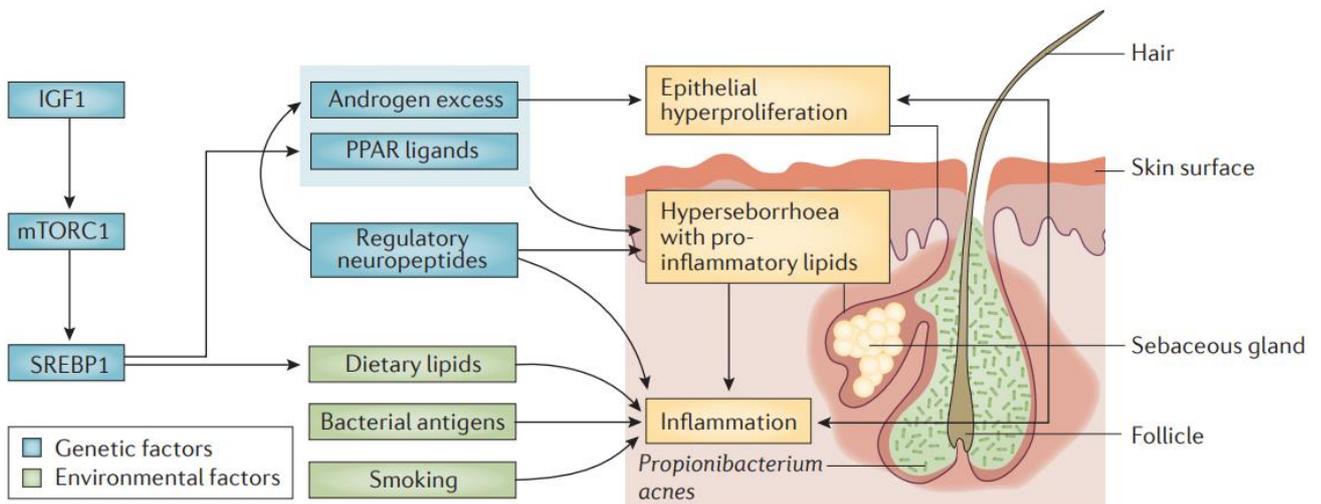


Figure 36 : Schéma récapitulatif simplifié de la physiopathologie de l'acné (Moradi Tuchayi et al., 2015).

### 3.3. Lésions cutanées de l'acné et sévérité

#### 3.3.1. Lésions rétentionnelles

Les **comédons** sont des **lésions cutanées rétentionnelles** mais non inflammatoires, formés au sein des follicules pileux lorsqu'ils deviennent obstrués par l'accumulation de cellules mortes et de sébum. Les comédons ne sont généralement **pas douloureux**, mais ils peuvent devenir des **précurseurs d'autres lésions inflammatoires** associées à l'acné, si l'obstruction du follicule pileux et une inflammation sous-jacente persistent. Il existe par ailleurs **deux types de comédons**, les **comédons ouverts** et les **comédons fermés**. Les comédons ouverts, aussi appelés **point noir**, sont des follicules pileux obstrués qui restent **partiellement ouverts à la surface de la peau**. L'exposition à l'air oxyde le sébum accumulé, ce qui lui donne une couleur sombre ou noire, d'où le nom de « points noirs ». Les **comédons fermés**, quant à eux sont des follicules pileux obstrués qui **restent fermés sous la surface de la peau**. Ils apparaissent comme de petites bosses blanches ou jaunâtres sur la peau (Figure 37) (Vasam et al., 2023).

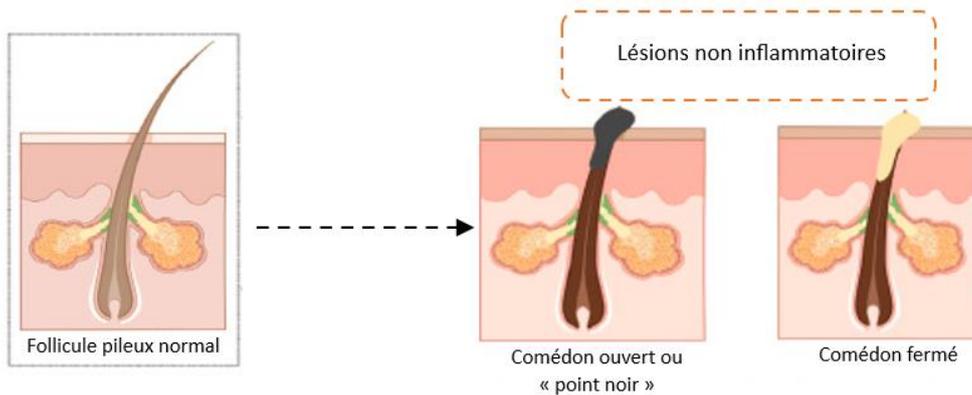


Figure 37 : Illustration des lésions non inflammatoires retrouvées au cours de l'acné  
(Adaptée de Vasam et al., 2023)

### 3.3.2. Lésions inflammatoires

L'inflammation présente dans l'acné va induire l'apparition de **lésions inflammatoires** qui se **développent bien souvent à partir de comédons**, mais ce n'est pas toujours le cas. En effet, les comédons (points noirs et points blancs) peuvent **libérer leur contenu à la surface de la peau** et ensuite guérir, mais dans certains cas, de façon aléatoire ou à cause de manipulation, la **paroi du follicule peut rompre** et ainsi engendrer une **réaction inflammatoire**, avec un afflux de leucocytes (Degitz et al., 2007). Il existe différents types de lésions inflammatoires qui sont les **papules**, les **pustules**, les **nodules** et les **kystes** (Figure 38 et 39). Ces 4 types de lésions peuvent laisser des **cicatrices permanentes** sur la peau, en particulier si elles sont manipulées (Vasam et al., 2023).

- Les **papules** sont le résultat d'une **inflammation légère à modérée** de la peau. Elles se présentent sous la forme de **lésions surélevées, rose à rouge, de moins de 5mm de diamètre**. Elles sont **fermes** et sont souvent sensibles au toucher. Les papules se forment sur différentes parties du **visage**, du **cou**, du **dos**, de la **poitrine** et des **épaules**. Elles peuvent apparaître isolément ou en groupes. Les papules peuvent persister pendant plusieurs jours à plusieurs semaines avant de diminuer en taille ou disparaître complètement. Certaines papules peuvent évoluer vers des pustules, des nodules ou des kystes, tandis que d'autres peuvent simplement se résorber.
- Les **pustules** se présentent sous forme de **papules remplies de pus** (accumulation de cellules mortes, bactéries et liquide inflammatoire) en leur centre. Elles sont caractérisées par un **bouton blanc ou jaunâtre central entouré par de la peau rouge et irritée**. Elles sont souvent associées à une inflammation plus sévère et peuvent être

**douloureuses.** Leurs localisations sont identiques à celles des papules ; elles peuvent persister pendant plusieurs jours à quelques semaines avant de se résorber ou d'évoluer vers d'autres types de lésions inflammatoires, comme les nodules ou les kystes.

- Les **nodules** sont des **lésions inflammatoires plus profondes et plus graves** de l'acné. Ils se forment lorsque **l'inflammation s'étend profondément** dans la peau et affecte les tissus environnants, provoquant la **formation de masses de 5 à 10 mm, douloureuses et enflées**, sous la surface de la peau. Les nodules se développent en principe au niveau de la **mâchoire** et du **menton**. Ils peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de se résorber.
- Les **kystes** sont des **lésions inflammatoires graves** de l'acné similaires aux nodules mais présentant une **inflammation plus étendue et une cavité remplie de pus**. Ils peuvent être **plus larges** que les nodules et sont souvent associés à une **inflammation très importante**. Ils peuvent être **très douloureux** et peuvent même provoquer une **sensation de pulsation ou de battement**. Les kystes se développent généralement au niveau du **visage**, des **bras**, des **épaules**, du **dos**, de la **poitrine** et du **cou**. De même que les nodules, les kystes peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de se résorber. Ils ont tendance à évoluer lentement, en particulier s'ils sont manipulés.

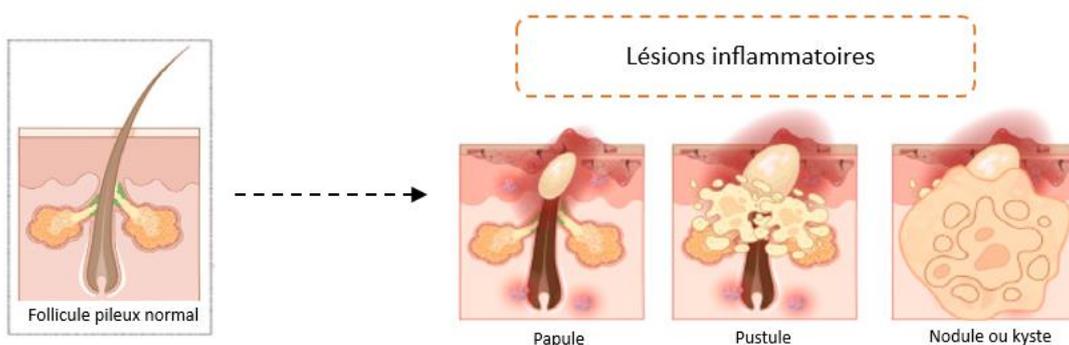


Figure 38 : Illustration des lésions inflammatoires retrouvées au cours de l'acné  
(Adapté de Vasam et al., 2023)

### 3.3.3. Sévérité de l'acné

L'évaluation du niveau de sévérité de l'acné est importante pour déterminer le traitement le plus approprié. En France, l'utilisation de l'échelle d'évaluation globale de l'acné (GEA) permet ainsi de classifier la sévérité de l'acné en fonction de l'aspect des lésions, du nombre de lésions, de la densité et de la surface atteinte (Tableau III et Figure 39) (Dréno et al., 2011).

Tableau III : Echelle d'évaluation globale de l'acné  
(Dréno et al., 2011)

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



Figure 39 : Photos illustrant les stades de l'échelle GEA  
(Société Française de Dermatologie, 2020)

### 3.4. Formes cliniques de l'acné

#### 3.4.1. Acné rétentionnelle et acné papulopustuleuse

Les deux principales formes de l'acné sont l'acné rétentionnelle et l'acné papulopustuleuse ou inflammatoire. **L'acné rétentionnelle** est initiée par l'apparition de **micro-comédons**, non visible à l'œil nu. Puis est caractérisée par la présence de **comédons ouverts ou fermés** associés à une séborrhée importante (cf chapitre 3.3.2) (Figure 40). L'acné rétentionnelle a souvent tendance à se concentrer sur la **zone T du visage** (front, nez et menton), bien qu'elle puisse également se produire sur d'autres parties du visage comme les joues ou du corps comme le cou, la poitrine et le dos. Les comédons peuvent évoluer soit spontanément soit à la suite d'une manipulation. La lésion rétentionnelle déverse son contenu dans le derme induisant une réaction inflammatoire responsable de la formation de papules puis de pustules (cf chapitre 3.3.4.3) (Figure 41). Les lésions inflammatoires sont les représentations les plus communes de l'acné. **L'acné papulopustuleuse** a souvent tendance à se concentrer sur la **zone T** également bien qu'elle puisse aussi se produire sur d'autres parties du corps comme la poitrine et le dos (Goeller et al., 2023 ; Saint-Jean et Dreno, 2016). Par ailleurs, **l'acné est dite polymorphe** lorsque les **deux types de lésions, rétentionnelles et inflammatoire, sont présentes.**

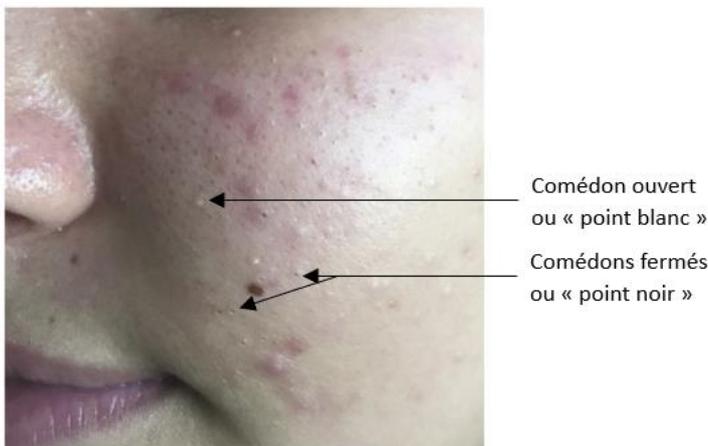


Figure 40 : Observation de lésions rétentionnelles : comédons ouverts et fermés (Adapté de Goeller et al., 2023)



Figure 41 : Observation de lésions papulopustuleuses (Adapté de Saint-Jean et Dreno, 2016)

### 3.4.2. Acné nodulokystique ou acné conglobata

L'**acné conglobata** est une forme **sévère et rare** d'acné qui se caractérise par la présence de **lésions nodulokystiques profondes**, souvent associées à des **fistules**, des **abcès** et des **cicatrices**. Elle est retrouvée sur le visage mais également les épaules, le dos, la poitrine, les bras, les cuisses et les fesses. L'acné conglobata peut survenir à la suite d'une **aggravation d'une acné papulopustuleuse**. Elle peut **survenir de manière isolée** mais peut également être **accompagnée d'autres pathologies inflammatoires** comme le syndrome SAPHO (synovite\*, acné, pustulose, hyperostose\*, ostéite), le syndrome PAPA (arthrite à pyogène\*, pyoderma gangrenosum\*, acné) ou encore le syndrome PASH (pyoderma gangrenosum, acné, suppuration, hidradénite\*) pour ne citer qu'eux. L'acné conglobata est **plus fréquente chez les hommes que chez les femmes**. Elle se caractérise par la présence **d'abcès profonds** qui sont des accumulations de pus encapsulés sous la peau, ainsi que la **présence de fistules**, qui sont des passages anormaux qui se forment entre deux structures internes ou entre une structure interne et la surface de la peau. Dans le cas de l'acné, les fistules se forment lorsque l'infection des lésions nodulokystiques crée des voies de drainage pour le pus sous-cutané. Ces fistules peuvent être accompagnées de **douleur, d'écoulement de pus** et d'un **risque accru d'infection**. La présence de **comédons doubles ou triples** est également observée dans ce type d'acné (Figure 42) (Hafsi et al., 2023 ; Saint-Jean et Dreno, 2016).



Figure 42 : Acné conglobata  
(Saint-Jean et Dreno, 2016)

### 3.4.3. Acné fulminans

L'acné fulminans est une **urgence thérapeutique**, c'est une **forme extrêmement grave et rare d'acné**, caractérisée par une apparition soudaine et sévère de lésions inflammatoires sur la peau. Elle apparaît **brutalement** soit de façon **spontanée** soit des suites de **l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne à forte dose**. L'acné fulminans est **plus fréquente chez l'homme que chez la femme** et débute surtout à la **puberté**. L'acné fulminans peut débiter au niveau du visage et s'étendre rapidement au cou, au dos, à la poitrine, aux bras, aux fesses et aux cuisses. Il s'agit de **lésions acnéiques initialement inflammatoires qui deviennent encore plus inflammatoires, hémorragiques et peuvent se compliquer en ulcère et nécrose puis laisser des cicatrices sur la peau** (Figure 43). Cette acné est rapidement accompagnée de manifestations générales tels que **fièvre, douleurs articulaires et musculaires, fatigue, perte d'appétit et altération de l'état général**. L'acné fulminans peut également entraîner des complications comme une atteinte des os et des articulations, en effet, une **ostéomyélite\* multifocale chronique récurrente peut être observée**. Également, un **syndrome inflammatoire systémique** est retrouvé avec une augmentation de la protéine C réactive, du fibrinogène et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (Goeller et al., 2023 ; Le Moigne et al., 2017).



Figure 43: Acné fulminans  
(Goeller et al., 2023)

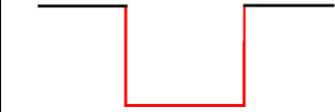
### 3.4.4. Cicatrices post acné

Les **cicatrices d'acné** sont des **marques persistantes** sur la peau qui se forment à la suite d'une **inflammation sévère causée par l'acné**. Elles peuvent être de **différentes formes et textures**, et peuvent avoir un impact significatif sur l'apparence des personnes touchées. Il existe les **cicatrices atrophiques**, les **cicatrices hypertrophiques**, les **chéloïdes**, et les **cicatrices pigmentées et érythémateuses**.

- Les **cicatrices atrophiques** de l'acné, également appelées **cicatrices en creux**, sont des marques sur la peau qui se forment à la suite d'une **perte de tissu sous-cutané pendant le processus de guérison**. Elles se manifestent par des **dépressions** ou des **indentations** sur la peau. Les cicatrices atrophiques peuvent prendre différentes formes (Tableau IV). Les **cicatrices en forme « V »** appelées « pic à glace » représentent **60 à 70%** des cicatrices atrophiques observées, il s'agit de **dépressions profondes et étroites** sur la peau, **inférieure à 2mm**. Les **cicatrices en forme de « M »** ou « rolling scars », représentent **15 à 25%** des cicatrices atrophiques et correspondent à **des dépressions plus larges et moins profondes** que les cicatrices en forme de pic, elles peuvent atteindre **jusqu'à 5 mm** de large. Enfin, les **cicatrices en forme de « U »** appelées « boxcar » ou « wagon ouvert », représentent **15 à 20%** des cicatrices atrophiques et sont caractérisées par des **dépressions avec des bords nets et anguleux**, ressemblant à des cicatrices de varicelle, mesurant généralement entre **0,1 et 0,5 mm** (Chilicka et al., 2022).

Tableau IV : Les cicatrices atrophiques post-acné  
(Réalisé à partir de Saint-Jean et Dreno, 2016)

Photos	Types de cicatrices	Schéma de la cicatrice
	Cicatrice en « V » ou « Pic à glace »	

	Cicatrice en « U » ou « boxcars » ou « wagon ouvert »	
	Cicatrice en « M » ou « rolling scar »	

- Les **cicatrices hypertrophiques** de l'acné, également appelées **cicatrices en relief**, se forment lorsque le processus de cicatrisation après une lésion d'acné entraîne une **surproduction de collagène**, ce qui provoque une élévation de la peau au-dessus du niveau environnant. Ces cicatrices peuvent avoir une **texture ferme ou dure et peuvent être roses, rouges ou brunâtres**, selon le stade de cicatrisation et la pigmentation de la peau. Les cicatrices hypertrophiques de l'acné se trouvent généralement dans les zones où il y a eu une **inflammation sévère**, telles que le visage, le cou, le décolleté, les épaules et le dos (Figure 44). Les **chéloïdes** sont une forme spécifique de **cicatrices hypertrophiques** qui se développent après la guérison des lésions d'acné. Elles se distinguent par une **surélévation et un épaissement excessif** de la peau **au-delà de la zone de la lésion acnéique initiale**. Les chéloïdes ont souvent une apparence **rougeâtre ou violacée** et peuvent être **fermes au toucher, sensibles ou prurigineuses**. Elles peuvent également présenter une texture irrégulière ou bosselée (Figure 44) (Lee et Jang, 2018).



Cicatrices hypertrophiques inflammatoires



Chéloïdes

Figure 44 : Les cicatrices hypertrophiques post-acné  
(Extrait de Saint-Jean et Dreno, 2016)

- Les **cicatrices pigmentées et érythémateuses** se caractérisent par des **modifications de la pigmentation et de la coloration** de la peau qui surviennent après la guérison des lésions d'acné (Figure 45). Les **cicatrices pigmentées** se manifestent par une **pigmentation plus foncée que la peau environnante**. Elles peuvent être **brunâtres, violacées ou même noires**, et sont souvent causées par une **hyperpigmentation post-inflammatoire** dû à une **production excessive de mélanine** en réponse à l'inflammation causée par l'acné. Les cicatrices pigmentées peuvent persister pendant des mois voire des années après la guérison de l'acné. Les **cicatrices érythémateuses** se caractérisent par une **rougeur persistante** de la peau qui survient après la guérison des lésions d'acné. Elles sont souvent causées par une **inflammation prolongée des vaisseaux sanguins** pendant le processus de guérison. Les cicatrices érythémateuses peuvent être plus visibles sur les peaux claires mais **finissent par s'estomper sans laisser de marque** (Chivot et al., 2008).



Cicatrices érythémateuses



Cicatrices pigmentées

Figure 45 : Les cicatrices pigmentées et érythémateuses post-acné  
(Chivot et al., 2008)

### 3.5. Formes étiologiques particulières

#### 3.5.1. Acné de l'enfant

L'**acné néonatale** est une affection cutanée **bénigne** qui touche **20% des nouveau-nés**, principalement des **garçons** et généralement dans les **premières 6 premières semaines de vie**. L'acné néonatale est causée par la stimulation des glandes sébacées du nourrisson par les **hormones androgènes maternels** transmises pendant la grossesse mais aussi les **androgènes néonataux**. Les lésions d'acné néonatale se présentent sous forme de **petits comédons ouverts et fermés et/ou de papules et de pustule sur le visage**, en particulier sur les joues, le front et le menton (Figure 46). L'acné néonatale se **résout généralement spontanément** au bout de quelques semaines à quelques mois (Serna-Tamayo et al., 2014 ; Saint-Jean et Dreno, 2016).



Figure 46: Acné néonatale, observation de comédons et de pustules (Serna-Tamayo et al., 2014)

L'**acné infantile** est très similaire à l'acné néonatale en termes de caractéristiques cliniques et apparaît généralement **entre 3 mois et 2 ans** et **disparaît avant les 4 ou 5 ans**. Par ailleurs, les enfants développant de l'acné infantile sont plus susceptibles de développer de l'acné lors de l'adolescence avec une sévérité augmentée et un risque de cicatrices plus élevé. Les lésions retrouvées ici sont **plus inflammatoires** que l'acné néonatale et des **nodules sévères ou des kystes peuvent se développer en plus des papules, pustules et comédons** (Figure 47) (Serna-Tamayo et al., 2014 ; Saint-Jean et Dreno, 2016).



Figure 47 : Acné infantile léger et acné infantile très inflammatoire  
(Saint-Jean et Dreno, 2016 ; Serna-Tamayo et al., 2014)

**L'acné précoce prépubertaire**, survient avant la puberté, généralement chez les **enfants âgés de 7 à 10 ans** et se manifeste principalement par des **lésions rétentionnelles** localisées au niveau du visage mais il est aussi possible d'observer des **lésions inflammatoires**. Cependant l'acné précoce prépubertaire doit **alerter sur la présence d'anomalie endocrinienne** et un examen clinique doit ainsi être réalisé afin de rechercher des **signes de puberté précoces** (Léauté-Labrèze, 2007 ; Goeller et al., 2023).

### **3.5.2. Acné médicamenteuse**

**L'acné médicamenteuse** se produit lorsque certains médicaments **déclenchent ou aggravent l'apparition de l'acné chez un individu**. L'acné médicamenteuse peut se manifester sous différentes formes, mais surtout sous forme de **papules, de pustules et plus rarement des nodules ou des kystes**. Les lésions d'acné médicamenteuse apparaissent généralement sur le visage, mais peuvent également affecter le dos, la poitrine et les épaules. Dans de nombreux cas, **l'acné médicamenteuse disparaît une fois que le médicament responsable est arrêté ou que la posologie est ajustée**. Cependant, cela peut prendre du temps pour que la peau se rétablisse complètement. L'acné peut être induite par différents types de traitement comme les **traitements à base d'androgènes**, les **corticostéroïdes**, certains **antiépileptiques**, la **contraception hormonale**, certains **immunosuppresseurs**, **antituberculeux** et **psychotropes**... (Tableau V).

Les mécanismes moléculaires conduisant à l'apparition de l'acné médicamenteuse peuvent être très différents en fonction des classes thérapeutiques concernées. Seuls les mécanismes impliquant des **traitements contenant des androgènes ou des progestatifs**

**seront détaillés.** Les **hormones de substitution** contenant des androgènes, telles que la testostérone, peuvent être prescrites dans le cadre d'un traitement hormonal pour les personnes transgenres ou pour d'autres affections médicales. Cependant, ces substances **augmentent les niveaux d'androgènes** dans le corps et ainsi peuvent entraîner une **stimulation excessive des glandes sébacées** et une augmentation de la production de sébum, favorisant ainsi l'apparition de l'acné. De même les **stéroïdes anabolisants**, utilisés pour augmenter la masse et la force musculaire, augmentent les niveaux d'androgènes, ce qui peut conduire à l'apparition de l'acné. Enfin, certains **contraceptifs oraux contenant des progestatifs** possèdent un **effet agoniste des récepteurs aux androgènes**, induisant ainsi une augmentation de la quantité d'androgène (Saint-Jean et Dreno, 2016 ; Le Moigne et al., 2017 ; Nair et al., 2024).

Tableau V : Liste non exhaustive des médicaments potentiellement inducteurs d'acné (Réalisé à partir de Saint-Jean et Dreno, 2016 ; Le Moigne et al., 2017 ; Nair et al., 2024)

Médicaments inducteurs d'acné	Molécules
Androgènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testostérone</li> </ul>
Contraceptions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acétate de cyprotérone</li> <li>• Acétate de chlormadinone</li> <li>• Dienogest</li> <li>• Drospirénone</li> <li>• Norgestimate</li> </ul>
Corticostéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oraux</li> <li>• Locaux</li> <li>• Inhalés</li> </ul>
Antiépileptiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbituriques</li> <li>• Hydantoïnes</li> <li>• Triméthadione</li> <li>• Dantrolène</li> </ul>
Immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine</li> <li>• Ciclosporine A</li> </ul>
Antituberculeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazide</li> <li>• Rifampicine</li> <li>• Ethionamide</li> </ul>
Psychotropes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidépresseurs tricycliques</li> <li>• Diazépam</li> <li>• Phénothiazine</li> <li>• Lithium</li> </ul>
Vitamines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B12</li> <li>• B1</li> <li>• B6</li> </ul>

### 3.5.3. Acné excoriée

L'**acné excoriée** est un trouble cutané caractérisé par le fait de se **gratter, de presser ou de manipuler les lésions acnéiques de manière compulsive**. Les personnes atteintes d'acné excoriée ressentent souvent une **forte anxiété ou un besoin irrésistible** de manipuler leurs lésions d'acné. L'auto-manipulation des lésions d'acné peut entraîner une **exacerbation de l'inflammation, une propagation des lésions, une infection secondaire et des cicatrices permanentes** (Figure 48). Cela peut également contribuer à un cercle vicieux d'anxiété et de préoccupation concernant l'apparence de la peau. Cette forme d'acné peut survenir chez **l'adolescent** comme chez l'adulte mais touche surtout le **sexe féminin** (Saint-Jean et Dreno, 2016).



Figure 48 : Acné excoriée et cicatrices  
(Ballanger et Dreno, 2009)

### 3.1. Impact psychologique et social

La peau est souvent considérée comme un élément central de l'esthétique corporelle, et son apparence peut avoir un **impact significatif sur la confiance en soi, sur la perception de soi** ainsi que **sur les interactions sociales**. Ainsi, les personnes qui ont des problèmes de peau, peuvent éprouver une **baisse de l'estime de soi**. L'impact de l'acné sur l'estime de soi peut être significatif et varie d'une personne à l'autre en fonction de divers facteurs tels que la sévérité de l'acné, les expériences individuelles et les perceptions personnelles. L'acné peut entraîner une **préoccupation constante à propos de son apparence**, et les personnes atteintes d'acné peuvent passer beaucoup de temps à penser à leur peau, à vérifier régulièrement l'état

de leur visage dans le miroir et à rechercher des solutions pour améliorer leur condition cutanée (Malet et Consoli, 2015). Les individus touchés par l'acné peuvent également internaliser des **normes esthétiques idéalisées**, ce qui peut conduire à une évaluation négative de soi-même en raison de l'apparence de leur peau. Cela peut entraîner des implications psychologiques pour ceux qui souffrent d'acné, car leur **apparence peut être perçue comme « divergente » par rapport à ces normes** (Pawin et al., 2007 ; Féton-Danou, 2010). L'acné peut également avoir un **impact sur les interactions sociales**, en effet, certains individus atteints d'acné peuvent être enclins à **éviter des situations sociales** pour éviter d'être confrontés au regard des autres. **L'appréhension du jugement et la stigmatisation sociale** peuvent conduire à un **retrait social**, ce qui peut affecter les interactions avec les pairs, les amis ou même les collègues de travail et engendrer un caractère de replis et d'évitement social (Pawin et al., 2007 ; Barankin et DeKoven, 2002). Une étude réalisée en 2007 sur 1566 adolescents français par Pawin et al., sur la base d'un questionnaire, a permis d'évaluer **l'impact de l'acné sur la vie quotidienne en fonction de sa gravité** (Pawin et al., 2007). Sur les 711 répondants ayant de l'acné au moment du questionnaire, **67% des personnes considèrent qu'il s'agit d'un problème dans leur vie quotidienne** ; parmi eux, 68% perçoivent l'acné comme un problème très important, **42% trouvent que leur acné interfère avec leurs relations amicales et 72% avec leurs relations amoureuses**. Par ailleurs, pour la majorité des répondants (77%), l'acné est devenue une **obsession dans leur vie quotidienne** et plus la gravité de l'acné est élevée, plus l'impact sur la vie quotidienne augmente chez les patients (Figure 49).

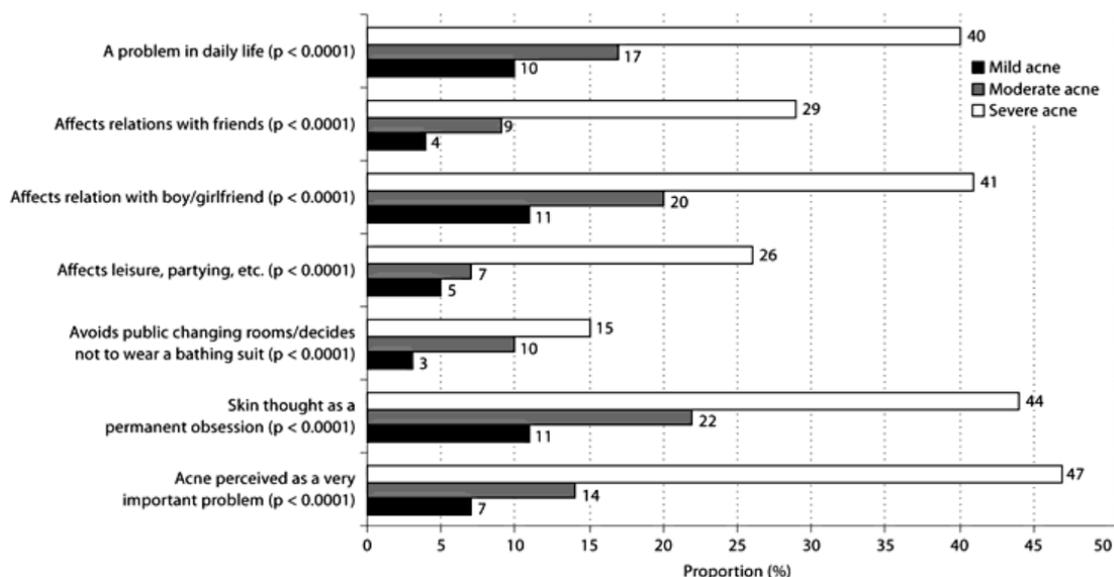


Figure 49 : Impact de l'acné sur la vie quotidienne en fonction de la gravité (n=711) (Pawin et al., 2007)

L'acné peut alors avoir un impact significatif sur le bien-être psychologique des individus, conduisant parfois à des **troubles psychiatriques**. Les personnes atteintes d'acné, en particulier les adolescents et les jeunes adultes, peuvent développer une **anxiété sociale** dû à la crainte du jugement des pairs en raison de l'apparence de leur peau et peut engendrer un retrait social ainsi que des difficultés dans les interactions sociales. L'acné persistante peut contribuer au développement de la **dépression**, en effet, les sentiments **d'autodépréciation**, de **désespoir** et **d'isolement social** peuvent être exacerbés par l'impact psychologique de l'acné sur l'estime de soi. Les personnes atteintes d'acné peuvent développer des **troubles de l'image corporelle**, caractérisés par une perception négative de leur apparence physique, cela peut contribuer à une préoccupation excessive à propos de l'apparence et à des comportements visant à dissimuler ou à corriger l'acné. D'autres peuvent développer des **troubles alimentaires** tels que l'évitement d'aliments spécifiques ou des régimes drastiques dans l'espoir de résoudre ou de prévenir les problèmes cutanés. Par ailleurs, l'obsession concernant l'apparence de la peau et la compulsion à vérifier fréquemment l'état de l'acné peuvent être des symptômes de **troubles obsessionnels-compulsifs** liés à l'apparence physique. Enfin, la gestion continue de l'acné peut générer un **stress chronique** et ce stress prolongé peut avoir des implications sur la santé mentale globale, entraînant des symptômes tels que **l'irritabilité**, la **fatigue** et des **troubles du sommeil**. Il est cependant important de noter que tout le monde n'éprouve pas ces troubles psychologiques, et la gravité de ces troubles peut varier considérablement d'une personne à l'autre (Féton-Danou, 2010 ; Hughes et Bewley, 2023 ; Sood et al., 2020).

## **4. Traitements médicamenteux**

### **4.1. Traitements locaux**

Les traitements locaux désignent l'administration de médicaments directement sur le site spécifique d'une affection. Ils peuvent prendre différentes formes, telles que des crèmes, des gels, des lotions, des pommades, des solutions, etc... Les traitements locaux sont largement utilisés dans divers domaines médicaux et ils offrent plusieurs avantages. Comme ils sont appliqués directement sur la zone affectée, ils permettent d'obtenir une concentration élevée du médicament au site d'action souhaité. En limitant l'absorption systémique du médicament, les traitements locaux peuvent réduire le risque d'effets indésirables sur d'autres parties du corps. Les traitements locaux peuvent enfin souvent agir plus rapidement que les médicaments administrés par voie systémique (Sassolas et Duong, 2010). Dans le cas de l'acné, les formes galéniques topiques utilisées sont principalement des gels aqueux, des crèmes et des lotions, ces galéniques sont préférées en raison de leur textures légères et non grasses, s'adaptant ainsi mieux aux peaux acnéiques, ne bouchant pas les pores et permettant une absorption rapide des actifs.

#### **4.1.1. Les rétinoïdes**

##### **4.1.1.1. Généralité**

Les **rétinoïdes** sont une classe de composés chimiques dérivés de la vitamine A ou rétinol. La vitamine A est une **vitamine liposoluble** qui joue un rôle essentiel dans la croissance et la différenciation cellulaire, la régulation de l'immunité, la vision et la reproduction. Il existe deux types de rétinoïdes, les naturels et les synthétiques. Les **rétinoïdes naturels** sont des composés trouvés dans la nature et dérivés directement de sources biologiques ; deux formes principales sont présentes dans l'alimentation : le **rétinol** (forme active de la vitamine A) qui sera métabolisé en **rétinaldéhyde** (ou rétinol), en **acide rétinoïque tout-trans** et en **acide 9-cis-rétinoïque** ainsi que les **caroténoïdes** aussi appelé pro-vitamine A (précurseurs de la vitamine A), tels que le bêta-carotène, l'alpha-carotène et le bêta-cryptoxanthine (Figure 50). Les **rétinoïdes de synthèse** eux sont des composés créés en laboratoire pour imiter les effets des rétinoïdes naturels. Ils sont généralement plus stables et ont des propriétés pharmacologiques plus spécifiques que les rétinoïdes naturels (Motamedi et al., 2022 ; Berbis 2009).

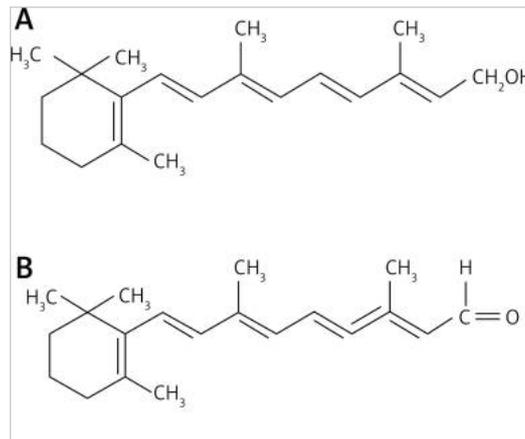


Figure 50 : Structure chimique du rétinol (A) et du rétinaldéhyde (B)  
(Zasada et Budzisz, 2019)

Les dérivés vitaminiques A sont constitués de **4 sous unités isopréniques** assemblées «tête à queue» en conformation trans, possédant un **cycle non aromatique  $\beta$ -ionone** et un groupe en bout de chaîne (représenté par un R sur le schéma ci-dessous) qui varie en fonction de la molécule (Figure 51).

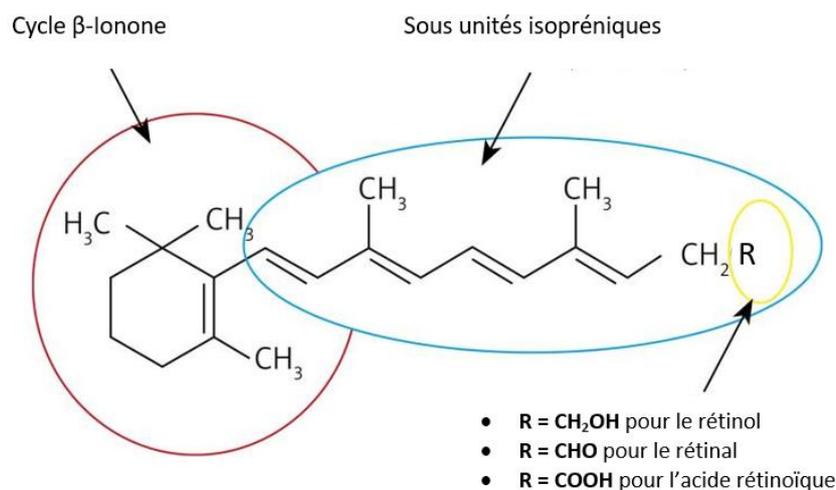


Figure 51 : Structure chimique des rétinoïdes naturels  
(Adapté de Zasada et Budzisz, 2019)

#### 4.1.1.2. Métabolisme et mécanismes d'action des rétinoïdes naturels

Les rétinoïdes naturels issus de l'alimentation, retrouvés sous forme de **rétinylester**, sont absorbés au niveau de l'intestin grêle avant d'être hydrolysé en **rétinol**. Les caroténoïdes eux, sont hydrolysés en **rétinaldéhyde (RAL)** ou rétinol grâce à une bêta-carotène dioxygénase. Puis sont transformés en **rétinol** grâce à l'action d'une rétinaldéhyde réductase. Une fois absorbé, le rétinol circule dans le sang lié à une protéine de transport spécifique, la **rétinol-**

**binding protein** (RBP) ou peut-être stocké dans le foie sous forme de **rétinylesters**, qui constituent la forme de réserve de la vitamine A. Le rétinol circulant **lié à une RBP** peut agir au niveau des cellules cibles. Le complexe circulant interagit avec des **protéines membranaires appelées STRA6**, présentes au niveau des cellules cibles, induisant la **dissociation du rétinol** afin qu'il pénètre seul dans la cellule cible. C'est au sein des cellules cibles que les différents métabolites du rétinol sont synthétisés. Le rétinol subit ainsi différentes voies de métabolisation après fixation à la **protéine de liaison du rétinol cytosolique (CRBP** pour cellular retinol binding protein en anglais). Le rétinol est d'abord oxydé en **rétinol** par une enzyme spécifique appelée la rétinol déshydrogénase. Le rétinol est ensuite transformé en **acide tout-trans rétinol**, par une enzyme appelée la rétinol déshydrogénase. Puis l'acide tout-trans rétinol peut être isomérisé en **acide 9-cis rétinol** (alitrétinoïne). Ces deux métabolites (acide tout-trans rétinol et acide 9-cis rétinol) sont les métabolites actifs du rétinol et sont ensuite transportés au sein du noyau par association avec leur transporteur spécifique **la protéine cellulaire de liaison à l'acide rétinol** (CRABP pour cellular retinol acid binding protein en anglais) afin d'agir sur leurs gènes cibles (Berbis, 2010). Une fois dans le noyau, l'acide tout-trans rétinol ou acide rétinol se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques, les **récepteurs des rétinol** (RARs) et les **récepteurs X des rétinol** (RXRs). Il existe trois sous-types de RARs : les RAR- $\alpha$ , RAR- $\beta$  et RAR- $\gamma$ , chacun codé par un gène distinct. Les **RARs fixent préférentiellement l'acide tout-trans rétinol**, la forme active des rétinol, mais peuvent également interagir avec d'autres ligands de rétinol. Les RARs sont des hétérodimères composés d'un monomère RAR et d'un monomère RXR ; ils se lient aux sites spécifiques de l'ADN appelés **éléments de réponse à l'acide rétinol** (RARE pour *retinoic acid response elements* en anglais) et régulent la transcription des gènes cibles. Concernant les RXR, il existe aussi trois sous-types : les RXR- $\alpha$ , RXR- $\beta$  et RXR- $\gamma$ . Les **RXRs lient des ligands tels que l'acide 9-cis-rétinol**. Les RXRs sont des homodimères qui se lient aux sites spécifiques de l'ADN appelés **éléments de réponse rétinol X** (RXRE pour *retinoic X response elements* en anglais) (Figure 52) (Berbis, 2010).

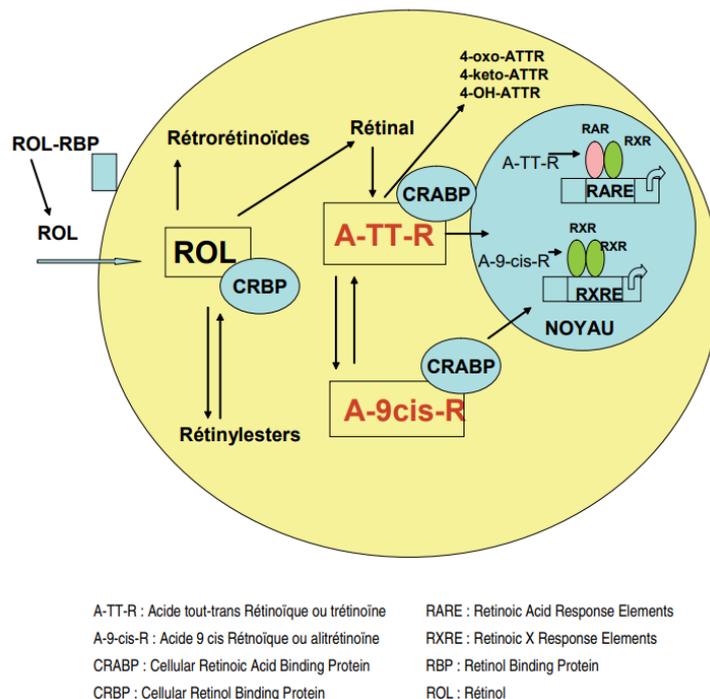


Figure 52 : Métabolisme et mécanisme d'action des rétinoïdes (Berbis, 2010)

Lorsqu'il n'y a pas de ligands, les RAR et RXR dimérisés sont liés à des corépresseurs qui induisent une **condensation de la chromatine** rendant ainsi l'accès à l'ADN impossible. Mais lorsque les ligands se lient à ces dimères, une dissociation des corépresseurs est observée à la suite de l'activation de coactivateur, induisant la décompaction de la chromatine permettant ainsi aux dimères de se lier à la séquence d'ADN spécifique. Tout ceci induit ainsi l'activation ou la répression des gènes responsables de la régulation de la croissance, de la différenciation ou encore de l'apoptose cellulaire, produisant les effets biologiques des rétinoïdes naturels (Motamedi et al., 2022).

#### 4.1.1.3. Effets pharmacologiques des rétinoïdes de synthèse dans l'acné

Les **rétinoïdes topiques** ont plusieurs effets biologiques communs sur la peau bien que certaines générations possèdent des effets biologiques spécifiques (cf chapitre 4.1.1.4.). Ainsi, tous les rétinoïdes de synthèse possèdent une capacité à **augmenter la différenciation cellulaire et la production de collagène, mais diminue la prolifération cellulaire et l'inflammation**. Les rétinoïdes topiques favorisent la **différenciation des kératinocytes** en cellules cutanées matures. Cela contribue à maintenir l'intégrité de la barrière cutanée et à

améliorer la fonction de protection de la peau. Ainsi en modifiant la biologie des kératinocytes, les rétinoïdes ont une action **comédolytique** en empêchant la formation de nouveaux comédons et en détruisant les comédons déjà existants. Les rétinoïdes possèdent également des effets **anti-inflammatoires** en bloquant les récepteurs Toll-like (récepteurs qui reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes), la migration des leucocytes et la voie AP-1 en régulant l'expression et l'activité des protéines composantes du complexe AP-1, ce qui peut contribuer à **atténuer l'inflammation cutanée** (Leyden et al., 2017).

#### 4.1.1.4. Molécules et spécialités

Tableau VI : Liste des molécules et des spécialités appartenant aux rétinoïdes locaux indiquées dans le traitement de l'acné  
(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Génération	Présentation	Posologie et mode d'administration
Acide tout-trans rétinolique/ trétinoïne	Retacnyl®	1 <sup>ère</sup>	Crème pour application cutanée à 0,025%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 1 application 1 à 2 fois par jour pendant 2 à 4 mois</li> <li>• Puis 1 à 2 applications par semaine</li> </ul>
	Effederm® crème		Crème pour application cutanée à 0,05%	
	Kétrel®		Crème pour application cutanée à 0,05%	
Isotrétinoïne	Roaccutane® gel		Gel pour application cutanée à 0,05%	
Adapalène	Adapalène générique	3 <sup>ème</sup>	Gel pour application cutanée à 0,1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte et enfant &gt; 12 ans : 1 application 1 fois par jour le soir en massant</li> <li>• Pendant 3 à 6 mois</li> </ul>
			Crème pour application cutanée à 0,1%	
	Différine®		Gel pour application cutanée à 0,1%	
			Crème pour application cutanée à 0,1%	
Trifarotène	Aklief®	4 <sup>ème</sup>	Crème pour application cutanée à 0,05%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte et enfant &gt; 12 ans : 1 application 1 fois par jour le soir en massant</li> <li>• Pendant 3 mois (environ)</li> </ul>

Les rétinoïdes de synthèse employés dans le traitement de l'acné sont classés en plusieurs générations comprenant la première, la troisième et la quatrième génération. Il n'existe pas de deuxième générations appliqués par voie locale (Tableau VI).

- La **première génération** de rétinoïdes correspond à l'**acide tout-trans rétinoïque** aussi appelé **trétinoïne** (Retcanyl<sup>®</sup>, Effederm<sup>®</sup>, Kétrel<sup>®</sup>) et au **13-cis-trétinoïne** connu sous le nom d'**isotrétinoïne** (Roaccutane<sup>®</sup>) (Figure 53). Ils sont obtenus à partir du rétinol par modification de la fonction alcool (-OH) en fonction acide (-COOH). Ils **ciblent tous les sous-types de RAR de la peau**. En plus de son action comédolytique et anti-inflammatoire, la trétinoïne aide à créer un environnement plus aérobie et donc moins propice au développement et à la survie de *C. acnes* (Schmidt et Gans, 2011).
- La **troisième génération** correspond à l'**adapalène** (Adapalène générique, Différine<sup>®</sup>) (Figure 53). L'adapalène est un dérivé de l'**acide naphthoïque**, structurellement plus rigide que les précédentes générations de rétinoïdes, permettant ainsi de **diminuer sa capacité à se lier à plusieurs sous-types de RAR**, réduisant ainsi les effets hors cible. De plus, il s'agit d'un **métabolite actif** qui ne nécessite donc aucune conversion métabolique. Il cible spécifiquement les **RAR- $\beta$  du derme** et les **RAR- $\gamma$  de l'épiderme** (Tolaymat et al., 2023).
- La **quatrième génération** correspond au trifarotène (Aklief<sup>®</sup>) (Figure 53). Structurellement, il s'agit d'un **dérivé de l'acide terphénylique**. Il cible spécifiquement les **RAR- $\gamma$  de l'épiderme** minimisant les effets indésirables associés à l'activation des autres sous-types de RAR. Il agit en **diminuant le nombre de comédons** en affaiblissant les hémidesmosomes interférant ainsi avec l'adhésion cellulaire, ce qui induit une migration des kératinocytes facilitant la comédolyse. De plus, il régule négativement la métallo-endopeptidase membranaire, enzyme responsable de la dégradation de l'élastine, améliorant ainsi la texture de la peau (il s'agit de caractéristiques que l'on ne retrouve pas avec les autres rétinoïdes) (Santhosh et Kidangazhiathmana, 2021).

Retinoid Generation	Representatives	Chemical Structure
I	Retinol (vitamin A)	
	Tretinoïn (all-trans-retinoïc acid; vitamin A acid)	
	Isotretinoïn (13-cis-retinoïc acid)	
III	Adapalène	
IV	Trifarotène	

Figure 53 : Structure chimique des différentes générations de rétinoïdes topiques (Adapté de Rusu et al., 2020)

#### 4.1.1.5. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les rétinoïdes topiques sont des agents thérapeutiques efficaces mais ils peuvent également entraîner certains effets indésirables comme des **irritations**, des **sécheresses** cutanées ou encore des sensations de **brûlure**. La sécheresse cutanée est l'effet indésirable le plus fréquent associé à l'utilisation de rétinoïdes topiques notamment en raison de la présence d'alcool dans les crèmes et solutions topiques. Cela peut se manifester par une sensation de **tiraillement**, des **rougeurs**, et des **desquamations**. La sécheresse cutanée peut être plus prononcée au début du traitement et diminuer avec une utilisation continue. Les rétinoïdes topiques peuvent également **augmenter la sensibilité de la peau au soleil**, ce qui augmente le risque de coup de soleil et d'hyperpigmentation (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

Les rétinoïdes ne doivent pas être associés à des **produits irritants** comme des préparations cutanées à base d'alcool au risque d'engendrer une irritation cutanée élevée ou de l'aggraver. De plus, l'acide rétinoïque possède une **incompatibilité physicochimique avec le**

**peroxyde de benzoyle**, il n'est donc pas recommandé de les associer (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.1.1.6. Contre-indications**

Les rétinoïdes topiques sont contre-indiqués en cas **d'hypersensibilité** à la substance active ou à un des excipients présents dans le produit. Ils sont également contre-indiqués en cas de **grossesse**, bien que leur passage systémique soit limité, il est d'usage de ne pas employer de rétinoïdes topiques chez une femme enceinte en raison du pouvoir **tératogène** de ces derniers. Concernant **l'allaitement**, il n'existe pas de donnée sur un potentiel passage des rétinoïdes locaux dans le lait maternel, leur usage reste néanmoins contre-indiqué également dans cette situation (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.1.1.7. Conseils pratiques et précautions d'emploi**

L'utilisation des rétinoïdes topiques nécessite certaines précautions pour assurer une efficacité maximale tout en minimisant les risques d'effets indésirables. Il est ainsi nécessaire **d'éviter au maximum l'exposition au soleil** et aux rayons UV. Cependant, le traitement pourra être poursuivi si l'exposition solaire est réduite au minimum et le rythme des applications ajusté. Ainsi, en cas d'exposition exceptionnelle au soleil, il est recommandé de ne pas appliquer le produit la veille, le jour même ni le lendemain. De plus si une exposition a entraîné des brûlures, il est recommandé d'attendre un rétablissement complet de la peau avant de reprendre ou commencer le traitement. Comme les rétinoïdes peuvent être irritants, il est nécessaire de réduire la posologie voire d'arrêter le traitement de manière provisoire en cas d'irritation sévère ou de réaction d'hypersensibilité. Du fait également de leur potentiel irritant, il ne faut pas utiliser de produits cosmétiques nettoyants astringents, parfumés ou alcoolisés en simultané des rétinoïdes au risque d'entraîner une irritation sévère (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

### **4.1.2. Le peroxyde de benzoyle**

#### **4.1.2.1. Généralités, métabolisme et mécanisme d'action**

Le **peroxyde de benzoyle** est un composé de la famille des peroxydes organiques aromatiques. Il est composé de **deux groupes benzoyle** reliés entre eux par un **groupe peroxyde** (Figure 54). Après absorption par la peau, le peroxyde de benzoyle se décompose en

**radical benzoyloxy** qui peut ensuite se convertir en **acide benzoïque** ou en **radicaux phényle** avec libération de dioxyde de carbone. Une petite partie de l'acide benzoïque ainsi produit (environ 5%) va être absorbée au niveau systémique avant d'être excrétée par voie rénale. Le reste de l'acide benzoïque va être métabolisé au niveau de la peau et permettre de libérer des **espèces réactives de l'oxygène**. Enfin, le peroxyde de benzoyle possède un **caractère lipophile**, lui permettant ainsi de pénétrer facilement au sein des follicules pilosébacés (Kucera et al., 2024 ; Matin et al., 2024).

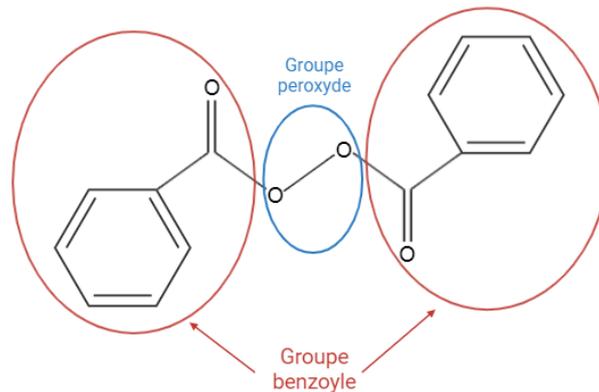


Figure 54 : Structure chimique du peroxyde de benzoyle (molécule réalisée à partir de la littérature)

#### **4.1.2.2. Effet pharmacologique du peroxyde de benzoyle**

Le peroxyde de benzoyle possède une **activité bactéricide sur *C. acnes***, par la libération de radicaux libres oxygénés en fin de son processus de dégradation. Ces radicaux oxygénés ainsi libérés vont créer un **environnement aérobie** au sein du follicule pilo-sébacé, devenant ainsi défavorable au développement et à la survie de *C. acnes* qui est une bactérie anaérobie. De plus, ces radicaux libre peuvent oxyder les protéines et les autres composants cellulaires essentiels de la paroi bactérienne induisant ainsi la mort de *C. acnes*. En diminuant la présence de *C. acnes*, le peroxyde de benzoyle possède également une action **anti-inflammatoire**. Le peroxyde de benzoyle possède également des actions **comédolytiques** et **kératolytiques**, il empêche la formation de nouveaux comédons en réduisant l'accumulation de cellules mortes et de sébum dans les follicules pileux notamment via un effet **sébostatique** (Yang et al., 2020 ; Matin et al., 2024).

#### 4.1.2.3. Molécules et spécialités

Tableau VII : Liste des molécules et spécialités appartenant aux peroxyde de benzoyle indiquées dans le traitement de l'acné

(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Peroxyde de benzoyle	Cutacnyl®	Gel aqueux pour application cutanée à 2,5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posologie d'attaque : 1 application 1 à 2 fois par jour</li> <li>• Posologie d'entretien : 1 application tous les 2 à 3 jours</li> </ul>
		Gel aqueux pour application cutanée à 5%	
		Gel aqueux pour application cutanée à 10%	
	Curaspot®	Gel aqueux pour application cutanée à 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posologie d'attaque : 1 application 1 à 2 fois par jour</li> <li>• Posologie d'entretien : 1 application tous les 2 à 3 jours</li> </ul>

#### 4.1.2.4. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Le peroxyde de benzoyle peut provoquer plusieurs effets indésirables, surtout lorsqu'il est utilisé pour la première fois ou en concentrations élevées. Il peut ainsi provoquer une **sécheresse cutanée** et une **irritation cutanée** engendrant alors une sensation de tiraillement, de brûlure, ou encore des picotements ou des démangeaisons, un **érythème** peut aussi être retrouvé. Par ailleurs, le peroxyde de benzoyle peut induire une **phototoxicité**, c'est-à-dire augmenter la sensibilité au rayon UV. Il existe également des cas de **dermatite de contact** chez un faible pourcentage de patients (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024 ; Marin et al., 2024).

Le peroxyde de benzoyle ne doit pas être associé avec des produits topiques contenant de l'**hydroquinone**, en raison du risque accru d'irritation cutanée (médicament topique comme LEUCODININE B® ou ANY®). Il ne doit également pas être associé avec de l'**isotrétinoïne** par voie orale au risque d'une augmentation de l'irritation et de la sécheresse cutanée, ainsi qu'avec de la **trétinoïne topique**, car l'oxydation induite par le peroxyde de benzoyle diminue l'efficacité de la trétinoïne. Enfin, en raison de son fort pouvoir d'oxydation, le peroxyde de benzoyle peut induire une **décoloration des cheveux** (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024 ; Marin et al., 2024).

#### **4.1.2.5. Contre-indications**

Il n'existe pas de contre-indication particulière avec le peroxyde de benzoyle. Seuls les patients présentant une **hypersensibilité** au peroxyde de benzoyle ne doivent pas utiliser de produit contenant ce principe actif. En revanche, les patients présentant une hypersensibilité à certains dérivés de l'acide benzoïque doivent être prudents lorsqu'ils utilisent du peroxyde de benzoyle, car une réactivité croisée peut survenir. Le peroxyde de benzoyle ne possède **pas de contre-indication avec la grossesse** puisque son passage systémique est minime, il est donc généralement considéré comme sans danger bien que ses effets sur la reproduction et le fœtus ne sont pas documentés. Il n'est également **pas contre-indiqué pendant l'allaitement** car le peroxyde de benzoyle ne passe pas dans le lait maternel, il faut cependant veiller à ne pas appliquer le produit aux endroits où le nourrisson pourrait avoir des contacts directs afin d'éviter l'apparition d'éventuels effets indésirables chez ce dernier (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024 ; Matin et al., 2024).

#### **4.1.2.6. Conseils pratiques et précautions d'emploi**

Pour minimiser et gérer les effets indésirables du peroxyde de benzoyle, il est recommandé d'utiliser une **concentration faible au début** de l'utilisation et d'augmenter progressivement si nécessaire jusqu'à atteindre la posologie d'attaque afin d'aider la peau à s'adapter. Il est également recommandé **d'utiliser le produit le soir** et de rincer correctement sa peau au matin en raison du caractère photosensibilisant du peroxyde de benzoyle, ainsi que d'utiliser une **protection solaire** (de préférence possédant un indice UV 50+, ainsi qu'une texture fluide ou peu épaisse, et non comédogène) afin de limiter la survenue de brûlure et d'irritation due aux UV. Il est également recommandé d'éviter l'utilisation des produits contenant de l'alcool, du parfums, ou autres agents irritants qui pourraient induire et/ou exacerber une potentielle irritation cutanée. En raison de son fort pouvoir oxydant, le peroxyde de benzoyle peut induire une **décoloration du textile**, il est donc recommandé d'utiliser du linge blanc et de se rincer correctement les mains après utilisation. Enfin, si une réaction locale apparaît suite à l'utilisation du produit, il est recommandé de diminuer la posologie et/ou la fréquence d'application (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024 ; Matin et al., 2024).

### 4.1.3. L'acide azélaïque

#### 4.1.3.1. Généralité

L'**acide azélaïque** est un **acide dicarboxylique** contenant **9 atomes de carbones** produit par la levure *Malassezia furfur* (Figure 55). Il est également synthétisé par l'homme lors d'un processus d'oxydation d'acide gras (Sauer et al., 2023). L'acide azélaïque peut aussi être obtenu par voie synthétique à partir de l'acide oléique.

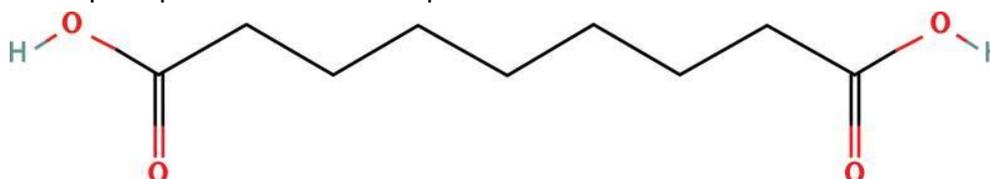


Figure 55: Structure chimique de l'acide azélaïque (Sauer et al., 2023).

#### 4.1.3.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'acide azélaïque passe principalement par **l'inhibition de la thiorédoxine**, une enzyme ubiquitaire impliquée dans l'activité de la tyrosinase, dans la régulation du stress oxydant cellulaire, dans l'induction de l'apoptose en inhibant les voies de signalisations pro-apoptotiques, et enfin, dans la signalisation cellulaire. L'acide azélaïque **inhibe de manière indirecte la tyrosinase**, enzyme clé dans le processus de biosynthèse de la mélanine. La tyrosinase est un enzyme permettant de catalyser deux réactions principales : elle hydroxyle la tyrosine en L-Dopa puis via une oxydation elle convertie la L-Dopa en dopaquinone, le précurseur de la mélanine. Une activité réduite de la tyrosinase peut induire une hypopigmentation ou une dépigmentation (Zolghadri et al., 2019). L'acide azélaïque est aussi un **inhibiteur puissant de la 5 $\alpha$ -réductase**, enzyme permettant la transformation de la testostérone en DHT (Sauer et al., 2023).

#### 4.1.3.3. Effet pharmacologique de l'acide azélaïque

L'acide azélaïque possède un **effet antibactérien sur *C. acnes***, en effet, **l'inhibition de la thiorédoxine** induit une **inhibition de la synthèse d'ADN bactérien** ce qui empêche la bactérie de se multiplier, permettant ainsi de réduire la colonisation cutanée. L'acide azélaïque joue également un rôle au niveau de la kératinisation en induisant un effet **antiprolifératif sur les kératinocytes**, lié à une diminution de la synthèse de l'ADN, et inhibe la maturation des kératinocytes en réduisant la synthèse des précurseurs de la kératine, empêchant ainsi la formation de comédons. L'acide azélaïque inhibe la tyrosinase permettant

de **réduire l'hyperpigmentation post-acné**. Il **réduit l'inflammation** en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires par inhibition du NF-κB et en diminuant le stress oxydant dans les cellules cutanées. Enfin, en inhibant l'action de la 5α-réductase, l'acide azélaïque induit un **effet anti-androgène et anti-séborrhéique**, permettant une diminution significative de la fraction des acides gras libres dans les lipides de la surface cutanée, induisant ainsi une diminution de l'hyper-séborrhée et de l'inflammation (Sauer et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### 4.1.3.4. Molécules et spécialités

Tableau VIII : Liste des molécules et spécialités appartenant à l'acide azélaïque indiquées dans le traitement de l'acné  
(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Acide azélaïque	Skinoren®	Crème pour application cutanée à 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 1 application 2 fois par jour</li> </ul>
	Finacea®	Gel pour application cutanée à 15%	

#### 4.1.3.5. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

L'acide azélaïque possède comme effet indésirable une **irritation cutanée** avec développement de rougeurs, de brûlures, de picotements ou de démangeaisons pouvant survenir surtout au début du traitement. Ce principe actif peut également engendrer une **sécheresse cutanée** ainsi qu'une desquamation. Et dans certains cas, l'acide azélaïque peut provoquer une **hypopigmentation** ainsi qu'une **dermatite de contact** (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

Actuellement, il n'existe **aucune interaction médicamenteuse** recensée faisant intervenir l'acide azélaïque.

#### 4.1.3.6. Contre-indications

Il n'existe **pas de contre-indication particulière** avec l'acide azélaïque. Seuls les patients présentant une hypersensibilité à l'acide azélaïque ne doivent pas utiliser de produit contenant ce principe actif. L'acide azélaïque ne possède **pas de contre-indication avec la grossesse** bien que des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence de potentiels risques sur la grossesse et le développement embryo-fœtal. Cependant les doses possédant des effets nocifs pour la grossesse sont 3 fois plus élevées que la dose maximale recommandée. Il est

néanmoins nécessaire de rester vigilant quant à la prescription de ce principe actif chez une femme enceinte. Il n'est également **pas contre-indiqué pendant l'allaitement** bien que des études *in vitro* par technique de dialyse à l'équilibre ont mis en évidence un faible passage de l'acide azélaïque dans le lait maternel, mais ce dernier n'est pas présent à des concentrations pouvant induire de quelconques effets chez le nourrisson. En revanche, il faut veiller à ne pas appliquer le produit aux endroits où le nourrisson pourrait avoir des contacts directs afin d'éviter l'apparition d'éventuels effets indésirables (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.1.3.7. Conseils pratiques et précautions d'emploi**

Il est recommandé d'effectuer un **test de tolérance** en appliquant une petite quantité du produit sur une petite zone de la peau avant de l'utiliser plus largement puis **d'utiliser progressivement le produit** sur toute la surface de peau atteinte en commençant par une application une fois par jour, puis augmenter progressivement à deux fois par jour selon la tolérance cutanée. Il n'est pas recommandé d'appliquer le produit à proximité des yeux et des muqueuses et en cas de contact accidentel, il est recommandé de rincer abondamment à l'eau claire. De plus, si une irritation locale apparaît après l'utilisation du produit, il est recommandé de suspendre le traitement ou de réduire la posologie (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.1.4. Les antibiotiques**

##### **4.1.4.1. Généralités**

Deux types d'antibiotiques topiques peuvent être utilisés dans le traitement de l'acné, il s'agit de la **clindamycine** et de **l'érythromycine** (bien qu'ils ne fassent pas partie de la stratégie thérapeutique recommandée).

La **clindamycine** est un **dérivé semi-synthétique de la lincomycine**, appartenant à la famille des **lincosamides** (proche de la famille des macrolides par leur activité microbiologique identique). Structurellement, la clindamycine est composée d'un **cycle pyrrolidine** relié à un **sucresoufré** par une **fonction amide** (Figure 56). La clindamycine est commercialisée sous forme de sels de type chlorhydrate (Hancu et al., 2022 ; Spížek et Řezanka, 2004 ; Stahl 2017).

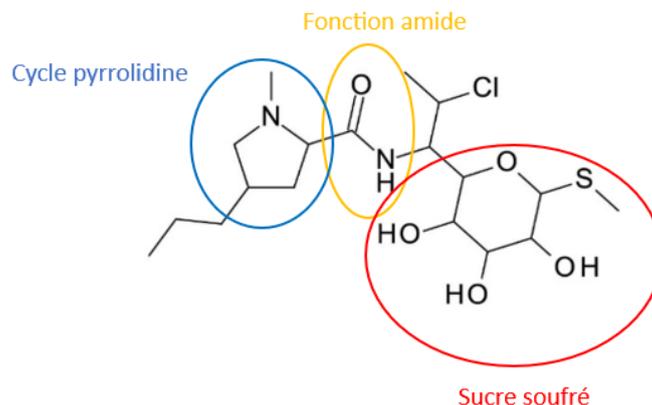


Figure 56: Structure chimique de la clindamycine  
(Adapté de Hancu et al., 2022)

**L'érythromycine** est un antibiotique de la famille des **macrolides**. Structurellement, l'érythromycine est composée d'un **macrocycle lactonique à 14 atomes de carbone**, ainsi que deux types de sucres avec un **sucre neutre** et un **amino-sucre** (Figure 57). Il s'agit d'une molécule volumineuse et compacte qui est **très lipophile** lui permettant d'avoir une très bonne diffusion tissulaire (Hancu et al., 2022).

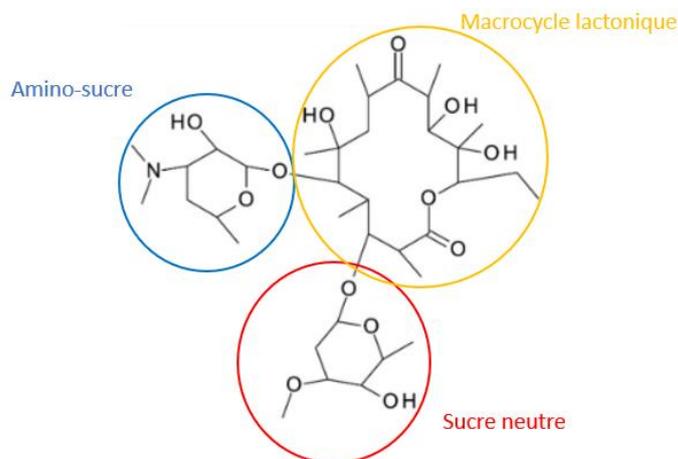


Figure 57: Structure chimique de l'érythromycine  
(Adapté de Hancu et al., 2022).

#### 4.1.4.2. Mécanisme d'action

Les antibiotiques de la famille des macrolides et apparentés possèdent un **effet bactériostatique** sur les bactéries en **agissant sur la synthèse protéique**. Le mécanisme d'action comporte deux étapes clés, la **pénétration dans le bactérie** et **l'inhibition de la synthèse protéique par action sur le ribosome**. Ils se lient spécifiquement à la sous-unité 50S du ribosome et empêchent la translocation de la chaîne peptidique en cours de synthèse

bloquant la synthèse protéique. *Cutibacterium acnes* étant une bactérie à gram positif, elle ne possède qu'une seule membrane ce qui facilite le passage de l'antibiotique (Lemaigre et al., 2023 ; Rammaert et Alfandari, 2006).

Les antibiotiques macrolides et apparentés induisent un **effet bactériostatique** par inhibition de la synthèse protéique, permettant ainsi de **diminuer la croissance et la prolifération de *C. acnes*** au niveau des follicules pilo-sébacée mais aussi à la surface de la peau, ce qui permet alors de limiter les effets néfastes de *C. acnes*. Par ailleurs, les macrolides et en particulier l'érythromycine possède des effets **immunomodulateurs et anti-inflammatoire, en inhibant l'activation du NF-κB**. En effet, les macrolides aident à **réduire la production de cytokines pro-inflammatoires** telles que l'IL-1, l'IL-6, et le TNF-α. Ils agissent également sur la réponse inflammatoire par **diminution de l'expression du TLR** présent sur les cellules présentatrices d'antigène. Ils jouent également un rôle sur les Lymphocytes T en diminuant leur prolifération et leur viabilité. Les macrolides **diminuent la migration des neutrophiles** vers les sites d'infection ou d'inflammation, réduisant ainsi l'accumulation excessive de ces cellules et les dommages tissulaires associés. Toutes ces actions permettent de **diminuer l'inflammation dans les tissus infectés** (Lemaigre et al., 2023 ; Čulić et al., 2001 ; Tamaoki, 2004).

#### **4.1.4.3. Resistance aux antibiotiques**

Afin de se défendre vis-à-vis des macrolides, les bactéries peuvent mettre en place différents mécanismes de résistance parmi lesquels sont retrouvés **l'altération du site de fixation**, empêchant la liaison des macrolides au site d'action ou réduisant l'affinité des macrolides pour le ribosome, **la production d'enzyme de dégradation**, comme des estérases et des phosphotransférases qui vont inactiver l'antibiotique **et l'expression de pompes à efflux**, qui expulsent activement l'antibiotique hors de la cellule (Lemaigre et al., 2023 ; Rammaert et Alfandari, 2006).

Dans de certains pays du monde, **plus de 50% des souches de *C.acnes* sont résistantes aux macrolides et apparentés**. En Europe notamment, cette résistance s'explique par **l'usage concomitant d'antibiotique topique et oraux** ayant conduit certains pays (dont la France) à ne pas maintenir les antibiotiques topiques dans la stratégie thérapeutique de référence, mais ces antibiotiques topiques sont tout de même indiqués dans le traitement de l'acné papulopustuleuse et peuvent ainsi toujours être prescrits. Dans certains pays d'Asie,

notamment la Thaïlande, certains antibiotiques sont en vente libre favorisant un mésusage de ces derniers. La résistance aux macrolides peut également être imputée à la sévérité de l'acné, le niveau de résistance aux macrolides augmentant avec le degré de sévérité de l'acné (Walsh et al., 2016).

#### 4.1.4.4. Molécules et spécialités

Tableau IX : Liste des molécules et spécialités appartenant aux antibiotiques locaux indiquées dans le traitement de l'acné

(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Clindamycine	Clindamycine®	Solution alcoolique pour application cutanée à 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 1 application 2 fois par jour en massant légèrement</li> <li>• Pendant 1 à 3 mois</li> </ul>
	Zindacline®	Gel alcoolique pour application cutanée à 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 1 application 1 fois par jour en massant légèrement</li> <li>• Pendant 1 à 3 mois</li> </ul>
Erythromycine	Eryfluid®	Solution alcoolique pour application cutanée à 4%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 1 application 2 fois par jour en massant légèrement</li> <li>• Pendant 1 à 3 mois</li> </ul>
	Erythrogel®	Gel alcoolique pour application cutanée à 4%	

#### 4.1.4.5. Effets indésirables et interaction médicamenteuse

Les macrolides et apparentés sont des antibiotiques globalement bien tolérés, entraînant des effets indésirables peu fréquents et sans gravité notamment lors de leur administration topique. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une **irritation cutanée** et une **sécheresse cutanée**, qui peuvent survenir en début de traitement. Un **déséquilibre du microbiote cutané** peut également survenir en raison de l'utilisation prolongée du produit, ce qui peut favoriser la croissance de micro-organismes non sensibles aux macrolides, y compris les **champignons**, entraînant alors des infections secondaires. Une **dermatite de contact** peut également apparaître lors de l'utilisation du produit caractérisée par des démangeaisons, des éruptions cutanées ou des gonflements (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

Une **résistance croisée de souches de *C.acnes*** peut apparaître lors de l'utilisation concomitante de macrolides topiques avec d'autre antibiotique oraux, notamment s'il s'agit de macrolides utilisés *per os*.

#### 4.1.4.6. Contre-indications

Il n'existe **pas de contre-indication particulière** avec les antibiotiques de la famille des macrolides et les familles apparentées. Seuls les patients présentant une **hypersensibilité** à la molécule ne doivent pas utiliser de produit contenant ce principe actif. Les antibiotiques topiques ne possèdent **pas de contre-indication avec la grossesse**. Il n'est également **pas contre-indiqué pendant l'allaitement** bien que les macrolides passent dans le lait maternel. En effet, ces derniers ne sont présents qu'à des concentrations très faibles et ne peuvent donc pas induire d'effets chez le nourrisson. En revanche, il faut veiller à ne pas appliquer le produit aux endroits où le nourrisson pourrait avoir des contacts directs afin d'éviter l'apparition d'éventuels effets indésirables chez ce dernier (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### 4.1.4.7. Conseils pratiques et précautions d'emploi

Il est recommandé d'éviter d'appliquer le produit à **proximité des yeux et des muqueuses** ou sur une peau lésée. En cas de contact accidentel, il est recommandé de rincer abondamment à l'eau claire. Il est possible d'observer une **réaction allergique**, dans ce cas, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Lors de l'utilisation de la clindamycine, dans de très rares cas, une diarrhée peut apparaître ; elle peut être le signe d'une colite pseudomembraneuse. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement et de rester vigilant avec l'utilisation de ce produit en cas d'antécédent de colite (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### 4.1.5. Association de molécules

Tableau X : Liste des associations de molécules et spécialités indiquées dans le traitement de l'acné (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Trétinoïne + clindamycine	Zanea®	Gel pour application cutanée à 1% clindamycine et 0,025% trétinoïne	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adulte : 1 application 1 à 2 fois par jour pendant 2 à 4 mois</li><li>• Puis 1 à 2 applications par semaine</li></ul>
Trétinoïne + érythromycine	Erylik®	Gel pour application cutanée à 0,025% trétinoïne et 4% érythromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adulte : 1 application 1 à 2 fois par jour en massant</li><li>• Pendant 3 mois (environ)</li></ul>

Adapalène + peroxyde de benzoyle	Epiduo®	Gel pour application cutanée à 0,1% adapalène et 2,5% peroxyde de benzoyle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acné modérée adulte et enfant &gt; 9 ans : 1 application 1 fois par jour le soir en massant. Pendant 3 mois.</li> </ul>
		Gel pour application cutanée à 0,3% adapalène et 2,5% peroxyde de benzoyle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acné modérée adulte et enfant &gt; 12 ans : 1 application 1 fois par jour le soir en massant. Pendant 3 mois.</li> </ul>
Clindamycine + peroxyde de benzoyle	Encallik®	Gel pour application cutanée à 1% de clindamycine et 5% peroxyde de benzoyle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acné légère à modérée adulte et enfant &gt;12 ans : 1 application 1 fois par jour le soir. Pendant 3 mois.</li> </ul>

L'association de deux molécules de classes thérapeutiques différentes permet d'obtenir un **effet synergique** et ainsi tirer parti des propriétés complémentaires des deux molécules pour offrir une efficacité augmentée.

- L'association de **trétinoïne** et de **clindamycine** (Zanea®), tout comme l'association de **trétinoïne** et **d'érythromycine** (Erylik®) combine les **effets kératolytiques et comédolytique** de la trétinoïne avec les **effets antibactériens et anti-inflammatoires** de la clindamycine ou de l'érythromycine. L'utilisation de la trétinoïne peut aider à réduire le développement de la résistance bactérienne à la clindamycine en diminuant la population bactérienne et en perturbant l'environnement dans lequel les bactéries prospèrent. L'utilisation de ces associations doit se faire selon les recommandations propres à chaque molécule.
- L'association de **l'adapalène** avec le **peroxyde de benzoyle** (Epiduo®) tire parti des propriétés complémentaires des deux molécules : l'adapalène permet de **normaliser la kératinisation** et prévenir la formation de nouveaux comédons tandis que le peroxyde de benzoyle permet de **réduire la population bactérienne**, de **diminuer l'inflammation** et de **désobstruer les follicules pilo-sébacés**. L'utilisation de cette association doit se faire selon les recommandations propres à chaque molécule.
- L'association clindamycine et peroxyde de benzoyle permet d'allier les propriétés antibactériennes de la clindamycine avec les propriétés anti-inflammatoires, kératolytiques et antibactériennes du peroxyde de benzoyle. L'utilisation de cette association doit se faire selon les recommandations propres à chaque molécule.

## 4.2. Traitements oraux/systemiques

### 4.2.1. L'isotrétinoïne

#### 4.2.1.1. Généralités et mécanisme d'action

L'**isotrétinoïne**, également connue sous le nom d'**acide 13-cis-rétinoïque**, est un dérivé de la **vitamine A** (cf. chapitre 4.1.1.1). La structure est donc similaire aux rétinoïdes topiques, avec 4 sous unités isopréniques, un cycle non aromatique  $\beta$ -ionone et un groupe en bout de chaîne qui est un **acide carboxylique** (Figure 58).

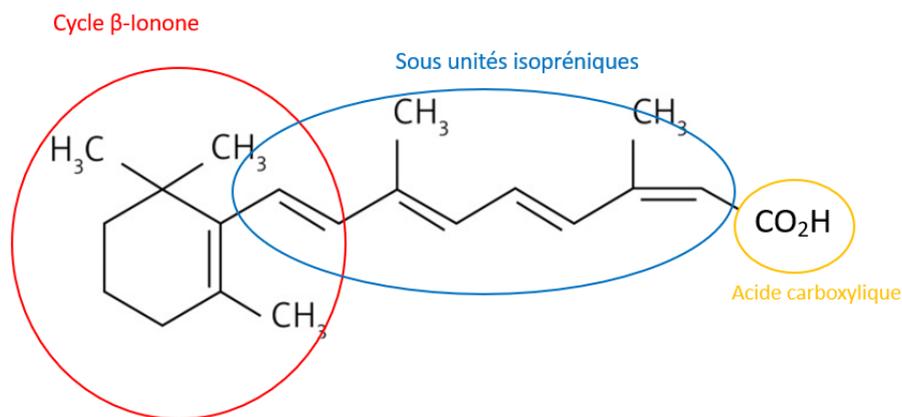


Figure 58 : Structure chimique des rétinoïdes naturels  
(Adapté de Zasada et Budzisz, 2019)

Le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne est le même que celui décrit pour les rétinoïdes topiques (cf chapitre 4.1.1.2). Seules les spécificités liées à la formulation orale seront précisées dans ce chapitre.

L'isotrétinoïne ne possède pas une bonne affinité pour ces récepteurs, c'est pourquoi, une fois absorbée, elle va subir une **isomérisation** et être convertie en **métabolites actifs**, capable de se fixer sur les RAR et RXR. Les métabolites connus de l'isotrétinoïne sont les acides **tout-trans rétinoïque**, **13-cis-4-oxo-rétinoïque**, **tout-trans-4-oxo-rétinoïque**, **9-cis-rétinoïque** et **9-cis-4-oxo-rétinoïque**. Une fois liés par leurs ligands, RAR et RXR forment des hétérodimères (RAR/RXR) ou des homodimères (RXR/RXR) qui se fixent à des **éléments RARE ou RXRE** (pour le 9-cis rétinoïque) sur l'ADN, modifiant ainsi la transcription de gènes cibles (cf chapitre 4.1.1.2).

#### 4.2.1.2. Molécules et spécialités

Tableau XI : Liste des spécialités orales contenant de l'isotrétinoïne indiquées dans le traitement de l'acné

(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Isotrétinoïne	Acnétrait® Confracné® Curacné® Isotrétinoïne G Procuta®	Capsule molle : 5mg, 10mg, 20mg, 40mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adulte : 0,5mg/kg/j au cours du repas pendant 1 mois</li><li>• Puis 0,1-1 mg/kg/j en 1 à 2 prises au cours du repas</li><li>• Durée usuelle : 4 mois</li></ul>

#### 4.2.1.3. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

L'isotrétinoïne, bien que très efficace pour traiter l'acné et ses récives, possède de nombreux effets indésirables (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024 ; Kapała et al., 2022).

- Des **troubles cutanés** peuvent être observés caractérisés par une sécheresse de la peau, une sécheresse des lèvres appelée **chéilite**, un prurit, et une fragilité cutanée.
- Une **sécheresse des yeux**, des **conjonctivites**, une irritation ophtalmique, une vision floue et une diminution de la vision nocturne peuvent être observées.
- Au niveau nasopharyngé, il peut être observé une **sécheresse nasale** pouvant provoquer des épistaxis.
- L'isotrétinoïne peut également provoquer des **myalgies et arthralgies**.
- Des **troubles hématologiques** peuvent survenir avec l'apparition d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie.
- L'isotrétinoïne provoque également une **hypertriglycémie** et une **augmentation des transaminases**

L'isotrétinoïne peut induire des **effets indésirables psychologiques**, certains patients peuvent développer des **symptômes dépressifs**. Bien que les études ne soient pas toutes unanimes, certaines ont suggéré une association entre l'isotrétinoïne et une augmentation du risque de dépression. Par ailleurs, des cas **d'idées suicidaires et de comportements suicidaires** ont été rapportés chez des patients prenant de l'isotrétinoïne. Certains patients peuvent également éprouver une augmentation des **symptômes anxieux**, notamment de l'anxiété généralisée, des attaques de panique, et de l'agitation. Dans de rares cas, l'isotrétinoïne

pourrait déclencher ou exacerber des **épisodes de trouble bipolaire** chez les individus prédisposés (Suuberg, 2019).

L'isotrétinoïne ne doit pas être associée avec d'autres molécules de la famille **des rétinoïdes ou la vitamine A** en raison d'un risque d'hypervitaminose A. De plus, il existe une interaction médicamenteuse avec les **tétracyclines** car il existe un risque d'hypertension intracrânienne. Il est également déconseillé d'associer un **anti-acnéique local** avec l'isotrétinoïne en raison d'un risque d'irritation locale sévère (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.2.1.4. Contre-indications**

L'isotrétinoïne est soumise à plusieurs contre-indications strictes en raison de ses effets indésirables potentiels graves. L'isotrétinoïne est métabolisée par le foie et peut causer des **altérations de la fonction hépatique**, les patients atteints d'insuffisance hépatique ne doivent donc pas prendre ce traitement. L'isotrétinoïne peut **augmenter les niveaux de triglycérides et de cholestérol**, ainsi, ce traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperlipidémie. Les patients ayant une **hypersensibilité connue à l'isotrétinoïne** ou à l'un de ses métabolites ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament étant un dérivé de la vitamine A, il est contre-indiqué en cas d'hypervitaminose A.

L'isotrétinoïne est par ailleurs **contre-indiquée formellement en cas de grossesse** et donc **utilisé avec très grandes précautions chez les femmes en âge de procréer**. En effet, cette molécule possède un **fort pouvoir tératogène**, et peut ainsi provoquer des malformations congénitales graves comme des anomalies au niveau du système nerveux central (microcéphalie, hydrocéphalie), des dysmorphies faciales, des anomalies de l'oreille (absence d'oreille externe, conduit auditif absent), des anomalies ophtalmiques ou encore cardiovasculaires. L'isotrétinoïne étant très **lipophile**, elle passe sans difficulté dans le **lait maternelle**. Les nourrissons peuvent être particulièrement vulnérables aux effets toxiques de l'isotrétinoïne en raison de leur métabolisme immature et de leur capacité limitée à détoxifier et excréter les substances nocives, de ce fait, **l'isotrétinoïne est contre-indiquée au cours de l'allaitement** (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.2.1.5. Conseils pratiques et précautions d'emploi**

Il existe un programme de prévention de la grossesse associé à l'utilisation de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer souhaitant prendre ce traitement. Ce programme vise à s'assurer que **les femmes en âge de procréer ne tombent pas enceintes pendant le traitement par isotrétinoïne**, en mettant en place des mesures strictes de contraception et de suivi. Depuis mai 2015, la prescription initiale de l'isotrétinoïne est réservée aux dermatologues, puis le renouvellement peut se faire par un médecin généraliste. Cette mesure vise à minimiser le risque tératogène lié à ces médicaments.

Avant de débiter le traitement par isotrétinoïne, les femmes en âge de procréer doivent bénéficier d'une **évaluation médicale approfondie**, incluant un interrogatoire sur l'historique menstruel et contraceptive. Les patientes doivent être informées des risques tératogènes de l'isotrétinoïne et des mesures de prévention de la grossesse nécessaires. Un **formulaire de consentement éclairé** doit être signé par la patiente, attestant qu'elle a bien été informée des risques et des précautions à prendre. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une **méthode de contraception hautement efficace** (c'est-à-dire dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice, tels que l'implant ou le stérilet) ou à défaut, **deux méthodes contraceptives complémentaires**, dont au moins une méthode de contraception fiable et une méthode de barrière. Cette contraception est à débiter 1 mois avant de commencer le traitement par isotrétinoïne, puis pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 1 mois après arrêt de l'isotrétinoïne. Le médecin prescripteur doit s'assurer que la patiente a bien compris l'importance de l'adhérence à ces méthodes contraceptives. De plus, un **test de grossesse négatif est requis** avant de débiter le traitement. Ce test doit être réalisé dans les 3 jours précédant la prescription initiale de l'isotrétinoïne. Des tests de grossesse mensuels sont obligatoires pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Toutes les patientes recevant de l'isotrétinoïne sont enregistrées dans un **registre national de pharmacovigilance**. Ce registre permet de suivre les données sur l'utilisation de l'isotrétinoïne et d'identifier d'éventuels cas de grossesse pendant le traitement.

Une surveillance biologique des fonctions hépatiques et lipidiques est également à mettre en place avant le commencement du traitement puis après 1 mois de prise d'isotrétinoïne et enfin tous les 3 à 4 mois pendant la durée du traitement. De plus, chaque patiente traitée par isotrétinoïne se voit confier un « **carnet patiente** » qui est un outil précieux

pour documenter et suivre le traitement. Il contient des informations importantes sur le traitement, les rendez-vous médicaux, les résultats des tests (de grossesse notamment qui doivent être négatifs afin que le pharmacien puisse délivrer le médicament) et d'autres détails pertinents pour assurer une gestion sûre et efficace du traitement (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

En raison de son caractère asséchant et irritant, il est recommandé d'utiliser des **produits hydratant adaptés pour la peau et les lèvres**. Par ailleurs, le port de lentille de contact n'est pas recommandé en raison du caractère asséchant de la molécule. L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement et pendant au moins 2 à 3 mois après son arrêt, car elle peut induire des cicatrices ou des décollements de l'épiderme (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

## **4.2.2. Les antibiotiques**

### **4.2.2.1. Généralités**

Trois antibiotiques oraux sont utilisés dans le traitement de l'acné, il s'agit de la **doxycycline**, de la **lymécycline** et de l'**érythromycine** (l'érythromycine ayant déjà été traitée et détaillée dans le chapitre 4.1.4, certains points ne seront pas abordés ou autant détaillés dans ce chapitre).

La **doxycycline** et la **lymécycline** sont des antibiotiques appartenant à la famille des **tétracyclines**. Le squelette de base comporte un noyau commun quadricyclique appelé **naphtacène**. La tétracycline fut la première molécule découverte, et c'est à partir de cette molécule que l'on obtient la doxycycline et la lymécycline, qui sont donc des **tétracyclines hémi-synthétiques** (Figure 59). Les modifications apportées permettent ainsi **d'allonger la durée d'action** mais également **la tolérance digestive** des molécules. Structuellement, la lymécycline est obtenue à partir de la tétracycline par ajout d'une lysine, tandis que la doxycycline elle, est dérivée de l'oxytétracycline avec la suppression d'un groupement hydroxyle (Gagneux-Brunon et Botelho-Neve, 2023 ; Bonnetblanc, 2002 ; Billié et al., 2022).

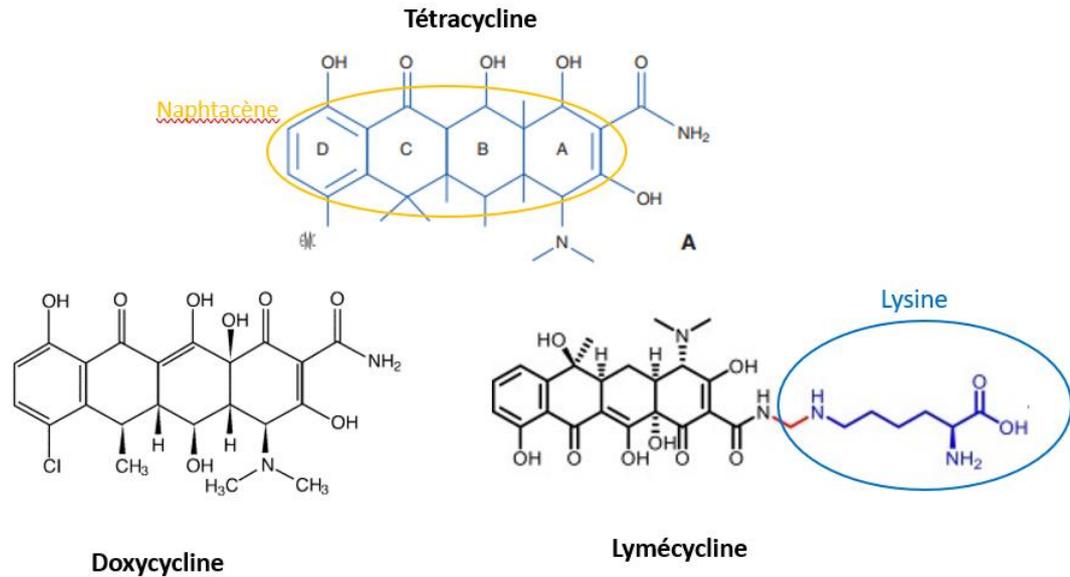


Figure 59 : Structure chimique de la tétracycline, de la doxycycline et de la lymécycline (Adapté de Gagneux-Brunon et Botelho-Neveu, 2023 ; Bonnetblanc, 2002 ; Billié et al., 2022)

#### **4.2.2.2. Mécanisme d'action**

Les antibiotiques de la famille des tétracyclines possèdent un **effet bactériostatique** sur les bactéries en agissant sur la synthèse protéique. Le mécanisme d'action comporte deux étapes clés, la pénétration dans la bactérie et l'inhibition de la synthèse protéique par action sur le ribosome. L'antibiotique pénètre au sein de la bactérie par **diffusion passive** afin d'arriver dans le cytoplasme où, il va pouvoir agir au niveau de sa cible, qui est le **ribosome**. Les tétracyclines se lient spécifiquement à la **sous-unité 30S du ribosome**, **empêchant l'attachement de l'ARN de transfert (ARNt)** au complexe ARNm-ribosome. En bloquant l'incorporation des acides aminés à la chaîne polypeptidique en formation, les tétracyclines **inhibent la synthèse des protéines**, ce qui entraîne l'arrêt de la croissance bactérienne (Gagneux-Brunon et Botelho-Neveu, 2023).

#### **4.2.2.3. Effet pharmacologique des antibiotiques**

En plus de leur effet bactériostatique sur *C. acnes*, les tétracyclines possèdent également un **effet anti-inflammatoire** par inhibition des métalloprotéinases matricielles de l'hôte (MMP), les enzymes impliquées dans la dégradation du collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire, contribuant ainsi à la **réduction de l'inflammation** et de la dégradation tissulaire. Les tétracyclines modulent également la réponse immunitaire en **réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires** notamment l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , en

inhibant l'activation du récepteur activé par les protéases de type 2, initialement acteur de la différenciation kératinocytaire et de l'inflammation. Par ailleurs, la doxycycline peut **diminuer la chimiotaxie des neutrophiles** au niveau cutané en diminuant l'expression de l'IL-8 (Navarro-Triviño et al, 2020).

#### 4.2.2.4. Résistance aux antibiotiques

Afin de se défendre vis-à-vis des tétracyclines, les bactéries peuvent mettre en place différents mécanismes de résistance parmi lesquels sont retrouvés, **l'altération du site de fixation**, empêchant la liaison des tétracyclines au site d'action, **la production d'enzyme de dégradation**, qui vont inactiver l'antibiotique via des processus d'hydrolyse, d'acétylation ou de phosphorylation, la **protection du ribosome** via la production de protéine qui modifient la conformation du site de liaison et l'apparition de **système d'efflux** qui expulsent activement l'antibiotique hors de la cellule (Gagneux-Brunon et Botelho-Neve, 2023).

Les taux de souche de *C.acnes* résistantes aux tétracyclines sont plus faibles que pour la résistance aux macrolides, avec pour la majorité des pays utilisant ces antibiotiques, un **taux de résistance inférieur à 20%**. En France, en 2010, les taux de résistances étaient de l'ordre de **10%**, ce qui peut être imputé à la durée du traitement qui est souvent limitée à 4 mois, ainsi que par l'absence de tétracycline topique, limitant le risque de résistance croisée (Walsh et al., 2016).

#### 4.2.2.5. Molécules et spécialités

Tableau XII : Liste des molécules et spécialités appartenant aux antibiotiques oraux indiquées dans le traitement de l'acné  
(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Doxycycline	Doxycycline G Granudoxy®	Comprimé : 50mg, 100mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte &gt; 60 kg : 200mg par jour</li> <li>• Adulte &lt; 60 kg : 200mg le 1<sup>er</sup> jour puis 100 mg par jour</li> </ul>
Lymécycline	Lymécycline G Tétralysal®	Gélule : 150mg, 300mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 600 mg par jour en 2 prises Pendant 3 mois</li> </ul>
Erythromycine	Ery®	Comprimé : 500mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 1g par jours Pendant 3 mois</li> </ul>

#### 4.2.2.6. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les tétracyclines peuvent provoquer des **nausées** et des **vomissements**, et une perturbation de la flore intestinale entraînant une **diarrhée**. La doxycycline particulièrement peut entraîner des **ulcérations œsophagiennes** si elle est prise avec une quantité insuffisante d'eau ou avant de se coucher. Les tétracyclines peuvent aussi causer des dommages aux dents avec l'apparition de **dyschromies dentaire** (apparition de taches jaunes sur l'émail) ou **d'hypoplasie de l'émail**. Des **manifestations allergiques** peuvent également apparaître, caractérisée par de l'urticaire, un prurit, voire dans de rares cas, un choc anaphylactique. Les tétracyclines sont également très **photosensibilisantes** (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

L'érythromycine peut également provoquer des **nausées**, des **vomissements**, des **diarrhées** et des **douleurs gastriques**. Elle peut aussi induire des troubles du rythme cardiaque, des réactions allergiques cutanées, des hépatites et très rarement, des acouphènes.

Les tétracyclines ne doivent **pas être associées aux rétinoïdes** en raison du risque **d'hypertension intracrânienne**. Les **antiacides** contenant des minéraux comme le magnésium, l'aluminium ou encore le calcium, peuvent se lier aux tétracyclines dans le tractus gastro-intestinal, de même que le fer et les produits laitiers (car riche en calcium), formant des **complexes insolubles qui réduisent l'absorption des tétracyclines**. Les tétracyclines peuvent **potentialiser l'effet des anticoagulants oraux** en inhibant la flore intestinale qui produit la vitamine K, nécessaire pour la coagulation sanguine. L'association de tétracycline avec certains **anticonvulsivants** qui sont inducteurs des cytochrome P450 (comme la carbamazépine, le phénobarbital, ou encore la phénytoïne), peut augmenter le métabolisme des tétracyclines, réduisant ainsi leur concentration plasmatique et leur efficacité (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

L'érythromycine ne doit pas être associée aux **dérivés de l'ergot de seigle** (risque d'ergotisme avec nécrose des extrémités), aux **statines** (augmentation du risque de myopathie et de rhabdomyolyse), à **l'ébastine** et à la **mizolastine** (risque de torsade de pointe). L'érythromycine **inhibe les cytochromes P450**, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par cette voie comme la carbamazépine et la cimétidine (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.2.2.7. Contre-indications**

Les tétracyclines sont contre-indiquées chez les **enfants de moins de 8 ans** car elles peuvent se lier au calcium dans les dents en développement, provoquant une **décoloration permanente** et des **anomalies de l'émail dentaire**. Bien que certaines tétracyclines comme la doxycycline soient moins dépendantes de l'excrétion rénale, les patients souffrant **d'insuffisance rénale sévère** doivent utiliser les tétracyclines avec prudence, notamment la lymécycline car une accumulation du médicament peut entraîner une toxicité accrue. Les tétracyclines traversent le placenta et peuvent provoquer des anomalies du développement osseux et dentaire chez le fœtus, ainsi que d'autres effets tératogènes. Elles sont donc **contre-indiquées chez les femmes enceintes**, en particulier au cours des deuxième et troisième trimestre de grossesse. Les tétracyclines passent également dans le lait maternel et peuvent causer une décoloration des dents chez le nourrisson allaité, ainsi leur utilisation est **contre-indiquée pendant l'allaitement** (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

L'érythromycine est contre indiquée chez les patients possédant un **allongement de l'intervalle QT** ou des troubles cardiaques. L'érythromycine étant métabolisée principalement par le foie, son utilisation chez les patients présentant une **insuffisance hépatique sévère** doit être évitée (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.2.2.8. Conseils pratiques et précautions d'emploi**

Les tétracyclines doivent être prises avec une **grande quantité d'eau** pour éviter les irritations et **ulcérations de l'œsophage**, les patients doivent ensuite **rester debout ou assis pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament**. Il est recommandé d'éviter de prendre les tétracyclines avec des produits laitiers, des antiacides ou des suppléments de calcium, de fer, de magnésium ou de zinc, car ces substances peuvent réduire l'absorption des tétracyclines, à défaut, il faut prendre ces produits au moins **2 heures avant ou après** la prise des tétracyclines. Les tétracyclines étant **phototoxiques**, les patients doivent éviter une exposition excessive au soleil et utiliser des écrans solaires et des vêtements protecteurs (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

### 4.2.3. Les hormones

#### 4.2.3.1. Généralités

Deux hormones sont utilisées en association dans le traitement de l'acné, il s'agit de l'**œstrogène** et de la **progestérone**, leur utilisation est exclusivement réservée aux femmes.

Les œstrogènes ou œstrogènes, sont des **hormones stéroïdiennes** principalement **produites par les ovaires** chez les femmes et, dans une moindre mesure, par les **testicules** chez les hommes, ainsi que par les **glandes surrénales** dans les deux sexes. Ils jouent un rôle crucial dans le développement et le maintien des caractéristiques sexuelles féminines et la reproduction. L'**éthinylestrodiol** est un œstrogène synthétique couramment utilisé dans les contraceptifs oraux combinés utilisés dans le traitement de l'acné. Il est dérivé de l'œstrodiol naturel mais modifié pour être **plus résistant à la dégradation métabolique**, ce qui **augmente sa biodisponibilité** orale. L'œstrodiol naturel possède un squelette de base appelé **cyclopentanoperhydrophénanthrène** à 17 carbones, composé d'un **cyclopentane** et d'un **phénanthrène** cela donne 4 cycles accolés (3 cycles à 6C et un cycle à 5C) pour former la structure de base, sur laquelle viennent se greffer deux fonctions alcool ainsi que des doubles liaisons sur le premier cycle formant un **cycle aromatique** permettant d'obtenir la molécule d'œstrodiol. L'éthinylestrodiol est synthétisé à partir de l'œstrodiol, il possède un groupe **éthynyle** en position 17- $\alpha$  (Figure 60) (Serfaty et al., 2009).

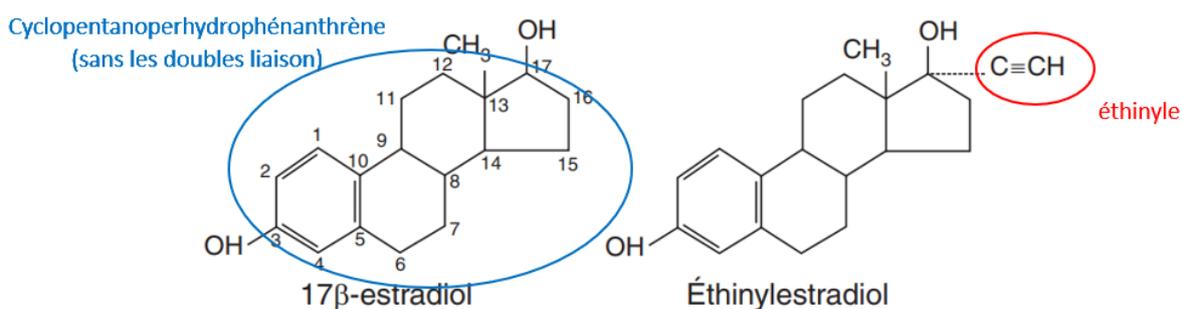


Figure 60 : Structure chimique de l'œstrodiol et de l'éthinylestrodiol  
(Adapté de Serfaty et al., 2009).

La **progestérone** est une **hormone stéroïdienne naturelle** produite principalement par le **corps jaune dans les ovaires** après l'ovulation, et en plus petites quantités par les **testicules** chez l'homme, ainsi que par les **glandes surrénales** dans les deux sexes. Chez la femme, c'est une hormone essentielle dans la régulation du cycle menstruel et le maintien de la grossesse. Les **progestatifs** sont des hormones stéroïdiennes **synthétiques** qui imitent les effets de la

progestérone naturelle. Il existe plusieurs classes pharmacologiques de progestatifs tels que les **dérivés de la progestérone**, les **dérivés de la 19-nortestostérone**, les **dérivés de l'hydroxyprogestérone** ou encore les **dérivés de la spironolactone**. La progestérone est constituée d'un **noyau pregnane**, ainsi que de **deux fonctions cétone**. L'**acétate de cyprotérone** est un dérivé de l'hydroxyprogestérone, la structure de base est la même que la progestérone avec une substitution en position 17 $\alpha$  par un hydroxyl sur lequel viennent s'ajouter : un sel, permettant de **prolonger la demi-vie** de la molécule, ainsi qu'un chlore permettant d'améliorer l'absorption intestinale de la molécule. Le diénogest ainsi que le norgestimate sont des dérivés de la 19-nortestostérone. Le norgestimate possède un éthynyl en 17 $\alpha$  ce qui permet l'utilisation par voie orale et un **effet 5 fois supérieur à celui de la progestérone**, ainsi qu'une fonction oxime. Le diénogest possède un cyanométhyl en 17 $\alpha$  (Figure 61) (Hipolito Rodrigues et Gompel, 2019 ; Rozenbaum, 2009). L'**acétate de cyprotérone**, le **diénogest** et le **norgestimate** sont les 3 progestatifs couramment utilisés dans les contraceptifs oraux combinés pour traiter l'acné.

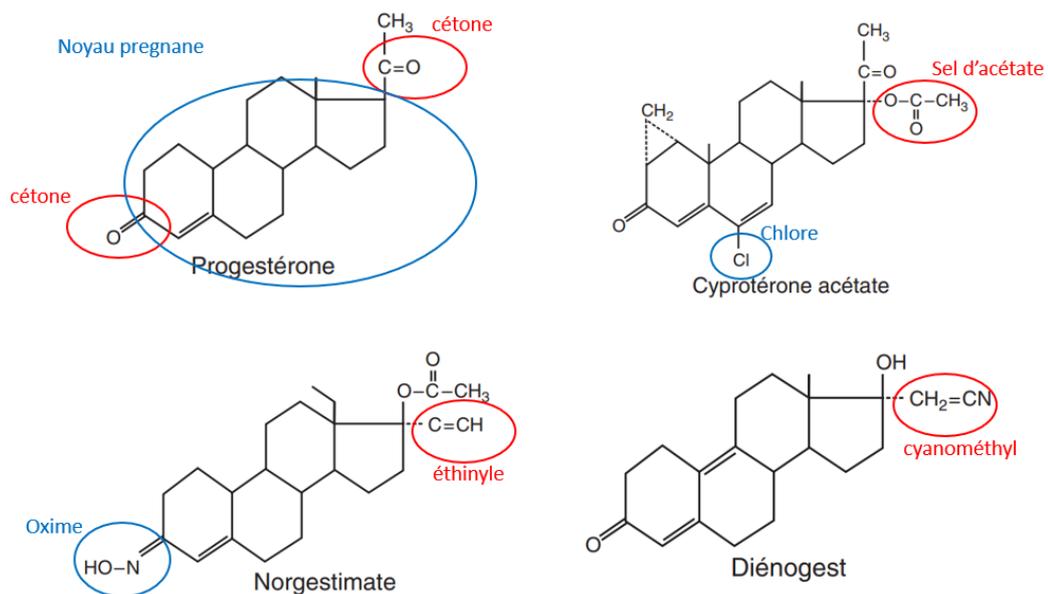


Figure 61 : Structure chimique de la progestérone, de l'acétate de cyprotérone, du norgestimate et du diénogest  
(Rozenbaum, 2009)

#### 4.2.3.2. Mécanisme d'action

Les estrogènes naturels et synthétiques traversent facilement les membranes cellulaires en raison de leur nature **lipophile**. À l'intérieur de la cellule, ils se lient aux **récepteurs des estrogènes (RE)**, qui sont des **récepteurs nucléaires**. Il existe deux isoformes

de récepteurs, le **RE $\alpha$**  principalement exprimé dans les organes reproducteurs, le rein, les os, le tissu adipeux et le foie, et le **RE $\beta$** , exprimé en majorité dans les ovaires, la prostate, les poumons, le tube digestif ou encore la vessie. Classiquement, la liaison des estrogènes à leurs récepteurs entraîne un **changement de conformation du récepteur**. Ce complexe hormone-récepteur se dimérise, transloque dans le noyau et se lie aux **éléments de réponse aux estrogènes** régulant ainsi la transcription des gènes cibles en recrutant des coactivateurs ou des corépresseurs transcriptionnels. Les gènes activés par les estrogènes codent des protéines impliquées dans divers processus comme la **croissance et la différenciation des tissus reproducteurs** (utérus, vagin, seins), la **régulation du cycle menstruel**, le maintien de la densité osseuse, les effets sur le **métabolisme lipidique** et glucidique ou en encore la modulation de l'humeur et des fonctions cognitives (Maudelonde et al., 2018).

Les progestatifs naturels ou de synthèse traversent la membrane cellulaire et se lient aux récepteurs de la progestérone (RP) dans le cytoplasme. Il existe deux isoformes principales : **RP $\alpha$  et RP $\beta$** . La liaison de la progestérone entraîne un changement de conformation des récepteurs, leur permettant de se dimériser et de transloquer dans le noyau. Les complexes récepteur-hormone se lient à des éléments de réponse à la progestérone (*progesterone responsive element*, PRE) qui régulent la transcription de gènes cibles, modifiant ainsi la production de protéines qui influencent différentes fonctions biologiques (cycle menstruel ou grossesse chez la femme, et dans les fonctions lipidique et glucidique dans les deux sexes). Certains progestatifs de synthèse comme l'acétate de cyprotérone possèdent également un **effet anti-androgénique** en se fixant sur les récepteurs aux androgènes où ils ont un rôle d'antagoniste empêchant les androgènes naturels (testostérone et DHT) de se lier et d'activer leurs récepteurs, réduisant ainsi leur action sur les tissus cibles (Hipolito Rodrigues et Gompel, 2019).

#### **4.2.3.3. Effet pharmacologique des hormones dans l'acné**

Les estrogènes induisent de nombreux effets au niveau des organes sexuels, du système cardio-vasculaire, du métabolisme des lipides, des glucides et des protéines, ou encore au niveau du métabolisme hépatique et osseux. Mais au niveau de la **peau**, **l'éthinylestradiol augmente les niveaux de protéines de liaison aux hormones sexuelles**, telles que la globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG), qui **réduit la quantité d'androgènes libres circulant dans le sang**. Moins d'androgènes disponibles signifie moins de

stimulation des glandes sébacées, ce qui **diminue la production de sébum**. L'éthinylestradiol possède des propriétés **anti-inflammatoires**, ce qui peut aider à réduire l'inflammation associée aux lésions d'acné. En modulant la croissance des cellules de la peau et des follicules pileux, l'éthinylestradiol aide à **prévenir l'hyperkératinisation** réduisant le risque d'obstruction des pores (Maudelonde et al., 2018).

Les progestatifs, quant à eux, induisent des effets au niveau des organes sexuels, du métabolisme des lipides et des glucides. Au niveau de la peau certains progestatifs vont avoir un effet **anti-androgénique**, comme l'acétate de cyprotérone, ou encore le diénogest, qui permettent ainsi de **diminuer la production de sébum** par les glandes sébacées, réduisant ainsi l'hyperséborrhée et favorisant la réduction de l'acné. Le norgestimate, quant à lui, **diminue l'activité de la 5 $\alpha$ -reductase**, permettant de diminuer la synthèse de DHT et ses effets sur les follicules pilo-sébacés, et **augmente les taux de SHBG** (Hipolito Rodrigues et Gompel, 2019).

#### 4.2.3.4. Molécules et spécialités

Tableau XIII : Liste des molécules et spécialités appartenant aux hormones indiquées dans le traitement de l'acné  
(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Ethinylestradiol + acétate de cyprotérone	Diane 35 <sup>®</sup> Evepar <sup>®</sup> Minerva <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monophasique</li> <li>• Comprimé à 2mg d'acétate de cyprotérone et 35<math>\mu</math>g d'éthinylestradiol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte 1 comprimé à la même heure pendant 21 jours puis 7 jours de pause ou de placebo et reprise lors du début du nouveau cycle menstruel</li> </ul>
Ethinylestradiol + Diénogest	Misolfa <sup>®</sup> Oedien <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monophasique</li> <li>• Comprimé à 2 mg de diénogest et 30<math>\mu</math>g d'éthinylestradiol</li> </ul>	
Ethinylestradiol + Norgestimate	Triafemi <sup>®</sup> Trinara <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triphasique</li> <li>• Comprimé à 0,18 mg de norgestimate et 35<math>\mu</math>g d'éthinylestradiol</li> <li>• Comprimé à 0,215 mg de norgestimate et 35<math>\mu</math>g d'éthinylestradiol</li> <li>• Comprimé à 0,25 mg de norgestimate et 35<math>\mu</math>g d'éthinylestradiol</li> </ul>	

#### 4.2.3.5. Effets indésirables

La contraception orale peut induire des effets indésirables au niveau du **système digestif** tels que des **nausées** et **vomissements** ainsi que des **douleurs abdominales** voire des **diarrhées**, surtout au début du traitement. Des **saignements inter menstruels** (« spotting »), surtout dans les premiers mois d'utilisation peuvent apparaître, ainsi que des **dysménorrhées** et des **mastodynies\***. Il existe également un risque de développer des troubles métaboliques tels que de **l'hypertension**, de la **rétenction d'eau** et des **troubles lipidiques** comme l'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycéridémie. D'autres effets indésirables plus graves peuvent survenir comme le risque de développer une **maladie thromboembolique** tels que les thromboses veineuses, les embolies pulmonaires ou encore les accidents vasculaires cérébraux (AVC). La contraception possède également des **effets sur l'humeur et le comportement**, avec l'apparition de dépression et d'irritabilité, ainsi que de céphalées. Au niveau cutané, l'apparition d'un rash, d'urticaire ou encore d'érythème, peut être imputée aux contraceptifs (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

Les contraceptifs oraux ne doivent pas être associés à d'autres molécules de la même classe thérapeutique. Le **millepertuis** ne doit également pas être associé ; en raison des effets inducteurs enzymatique qu'il possède, il peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif et donc une baisse d'efficacité (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### 4.2.3.6. Contre-indications

Les contraceptifs combinés oestro-progestatifs comportent des nombreuses contre-indications en raison de leurs effets potentiels sur la santé. Ils sont contre-indiqués en cas de **troubles thromboemboliques et cardiovasculaires**, comme les thromboses veineuses profonde ou embolie pulmonaire même chez les patients ayant des antécédents personnels, les maladies thromboemboliques artérielles comme les antécédents d'AVC ou l'infarctus du myocarde, et chez les patients ayant des pathologies cardiovasculaires graves comme l'angine de poitrine ou des cardiopathies ischémiques. Ils sont contre-indiqués en cas **d'hypertension artérielle** sévère, mais aussi de **diabète avec complications vasculaire** (néphropathie, rétinopathie), de **cancers du sein hormonodépendant**, de **maladie hépatique grave** (hépatite, cirrhose), de **migraines avec aura** en raison du risque élevé de déclencher un AVC et en cas de **dyslipidémie** (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### 4.2.3.7. Conseils pratiques et précautions d'emploi

Il est nécessaire de **rechercher un risque thromboembolique artériel et/ou veineux avant la prise du traitement** et de réaliser un **bilan régulier** afin de surveiller l'évolution des lipides, de la pression artérielle, et des enzymes hépatiques. **L'arrêt du tabac** est également recommandé car le tabagisme augmente le risque thromboembolique et cardiovasculaire. Au bout de trois mois de prise du traitement (délai minimum pour observer une amélioration des symptômes de l'acné), il est nécessaire d'évaluer l'efficacité et la nécessité de poursuivre le traitement (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### 4.2.4. Le gluconate de zinc

##### 4.2.4.1. Généralités

Le **zinc** est un **oligoélément essentiel**, jouant un rôle crucial dans de nombreuses fonctions biologiques. Il s'agit d'un **cation divalent**, qui rentre dans la composition de nombreuses **métalloenzymes** ainsi que de nombreux **facteurs de transcription** nécessaires au métabolisme des lipides, protéines et acides nucléiques. Un adulte de 70kg possède environ **1,4 à 2,3g de zinc** répartis majoritairement dans les muscles, les os, la peau et le foie. Il n'existe **pas de stockage du zinc dans les tissus**, ainsi, l'apport externe est essentiel, les besoins s'élevant à 11 mg par jour pour un adulte moyen et pouvant aller jusqu'à 19 voire 23 mg chez les femmes enceintes ou allaitantes. Le zinc se trouve principalement dans la viande, les œufs, le poisson ou encore les huîtres. Dans les traitements, il est retrouvé sous forme de gluconate de zinc, afin de **faciliter son absorption et d'augmenter sa biodisponibilité**. Structuellement, le gluconate de zinc est composé de **deux acides gluconique** et **d'un atome de zinc** en son centre (Figure 62) (Gupta et al., 2014 ; Podgórska et al., 2024).

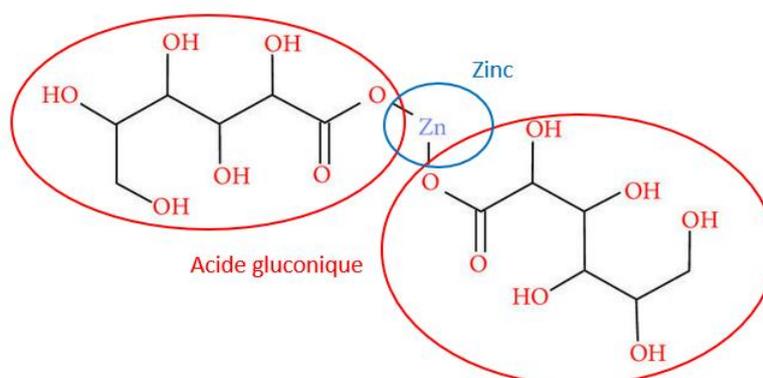


Figure 62 : Structure chimique du gluconate de zinc  
(Araujo Lima et al., 2017)

#### 4.2.4.2. Métabolisme et mécanisme d'action

Dans la peau, le zinc est principalement retrouvé au niveau de l'**épiderme** où il agit de plusieurs façons. Il peut, sous l'influence d'une lésion cutanée, **activer les récepteurs couplés aux protéines G de type 39** qui sont sensibles au zinc, permettant d'activer en partie la **réparation de l'épithélium**. Le zinc **réduit la production de certaines cytokines pro-inflammatoires** comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Il possède également une action **inhibitrice sur l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase** qui pour rappel est l'enzyme permettant la transformation de la testostérone en DHT. Et enfin le zinc possède une **action antioxydante** en neutralisant les radicaux libres par l'induction de la superoxyde dismutase (Gupta et al., 2014 ; Podgórska et al., 2024).

#### 4.2.4.3. Effet pharmacologique du zinc dans l'acné

Le zinc, par ses **effets anti-inflammatoires** va réduire la production de cytokines impliquées dans le développement de l'acné mais aussi renforcer la fonction des cellules immunitaires, et ainsi permettre de contrôler la croissance bactérienne. Le zinc possède également un **effet anti-androgène et anti-séborrhéique** en inhibant l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase réduisant ainsi la production de sébum et donc la formation de comédons. Enfin le zinc possède un **effet antibactérien** car il est capable de perturber les processus biologiques essentiels à la survie de *C.acnes*, tels que la synthèse des protéines et d'acides nucléiques, il est également capable d'interférer avec la membrane cellulaire de la bactérie provoquant une lyse de cette dernière (Gupta et al., 2014 ; Podgórska et al., 2024 ; Jasson et al., 2013).

#### 4.2.4.4. Molécules et spécialités

Tableau XIV : Liste des spécialités contenant du gluconate de zinc indiquées dans le traitement de l'acné

(Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie et mode d'administration
Gluconate de zinc	Effizinc® Rubozinc®	Gélule 15mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adulte : 30 mg 1 fois par jour le matin à jeun pendant 3 mois.</li><li>• Puis 15 mg 1 fois par jour le matin à jeun</li></ul>
	Granions de zinc®	Solution buvable, ampoule 15mg	

#### **4.2.4.5. Effets indésirables et interactions médicamenteuses**

Les **nausées** sont l'un des effets secondaires les plus courants lors de la prise de suppléments de zinc, les **vomissements** peuvent également se produire, en particulier à des doses plus élevées, de même que des **douleurs abdominales** et des **crampes** (souvent liées à l'irritation de la muqueuse gastrique) ainsi que des **diarrhées**. Une consommation excessive de zinc peut interférer avec l'absorption du cuivre, menant à une carence en cuivre induisant alors une anémie, une neutropénie et des troubles neurologiques. Le zinc en excès peut aussi déséquilibrer les niveaux de fer et de magnésium dans le corps, affectant divers processus métaboliques. Des effets indésirables systémiques comme les **maux de tête** et une **sensation de fatigue** peuvent également se produire. Bien que le zinc soit essentiel pour la fonction immunitaire, des doses très élevées peuvent paradoxalement conduire à une diminution du système immunitaire, augmentant le risque d'infections. Enfin, des réactions cutanées telles que des éruptions ou des démangeaisons peuvent se produire chez certaines personnes sensibles au zinc (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

Le zinc peut interagir avec certains médicaments, notamment les **antibiotiques de types tétracyclines et fluoroquinolones**, en diminuant leur absorption induisant ainsi une réduction de leur efficacité. Le **fer et le calcium de même que les aliments riches en acide phytique** (céréales, haricots, lentilles, fruits à coque) peuvent former des complexes avec le zinc et ainsi diminuer son absorption (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.2.4.6. Contre-indications**

Il n'existe **pas de contre-indication particulière** au zinc, hormis une hypersensibilité à la substance active. Dans le cas de la grossesse, à partir du deuxième trimestre, et de l'allaitement, le zinc n'est pas contre-indiqué, en revanche la posologie est à adapter (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

#### **4.2.4.7. Conseils pratiques et précautions d'emploi**

Il est recommandé de prendre ce médicament à **distance des repas** (plus de 2 heures), afin d'obtenir une absorption maximale, car le bol alimentaire peut modifier la résorption intestinale du médicament (Collignon-Marquigny et al., 2023 ; Vidal, 2024).

### 4.3. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de l'acné dépend de la **sévérité des symptômes** évaluée grâce à l'échelle GEA (cf. chapitre 3.3.3). Il existe un **arbre décisionnel** permettant de connaître la marche à suivre en fonction de la sévérité de l'acné. La stratégie thérapeutique employée est généralement composée d'un **traitement d'attaque**, dont l'efficacité sera évaluée au bout de trois mois d'utilisation, qui pourra être suivi d'un **traitement d'entretien** si une amélioration voire une disparition des symptômes est observée ou alors d'un **changement de traitement** si aucune amélioration n'est observée (Figure 63). Les objectifs de la prise en charge de l'acné, quelle que soit sa sévérité est de **diminuer ou faire disparaître les lésions acnéiques** (rôle du traitement d'attaque), de **prévenir les récurrences** (rôle du traitement d'entretien), de **prévenir les cicatrices** et d'**améliorer la qualité de vie des patients**.

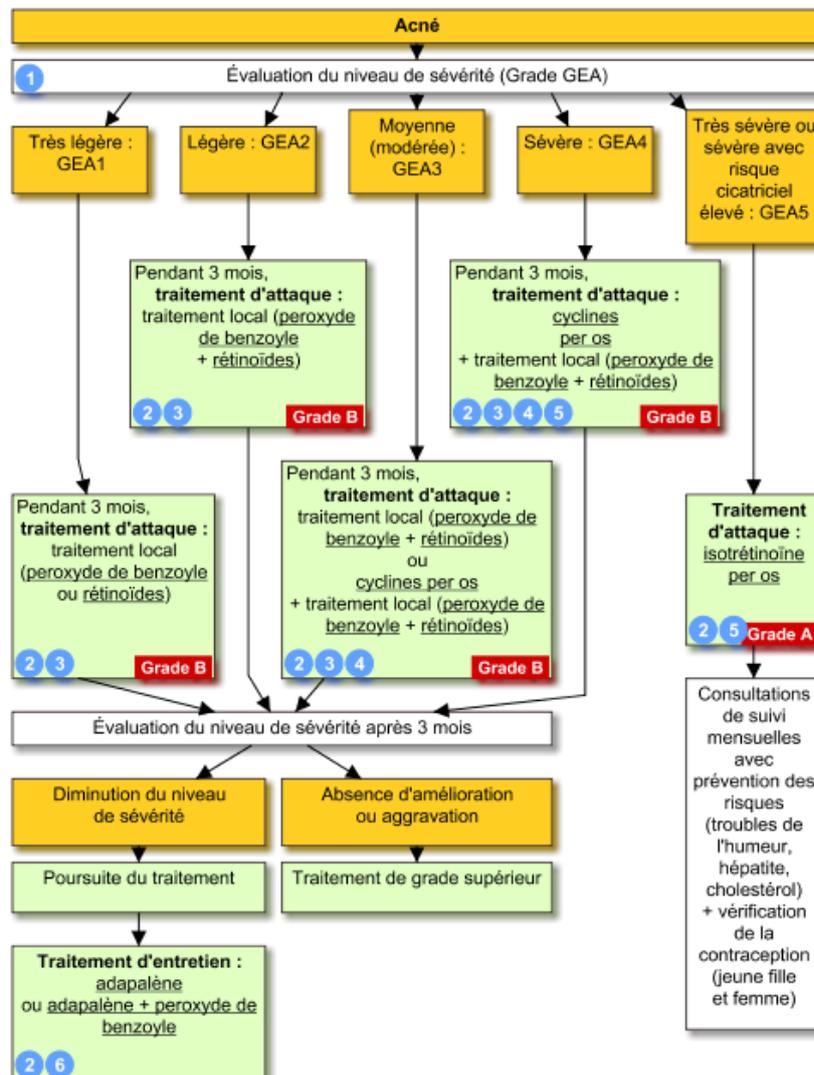


Figure 63 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de l'acné en fonction de sa sévérité (Vidal, 2024)

#### **4.3.1. Acné très légère grade 1**

L'**acné très légère (grade 1)** se caractérise principalement par la présence de rares **comédons avec peu ou pas de lésions inflammatoires** (papules, pustules). Le traitement de cette forme d'acné vise à **prévenir l'obstruction des follicules pileux, à réduire la production de sébum et à limiter la prolifération bactérienne**. Le **traitement d'attaque** pour ce grade d'acné consiste à utiliser un **traitement local**, soit du **peroxyde de benzoyle** soit des **rétinoïdes**. Il est recommandé d'effectuer un nettoyage de la peau avec des nettoyants doux, non comédogène et sans huile de préférence, deux fois par jour afin d'éliminer l'excès de sébum et les impuretés. Il est également recommandé d'utiliser un hydratant léger et non comédogène pour maintenir l'hydratation de la peau sans obstruer les pores et d'utiliser quotidiennement une crème solaire à indice de protection élevé (SPF 30 ou plus) et non comédogène, pour protéger la peau des dommages UV et prévenir l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Après trois mois d'utilisation du traitement d'attaque, si aucune amélioration n'est observée, un changement de traitement est alors envisagé. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser en **association les rétinoïdes locaux avec le peroxyde de benzoyle**, et de conserver les autres mesures cosmétiques mises en place. Si en revanche, une amélioration des symptômes est observée, dans ce cas, un traitement d'entretien est mis en place avec soit de **l'adapalène seul**, soit une **association d'adapalène et de peroxyde de benzoyle** (Société Française de Dermatologie, 2020 ; Vidal, 2024)

#### **4.3.2. Acné légère grade 2**

L'**acné légère (grade 2)** est caractérisée par la **présence de comédons** (points noirs et points blancs), de **quelques papules et pustules**, mais sans nodules ni kystes. La stratégie thérapeutique pour ce grade d'acné vise à **réduire la formation de nouveaux comédons, diminuer l'inflammation, et prévenir les cicatrices**. Le traitement d'attaque pour ce grade d'acné consiste à utiliser une **association de rétinoïdes locaux et de peroxyde de benzoyle**, toujours en association des mesures cosmétiques d'écrites précédemment (nettoyant doux, hydratant léger et non comédogène et protection solaire). Après trois mois d'utilisation du traitement d'attaque, si aucune amélioration n'est observée, un changement de traitement est alors envisagé. Dans ce cas, il existe plusieurs options qui vont dépendre des préférences du patient, de la tolérance au traitement et du retentissement sur la qualité de vie. Soit il est possible d'intensifier le traitement d'attaque en **changeant de molécule et/ou de dosage**

**et/ou de fréquence d'utilisation.** Soit il est possible d'utiliser une **association de rétinoïdes locaux et d'antibiothérapie locale** ou **d'acide azélaïque et d'antibiothérapie locale**. Enfin, il est possible **d'associer une antibiothérapie orale avec des rétinoïdes locaux et du peroxyde de benzoyle**. Dans tous les cas, il est recommandé de conserver les mesures cosmétiques mises en place. Si en revanche, une amélioration des symptômes est observée, dans ce cas, un traitement d'entretien est mis en place avec soit de **l'adapalène seul**, soit une **association d'adapalène et de peroxyde de benzoyle** (à noter que le trétinoïne peut être utilisée à la place de l'adapalène) (Société Française de Dermatologie, 2020 ; Vidal, 2024).

#### **4.3.3. Acné moyenne grade 3**

L'**acné moyenne (grade 3)** est caractérisée par de **nombreuses papules et pustules, ainsi que parfois l'apparition d'un nodule**. Cette forme d'acné nécessite une approche thérapeutique plus « agressive » pour **prévenir les cicatrices et gérer l'inflammation**. Le traitement d'attaque pour ce grade d'acné dépend du retentissement sur la qualité de vie du patient ainsi que ces préférences. Ainsi il est possible d'utiliser soit une **association de rétinoïdes locaux avec du peroxyde de benzoyle** (comme pour le grade 2), soit une **association d'antibiothérapie orale à base de cycline avec des rétinoïdes locaux et du peroxyde de benzoyle**. Une nouvelle fois, dans les deux cas, il est recommandé de toujours associer des mesures cosmétiques. Après trois mois d'utilisation du traitement d'attaque, si aucune amélioration n'est observée, un changement de traitement est alors envisagé. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser de **l'isotrétinoïne par voie orale**. Si en revanche, une amélioration des symptômes est observée, dans ce cas, un traitement d'entretien est mis en place avec soit de **l'adapalène seul**, soit une **association d'adapalène et de peroxyde de benzoyle** (à noter que le trétinoïne peut être utilisée à la place de l'adapalène) (Société Française de Dermatologie, 2020 ; Vidal, 2024).

#### **4.3.4. Acné sévère grade 4**

L'**acné sévère (grade 4)** se caractérise par la présence de **nombreuses pustules et papules, ainsi que des nodules**. Cette forme d'acné nécessite une approche thérapeutique « agressive » et souvent multimodale pour **prévenir les cicatrices permanentes et contrôler l'inflammation sévère**. Le traitement d'attaque consiste à utiliser une **antibiothérapie orale associée à un rétinoïde local avec du peroxyde de benzoyle**, il est également recommandé de

toujours associer des mesures cosmétiques (nettoyant doux, hydratant léger et non comédogène et protection solaire). Après trois mois d'utilisation du traitement d'attaque, si aucune amélioration n'est observée, un changement de traitement est alors envisagé. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une monothérapie à **l'isotrétinoïne par voie orale**. A noter qu'il est possible de débiter le traitement par isotrétinoïne avant les trois mois si un échec du traitement d'attaque est observé ou en cas de risque élevé de cicatrices ou en cas de récurrence rapide. Si en revanche, une amélioration des symptômes est observée, dans ce cas, un traitement d'entretien est mis en place avec soit de **l'adapalène seul**, soit une **association d'adapalène et de peroxyde de benzoyl** (à noter que le trétinoïne peut être utilisée à la place de l'adapalène) (Société Française de Dermatologie, 2020 ; Vidal, 2024).

#### **4.3.5. Acné très sévère grade 5**

L'**acné très sévère (grade 5)** se caractérise par la présence de **nombreux nodules et kystes profonds**, souvent douloureux, et elle est très susceptible de laisser des cicatrices importantes. Cette forme d'acné nécessite une intervention agressive pour obtenir une amélioration significative et prévenir les complications à long terme. Le traitement d'attaque consiste à utiliser de **l'isotrétinoïne orale**, il est également recommandé de toujours associer des mesures cosmétiques (nettoyant doux, hydratant léger et non comédogène et protection solaire). Après amélioration des symptômes à la suite du traitement d'attaque, un traitement d'entretien est instauré avec soit de **l'adapalène seul**, soit une **association d'adapalène et de peroxyde de benzoyl** (à noter que le trétinoïne peut être utilisée à la place de l'adapalène) (Société Française de Dermatologie, 2020 ; Vidal, 2024).

#### **4.3.6. En dehors de la stratégie thérapeutique**

L'utilisation de la **pilule contraceptive** peut être associée aux différents traitements décrits ci-dessus (l'utilisation est à adapter en fonction de la sévérité de l'acné et du besoin de la patiente), cependant les contraceptifs ne possèdent pas d'AMM en tant qu'anti-acnéique et ne doivent pas être prescrits chez les femmes qui ne souhaitent pas recourir à ce type de contraception. Par ailleurs l'usage des antibiotiques topiques (en monothérapie et en association avec d'autres antibiotiques oraux) ne font plus partie de la stratégie thérapeutique afin de limiter l'apparition d'antibiorésistance. Ils peuvent cependant être prescrits en monothérapie dans le cas où leur utilisation permet d'éviter une antibiothérapie *per os*.

Concernant le gluconate de zinc et l'acide azélaïque, ils peuvent être prescrits dans le cas d'une acné inflammatoire très légère à moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux (Vidal, 2024).

## **5. Actifs cosmétiques et dermocosmétiques utilisés pour l'acné**

Selon le **code de la santé publique** « Un produit cosmétique est défini comme **toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain** (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et 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.** ». Ainsi les produits cosmétique se distinguent des médicaments sur plusieurs points. Premièrement l'objectif n'est pas le même, **les cosmétiques sont utilisés pour améliorer l'apparence du corps**, leur fonction est généralement esthétique tandis que les médicaments sont conçus pour prévenir, diagnostiquer, traiter, ou guérir des maladies ou des conditions médicales. Deuxièmement les effets attendus diffèrent, **les cosmétiques agissent superficiellement sur la peau ou les cheveux** et n'ont pas pour but de pénétrer dans les couches profondes de la peau ni de modifier de manière significative les fonctions biologiques du corps. Les médicaments quant à eux ont un effet thérapeutique ou pharmacologique sur le corps et peuvent agir sur des fonctions biologiques spécifiques, pénétrer dans les tissus profonds, et cibler des processus internes pour modifier une condition pathologique. Troisièmement, la réglementation applicable n'est pas la même, **les cosmétiques sont soumis à une réglementation moins stricte que les médicaments**, car leur impact sur le corps est supposé limité. En Europe, par exemple, les cosmétiques sont régis par le Règlement européen sur les cosmétiques (CE) n° 1223/2009, qui fixe des règles pour la sécurité des ingrédients et l'étiquetage. Les médicaments eux, sont soumis à des réglementations beaucoup plus strictes pour garantir leur sécurité, efficacité et qualité. Les agences de santé, comme l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Europe ou l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France, exigent des essais cliniques rigoureux et un suivi de la sécurité avant et après la mise sur le marché (Debarre, 2024)

Actuellement, il existe une multitude d'actifs utilisés dans les soins cosmétiques et dermocosmétiques afin d'améliorer et réduire l'apparence de l'acné. Parmi tous ces actifs existant les principaux sont les **acides hydroxylés**, le **rétinol**, le **niacinamide**, le **bakuchiol**, le **zinc** et **l'acide azélaïque**. Ayant déjà été décrit dans le chapitre précédent, les mécanismes d'action et les indications du rétinol, de l'acide azélaïque et du zinc ne seront pas à nouveau détaillés ici. Il est cependant important de préciser que pour ces molécules, lorsqu'elles sont utilisées en cosmétique, **les concentrations utilisées sont différentes de celles retrouvées dans les médicaments** avec par exemple pour le **rétinol** des concentrations maximales allant **jusqu'à 0,3%** (vs 0,1% dans les médicaments car les molécules ont une meilleure biodisponibilité) et pour **l'acide azélaïque jusqu'à 10%** (vs 20% dans les médicaments).

### **5.1. Les acides hydroxylés (AHA, PHA, BHA)**

Les **acides hydroxylés**, également connus sous le nom d'acides hydroxy, sont une classe d'acides organiques qui contiennent un **groupe hydroxyle** (-OH) attaché à un carbone de la molécule acide. Il existe trois types d'acide hydroxylés, les **acides alpha-hydroxylés (AHA)**, les **acides bêta-hydroxylés (BHA)**, et les **acides poly-hydroxylés (PHA)**. A noter que les **fonctions acides** présentes dans les acides hydroxylés sont dites **neutres**, ce qui signifie que ces acides n'affectent que très peu le pH de la solution dans lesquels ils sont dissous. Ils sont ainsi très utilisés en cosmétique pour leur **propriétés exfoliantes peu irritantes**, sans affecter le pH de la peau.

#### **5.1.1. Les acides alpha-hydroxylés**

##### **5.1.1.1. Généralités**

**L'acide glycolique**, issu de la canne à sucre, est l'AHA possédant le plus petit poids moléculaire, ce qui lui permet de pénétrer profondément dans la peau. **L'acide lactique**, retrouvé dans le lait et les sucres fermentés, possède un pH plus élevé que l'acide glycolique et a également des propriétés hydratantes. **L'acide citrique**, présent dans les agrumes, est utilisé principalement pour ses propriétés antioxydantes. Enfin, **l'acide mandélique** issu des amandes amères a un plus grand poids moléculaire, ce qui le rend moins irritant et adapté aux peaux sensibles. Il existe aussi **l'acide tartrique** et **l'acide malique**, mais qui sont peu utilisés en cosmétique (Figure 64). Bien que retrouvés de façon naturelle, les AHA utilisés dans les

dermo-cosmétiques sont surtout **obtenus par synthèse chimique** (Babilas et al., 2012 ; Ramos-e-Silva et al., 2001).

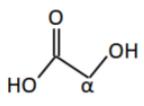
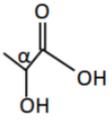
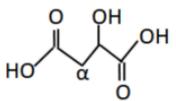
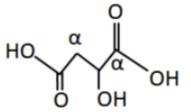
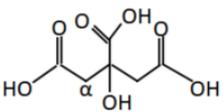
AHAs		structure	Molecular weight
Glycolic acid	$C_2H_4O_3$		72
Lactic acid	$C_3H_6O_3$		90
Malic acid	$C_4H_6O_5$		134
Tartaric acid	$C_4H_6O_6$		150
Citric acid	$C_6H_8O_7$		192

Figure 64 : Structure chimique des acides alpha-hydroxylés (Tang et Yang, 2018)

#### 5.1.1.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis des AHA sur la peau n'est pas entièrement connu mais il a été démontré que les AHA entraîne une **augmentation de la capacité de rétention d'eau**. Les AHA induisent également une **desquamation** et une **normalisation de la différenciation épidermique**. Pour cela, ils diminuent l'adhérence cellulaire entre les cornéocytes induisant ainsi une kératolyse. Plus la concentration de l'acide est élevée plus la kératolyse est induite rapidement. Généralement, les concentrations d'AHA retrouvés dans les produits cosmétiques sont **entre 5 à 20%**. Au-delà de 20%, il s'agit de peelings très abrasifs utilisés seulement par des professionnels (dermatologues ou esthéticiens certifiées). Pour des concentrations faibles d'AHA la réduction de l'adhérence des cornéocytes va déloger les comédons et empêcher leur formation tandis que pour des concentrations plus élevées l'adhérence des kératinocytes qui tapissent l'épithélium folliculaire sera également altérée, induisant la réduction des pustules. Il est à noter que l'effet peut mettre du temps à apparaitre, surtout lorsque la quantité d'AHA utilisée est faible, il est donc important de le préciser aux patients (Babilas et al., 2012 ; Ramos Silva et al., 2001).

### 5.1.1.3. Efficacité

Une étude allemande menée par Abels et al., a permis de mettre en évidence l'efficacité d'une crème contenant 10% d'acide glycolique utilisée seule, en une seule application quotidienne pendant 90 jours chez des patients atteints d'acné légère. Cette étude incluait 115 patients, avec 59 patients dans le groupe test et 61 patients dans le groupe placebo (crème ne contenant pas d'acide glycolique). Dans cette étude, le score de Leeds a été déterminé au préalable afin d'évaluer la gravité de l'acné. Ce score se base sur une échelle visuelle photographique standardisée où chaque image correspond à un score spécifique allant de 0 (peau claire sans acné) à 12 (acné très sévère). Ainsi, avant le traitement, le score de Leeds était de 0,525 pour le groupe acide glycolique et de 0,549 pour le groupe placebo, ce qui signifie qu'ici le score se situe entre le score 0 (peau claire sans acné) et le score 1 (acné légère avec quelques comédons ou papules). A la fin de l'étude (Day90), les signes cliniques se sont nettement améliorés pour le groupe AHA avec un score à 0,285 contre un score à 0,353 pour le groupe placebo, l'efficacité de la crème est donc en faveur de l'AHA mais sans différence statistiquement significative (Figure 65) (Abels et al., 2011).

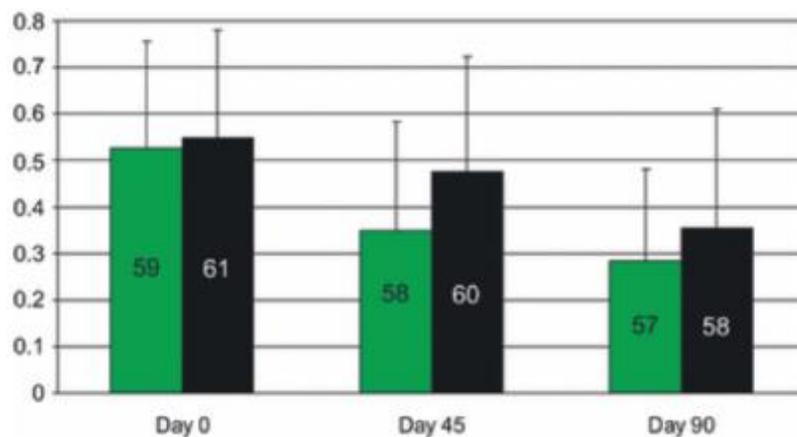


Figure 65 : Mise en évidence de l'efficacité d'une crème aux AHA contre un placebo  
Vert : acide glycolique / Noir : placebo  
(Abels et al., 2011)

### 5.1.1.4. Précaution d'emploi

Les AHA peuvent provoquer une **irritation**, en particulier chez les personnes ayant une peau sensible. Il est donc recommandé de commencer avec des concentrations plus faibles et de les augmenter progressivement. Les AHA **augmentent la sensibilité de la peau au soleil**, il est essentiel d'utiliser une protection solaire adéquate pendant leur utilisation, de limiter l'exposition au soleil et d'utiliser le produit le soir. Il faut également éviter d'utiliser d'autres

produits exfoliants en même temps pour prévenir l'irritation excessive (Babilas et al., 2012 ; Ramos-e-Silva et al., 2001).

## 5.1.2. Les acides bêta-hydroxylés

### 5.1.2.1. Généralités

L'**acide salicylique** appartient à la famille des **BHA**, c'est le plus connu et le plus utilisé dans les soins dermocosmétiques et cosmétiques. Il est extrait de l'écorce de saule et peut également être synthétisé. L'acide salicylique possède un **groupe carboxyle** et un **groupe hydroxyle** qui sont directement attachés à un **cycle benzénique aromatique** (Figure 66). Cependant, bien que l'acide salicylique appartienne à la famille des BHA, cette classification est inexacte, en effet, sur la base des connaissances actuelles, l'acide salicylique ne fonctionne pas exactement de la même façon que les autres molécules de la famille. En effet, les fonctions acides présentes chez les acides hydroxylés sont neutres, or, le groupe hydroxyle de l'acide salicylique possède des propriétés acides (surement dues à sa fixation sur un phénol) (Kornhauser et al., 2010 ; Arif 2015).

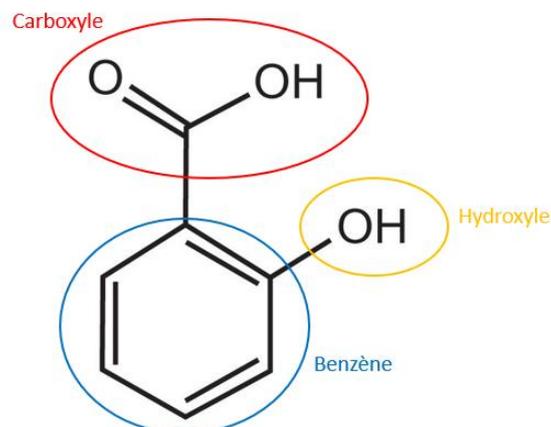


Figure 66 : Structure chimique de l'acide salicylique (Kornhauser et al., 2010)

### 5.1.2.2. Mécanisme d'action

L'acide salicylique est une molécule **liposoluble**, elle est donc miscible avec les lipides des glandes sébacées ce qui lui permet de pénétrer en profondeur dans les pores et d'exercer des effets **comédolytique** et **kératolytique**. En effet, l'acide salicylique agit en diminuant la cohésion des cellules épidermiques de la peau en agissant au niveau des desmosomes. L'acide salicylique possède également des effets **séborégulateurs** par diminution de la sécrétion de sébum. Par ailleurs, l'acide salicylique est également connu pour ses **propriétés**

**antibactériennes**, en effet, il agit au niveau de la transcription afin de réguler la production de facteur de virulence, nécessaire à la réplication bactérienne. Dans les cosmétiques et dermo-cosmétique, l'acide salicylique est généralement retrouvé à des concentrations allant **jusqu'à 4% au maximum**. Au-delà, il s'agit de peelings abrasifs utilisés seulement par des esthéticiens formés à cette technique ou des dermatologues (Kornhauser et al., 2010 ; Arif 2015).

### 5.1.2.3. Précaution d'emploi

L'acide salicylique peut provoquer une **irritation** et une **sécheresse cutanée**, en particulier chez les personnes ayant une peau sensible. Il est ainsi recommandé de commencer avec des concentrations plus faibles et de les augmenter progressivement. Comme les AHA, les BHA augmentent la **sensibilité de la peau au soleil**. Il faut également éviter d'utiliser d'autres produits exfoliants en même temps pour prévenir l'irritation excessive.

## 5.1.3. Les acides poly-hydroxylés

### 5.1.3.1. Généralités

Les acides polyhydroxylés (PHA) sont une famille d'acides exfoliants **similaires aux AHA**, mais avec une structure chimique différente et un **haut poids moléculaire**, limitant leur pénétration dans la peau ce qui les rend **moins irritants et mieux tolérés** par les peaux sensibles. Le PHA le plus répandu est le **gluconolactone**. Structuellement, il possède un **cycle tétrahydropyrate ou oxane** sur lequel sont attachés **trois groupes hydroxyles, un groupe cétone et un groupe hydroxyméthyl** (Figure 67) (Kornhauser et al., 2010 ; Wulaningsih, 2023).

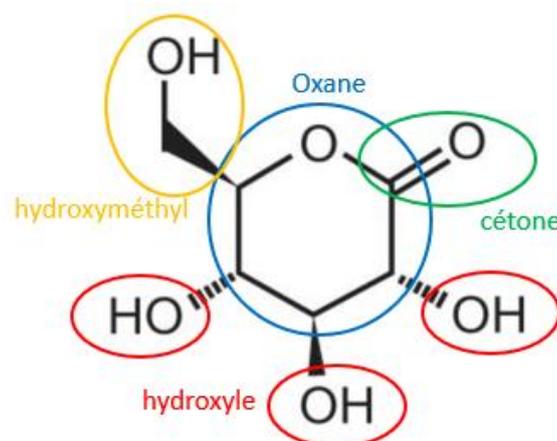


Figure 67 : Structure chimique du gluconolactone  
(Adapté de Kornhauser et al., 2010)

### 5.1.3.2. Mécanisme d'action

Les PHA agissent principalement par **exfoliation chimique** plus légère. Leur mécanisme d'action repose sur la **rupture des liens entre les cellules mortes en surface**, permettant une élimination de ces dernières en douceur. Les PHA exercent également des **effets antioxydants et hydratants**. En effet, ils peuvent attirer et retenir l'eau, améliorant ainsi l'hydratation de la couche cornée. Les PHA neutralisent également les radicaux libres, protégeant la peau contre les dommages oxydants et permettant de maintenir l'intégrité de la barrière cutanée (Wulaningsih 2023).

### 5.1.3.3. Précaution d'emploi

Il n'existe **aucune contre-indication** concernant les soins à base de PHA. Il est tout de même recommandé d'effectuer un test de tolérance avant d'utiliser l'actif quotidiennement. Par ailleurs, les PHA ne présentent **aucune contre-indication à l'exposition solaire** contrairement aux AHA et BHA (Kornhauser et al., 2010 ; Wulaningsih, 2023).

## 5.2. Le bakuchiol

### 5.2.1. Généralité

Le **bakuchiol** est un composé naturel extrait des graines et des feuilles de la plante *Psoralea corylifolia*, également connue sous le nom de Babchi. Il est souvent présenté comme une **alternative végétale au rétinol** en raison de ses propriétés similaires pour le soin de la peau. Le bakuchiol est un méroterpène phénol, il possède une structure partiellement terpénoïde avec un noyau phénolique et une chaîne terpénoïde (Figure 68) (Nordin et al., 2015).

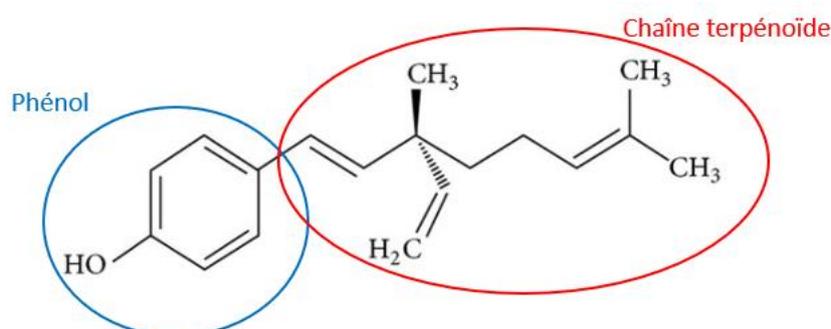


Figure 68 : Structure chimique du bakuchiol (Nordin et al., 2015)

### 5.2.2. Mécanisme d'action

Le bakuchiol possède des propriétés **anti-inflammatoires** par modulation des niveaux de médiateurs inflammatoires. En effet, le bakuchiol diminue la synthèse du NF-κB, responsable de la diminution **d'expression de l'oxyde nitrique synthase** qui joue un rôle dans l'activation des macrophages lors d'états inflammatoires. De plus, le bakuchiol possède des effets **antibactériens** en lysant la membrane cellulaire des bactéries, ce qui entraîne la fuite de leur contenu cellulaire et la mort cellulaire, mais également en **inhibant l'ADN polymérase** utile à la réplication de l'ADN, empêchant ainsi la croissance et la reproduction des bactéries (Greenzaid et al., 2022 ; Nizam et al., 2023).

### 5.2.3. Efficacité

Une étude réalisée sur 111 sujets acnéiques pendant 2 mois a permis de mettre en évidence l'efficacité de **l'association bakuchiol-adapalène** notamment sur l'intensité de la séborrhée et les lésions inflammatoires et non inflammatoires. Les sujets inclus dans l'étude ont été répartis en deux groupes, un premier utilisant l'association bakuchiol-adapalène, nommé « association active », et un deuxième utilisant une association d'adapalène avec un véhicule (composé en majorité d'eau, de glycérine, de gélifiant et de conservateur), nommé « association véhicule ». Le nombre moyen de lésions non inflammatoires a diminué de 56 % et 50 % respectivement dans les groupes d'association active et d'association véhicule après 56 jours de traitement (Figure 69A). Également, le nombre moyen de lésions inflammatoires a diminué de 62,7 % et 41,5 % respectivement dans les groupes d'association active et d'association véhicule après 56 jours de traitement (Figure 69B). Enfin, l'intensité de la séborrhée, a diminué de 51,9% dans le groupe association active et de de 26,4% dans le groupe association véhicule entre J0 et J56. Ces réductions sont statistiquement significatives et la différence entre les deux groupes est également statistiquement significative et en faveur du groupe « association active » (Poláková et al., 2015).

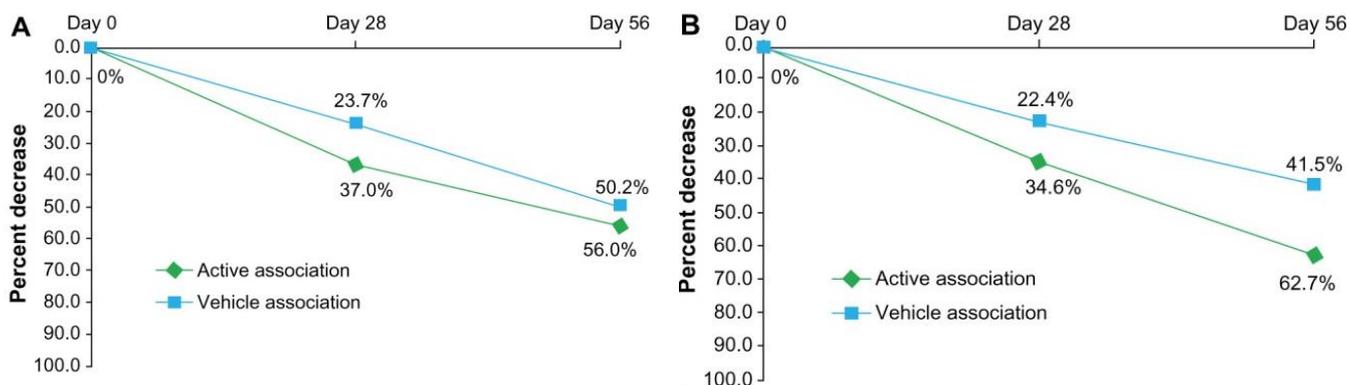


Figure 69 : Mise en évidence de la diminution des lésions non inflammatoire (A) et inflammatoire (B) lors de l'utilisation du bakuchiol en association avec l'adapalène vs adapalène seul (Poláková et al., 2015)

#### 5.2.4. Précautions d'emploi

Il n'existe **pas de précautions d'emploi particulières** concernant le bakuchiol si ce n'est de l'introduire progressivement dans une routine de soin. Il est possible d'associer le bakuchiol avec d'autres actifs cosmétiques mais il est recommandé de les introduire progressivement afin d'éviter une sur-exfoliation ou une irritation cutanée.

### 5.3. Niacinamide

#### 5.3.1. Généralités

Le **niacinamide**, également connue sous le nom de **nicotinamide**, est un vitamère de la vitamine B3. Il s'agit de la forme amide de la niacine. Structuellement, la niacinamide est composée d'un **cycle pyridine** et d'un **amide** (Figure 70). C'est une vitamine **hydrosoluble** qui n'est pas stockée dans le corps et dont les principales sources sont la viande, le foie, le blé, les légumineuses, le lait, le poisson, ou encore le thé et le café (Bains et al., 2018).

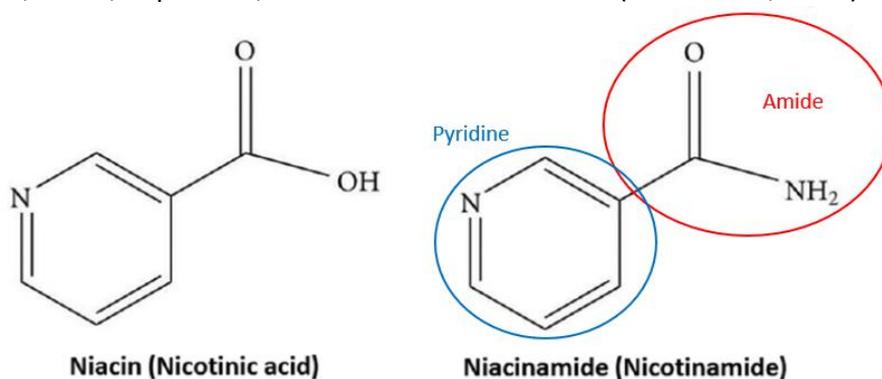


Figure 70 : Structure chimique de la niacinamide (Bains et al., 2018)

### 5.3.2. Mécanisme d'action

Le niacinamide possède une action **anti-inflammatoire** et **sébostatique**. La niacinamide induit une l'inhibition de l'enzyme poly(ADP)ribose polymérase-1 qui induit ensuite une inhibition des facteurs de transcription de NF- $\kappa$ B et de AP-1. Ainsi, en diminuant l'expression de NF- $\kappa$ B et AP-1, le niacinamide permet de diminuer le production d'IL-8 induite par *C. acnes* (cf chapitre 3.2.3.4.) (Bains et al., 2018 ; Liu et al., 2020).

### 5.3.3. Efficacité

Une étude a été réalisée par Khodaeiani et al., afin de **déterminer si le niacinamide était plus efficace que la clindamycine sur la réduction des lésions inflammatoires** (de types papules et pustules). Pour cette étude randomisée et en double aveugle, 80 patients atteints d'acné modérée ont été répartis en deux groupes, un groupe appliquant deux fois par jour et pendant une durée de 8 semaines un gel de clindamycine à 1% et un autre groupe appliquant dans les mêmes conditions un gel de niacinamide à 4%. De plus, dans les deux groupes, des sous-groupes peaux grasses (O) et peaux non grasses (N) ont été faits. Les meilleurs résultats ont été observés dans le groupe de peau non grasse qui a reçu de la clindamycine, suivi du groupe de peau grasse qui a reçu du nicotinamide, puis du groupe de peau grasse qui a reçu de la clindamycine et enfin du groupe de peau non grasse qui a reçu du nicotinamide (Figure 71). En conclusion, **l'efficacité des deux produits est relativement similaire sur la diminution des lésions acnéiques**, mais l'utilisation de niacinamide peut être privilégiée car contrairement à la clindamycine, le niacinamide n'entraîne pas d'antibiorésistance (Khodaeiani et al., 2013).

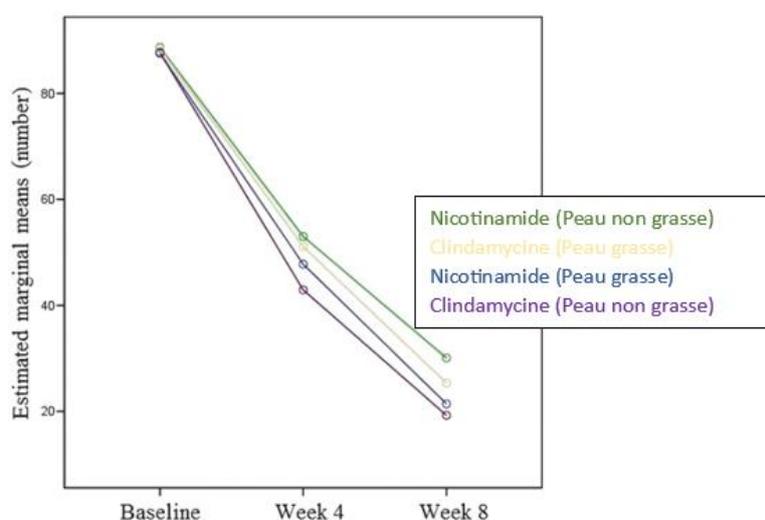


Figure 71 : Comparaison de l'efficacité d'un gel de niacinamide et d'un gel de clindamycine sur les lésions acnéiques (Khodaeiani et al., 2013)

#### 5.3.4. Précaution d'emploi

Bien que rare, certaines personnes peuvent éprouver une **légère irritation** ou des **rougeurs**. Il est recommandé de commencer avec des concentrations plus faibles puis de les augmenter progressivement.

## 6. Autres thérapeutiques

### 6.1. Dispositifs médicaux

#### 6.1.1. URGO Acneum®

##### 6.1.1.1. Généralité et mécanisme d'action

**URGO Acneum®** est un dispositif médical présenté sous la forme d'un pansement liquide destiné à traiter les boutons d'acné de manière ciblée. Ce produit est conçu pour être appliqué directement sur les boutons, formant un film protecteur qui aide à accélérer la guérison et à limiter la formation de cicatrices (URGO acneum, 2023).

Le dispositif URGO Acneum® est composé principalement **d'acide galactrarique**, qui permet de désincruster les pores pour permettre aux ingrédients actifs de pénétrer dans le follicule pileux et restaurer l'acidité naturelle du microbiome. Par ailleurs, la crème possède une couleur légèrement verte permettant de réduire l'apparence des rougeurs (URGO acneum, 2023). Ce dispositif médical contient la **technologie Filmogel®**, qui est une technologie brevetée permettant de former un film protecteur transparent sur la peau. Ce **film superficiel** permet de protéger physiquement la peau de la poussière, de la saleté, des éléments polluants, des résidus alimentaires ou encore de la sueur, qui sont des facteurs secondaires pouvant déclencher ou exacerber l'acné. De plus, le **pH acide** du filmogel (pH 4,0) permet de réduire la croissance et le métabolisme de *C.acnes* (favorisés par un pH plutôt basique, autour de 6,0 à 7,0). Selon une étude clinique menée sur 32 patients atteints d'acné légère à modérée, le dispositif médical a permis de diminuer tous les principaux symptômes et signes de l'acné, tels que les **démangeaisons**, **l'érythème** et la **desquamation**, avec respectivement 38 %, 86 % et 76 % des patients ayant une amélioration significative de ces symptômes. De plus, une **diminution du nombre de papules (-52 %), de pustules (-41 %) et des comédons ouverts et fermés (-48 % et -45 %, respectivement)** a été constaté. Globalement, la **sévérité de l'acné a considérablement diminué chez 38 % des sujets**, tandis qu'aucun patient n'a connu d'aggravation de sa pathologie (Sparavigna et al., 2015).

### **6.1.1.2. Précautions d'emploi et conseils d'utilisation**

Bien que URGO Acneum® soit généralement bien toléré, certaines personnes peuvent éprouver une **irritation cutanée** avec l'apparition de rougeurs, picotements ou sensations de brûlure temporaires, ainsi qu'une **sécheresse cutanée** en cas d'application excessive. En cas de réactions sévères ou persistantes, il est conseillé de cesser l'utilisation. L'utilisation du produit est **réservée aux patients de plus de 14 ans** (URGO acneum, 2023 ; Sparavigna et al., 2015).

Afin d'utiliser au mieux le produit et ainsi obtenir une efficacité optimale, il est recommandé de nettoyer délicatement le visage avec de l'eau tiède et un savon doux avant le traitement, puis d'appliquer une fine couche de crème sur l'ensemble du visage (en évitant le contour des yeux), **deux fois par jour le matin et soir**. Il est nécessaire de laisser agir 15 minutes avant d'appliquer un produit hydratant ou du maquillage si désiré. La crème peut être utilisée pendant **30 jours consécutifs** (URGO acneum, 2023).

## **6.2. Les probiotiques**

### **6.2.1. Généralités**

Comme vu dans le chapitre 3.2.3.5., il existe un **lien important entre dysrégulation du microbiote intestinal et acné** ; ainsi, utiliser des compléments alimentaires contenant des probiotiques pourrait avoir un effet bénéfique pour améliorer le microbiote intestinale et cutanée et lutter notamment contre l'inflammation et les lésions retrouvées dans l'acné (Chilicka et al., 2022). Les probiotiques sont des **micro-organismes vivants**, principalement des bactéries, qui apportent des bénéfices pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates. Ils jouent un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre microbien de divers systèmes corporels, et sont de plus en plus utilisés pour leurs effets bénéfiques dans diverses conditions de santé. Les probiotiques peuvent être pris par voie orale sous forme de compléments alimentaires permettant d'améliorer la qualité de la flore intestinale. Dans ce cas, les bactéries lactiques comme les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus couramment utilisées comme probiotiques. D'autres genres incluent *Streptococcus*, *Enterococcus*, et certaines levures comme *Saccharomyces boulardii*. En effet, il existe une relation entre le microbiote intestinal et le développement de l'acné, on parle notamment de l'axe intestin-peau.

Les probiotiques peuvent également être appliqués localement sous forme de crèmes ou de lotions par exemple. Les souches les plus couramment utilisées en usage cosmétique sont *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis* et *Lactobacillus plantarum*. Cependant, les produits cosmétiques contiennent plus souvent des prébiotiques (nutriments pour les bonnes bactéries) et des postbiotiques (métabolites produits par les probiotiques), car en France, l'utilisation de micro-organismes vivants dans les produits topiques est restreinte à moins de 1 000 Unité Formant Colonie/g pour minimiser les risques d'infection. La majorité des cosmétiques "à base de probiotiques" contiennent en réalité des fractions bactériennes ou des probiotiques inactifs, qui, bien que non vivants, conservent leur activité métabolique et apportent des bienfaits pour la peau grâce aux molécules actives qu'ils contiennent (Dou et al. 2023).

### **6.2.2. Mécanisme d'action dans le traitement de l'acné**

Les probiotiques utilisés dans les cosmétiques tel que *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, et *Enterococcus faecalis*, aident à **restaurer l'équilibre naturel du microbiote cutané**, principalement en concurrençant les micro-organismes pathogènes pour les nutriments et les sites d'adhésion. Leur action repose également sur leur capacité à se lier à la surface de la peau, à inhiber les agents pathogènes, à produire des substances antimicrobiennes et à renforcer les réponses immunitaires de la peau. Ces probiotiques ont également des effets hydratants et favorisent la régénération de l'épiderme. L'utilisation des probiotiques dans les soins cutanés présente de nombreux bénéfices, notamment la réduction des pathogènes indésirables, la diminution de métabolites toxiques, une augmentation de la production d'anticorps, une restauration de l'équilibre immunitaire, et une régulation de la synthèse de cytokines. Les probiotiques peuvent également produire des substances inhibitrices telles que des **acides organiques et des bactériocines**. C'est le cas de *Streptococcus salivarius*, issu de l'oropharynx, ou encore de *Lactococcus sp.HY449* qui produisent une bactériocine capable d'inhiber la croissance de *C. acnes* (Chilicka et al., 2022). Les prébiotiques, tels que les oligosaccharides et les fibres, nourrissent les bactéries bénéfiques naturellement présentes sur la peau, favorisant leur prolifération et limitant celle des agents pathogènes. Ils contribuent ainsi à renforcer les défenses naturelles de la peau, à atténuer les inflammations et à renforcer la barrière cutanée. Les postbiotiques quant à eux sont des produits métaboliques ou des composants cellulaires des probiotiques, tels que des

acides organiques, des peptides antimicrobiens et des enzymes. En cosmétique, ils sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et protecteurs sur la peau. Par exemple, les acides gras à chaîne courte et les peptides anti-inflammatoires améliorent la fonction de la barrière cutanée, diminuent les rougeurs et soutiennent la réparation de la peau après des dommages (Dou et al., 2023 ; Gao et al., 2023).

Pour les probiotiques retrouvés dans les compléments alimentaires, il existe plusieurs mécanismes d'action mis en évidence. Premièrement, ils luttent contre le stress oxydant cellulaire car il a été démontré que certaines souches de probiotiques telles que *Lactobacillus acidophilus* et *Limosilactobacillus fermentum* possèdent des propriétés antioxydantes lorsqu'elles sont prises par voie orale. Il semblerait en effet que ces probiotiques puissent augmenter les concentrations cellulaires de glutathion, une molécule intervenant dans l'élimination des espèces réactives de l'oxygène, et l'activité de la superoxyde dismutase, une puissante enzyme antioxydante (Dou et al., 2023 ; Gao et al., 2023). Les probiotiques possèdent également une action anti-inflammatoire. Les probiotiques interagissent avec les cellules épithéliales, les cellules dendritiques muqueuses et les macrophages de diverses manières. Selon la souche probiotique, ils peuvent soit induire une signalisation d'activation immunitaire en produisant de l'IL-12, de l'IL-18 et du TNF- $\alpha$ , soit déclencher une signalisation de tolérance en stimulant des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . Enfin, la prise orale de probiotiques issus de *Staphylococcus epidermidis* peut réduire les niveaux d'IL-6 en utilisant les récepteurs aux acides gras à courte chaîne SCFA (en anglais pour short-chain fatty acid). Exprimés uniquement dans l'intestin, ces derniers jouent un rôle important dans la modulation des réponses inflammatoires et immunitaires à plusieurs échelles de l'organisme permettant *in fine* d'atténuer les lésions inflammatoires acnéiques (Dou et al., 2023 ; Gao et al., 2023).

### **6.2.3. Efficacité**

Une étude réalisée par Kang et al., a permis de mettre en évidence l'efficacité antimicrobienne et comédolytique d'une souche bactérienne isolée de selles humaines. La souche en question est identifiée comme *Enterococcus faecalis*, elle produit une **bactériocine appelée ESL5**, qui permet d'inhiber la croissance de *C. acnes*. En effet, la bactériocine partiellement purifiée a été ajoutée à différentes concentrations (100 AU/mL, 200 AU/mL, 400 AU/mL et 800 AU/mL) à des souches de *C. acnes* en culture. Puis le nombre de bactéries a été

déterminé au cours du temps. Ainsi, ESL5 a entraîné une forte diminution de *C. acnes* par rapport au contrôle. Pas moins de 99 % des bactéries ont été tuées par la plus forte concentration (800 Activity Units/ml) en 1h de traitement (Figure 72). Ce résultat indique que le mode d'action de l'ESL5 contre *C. acnes* est **bactériocide** (Kang et al., 2009).

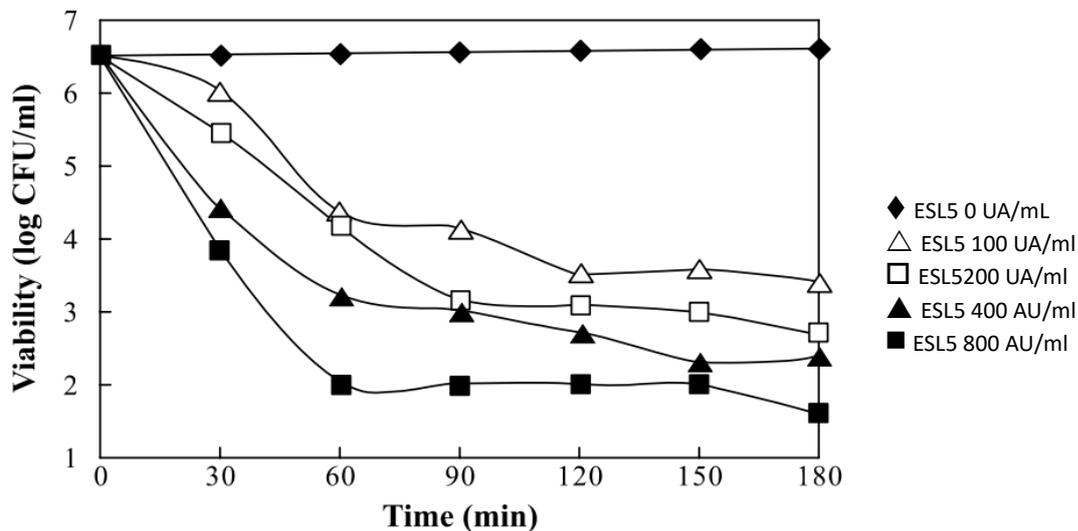


Figure 72 : Mode d'inhibition de la bactériocine ESL5.

Le taux de survie de *C. acnes* a été déterminé par l'ajout de bactériocine à la concentration finale de 0 UA/mL (◆), 100 UA/ml (△), 200 UA/ml (□), 400 AU/ml (▲) ou 800 AU/ml (■) à des bactéries en culture.

(Kang et al., 2009)

Afin de montrer son activité chez les patients atteints d'acné, une **lotion** contenant du surnageant de culture d'*Enterococcus faecalis* a été réalisée. Soixante-dix patients atteints d'acné légère à modérée ont été répartis au hasard dans deux groupes, soit le groupe CBTSL-5 traité par la lotion contenant du surnageant, soit le groupe placebo, utilisant une lotion sans surnageant. Le nombre de lésions chez les patients a été compté avant et périodiquement au cours du traitement. Concernant les lésions non inflammatoires telles que les comédons, le pourcentage de lésions a diminué dans le groupe CBTSL-5, alors que peu de changements ont été observés dans le groupe placebo. Cependant, la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (Figure 73A). Concernant les lésions inflammatoires comme les pustules, le pourcentage de lésions a été fortement réduit dans le groupe CBTSL-5, avec une réduction statistiquement significative par rapport au groupe placebo après 6 semaines de traitement (Figure 73B). Ainsi, les résultats observés dans cette étude indiquent que le CBTSL-5 administré par voie topique peut **contribuer au traitement de l'acné en éliminant *C. acnes* et en réduisant la production de médiateurs inflammatoires** (Kang et al., 2009).

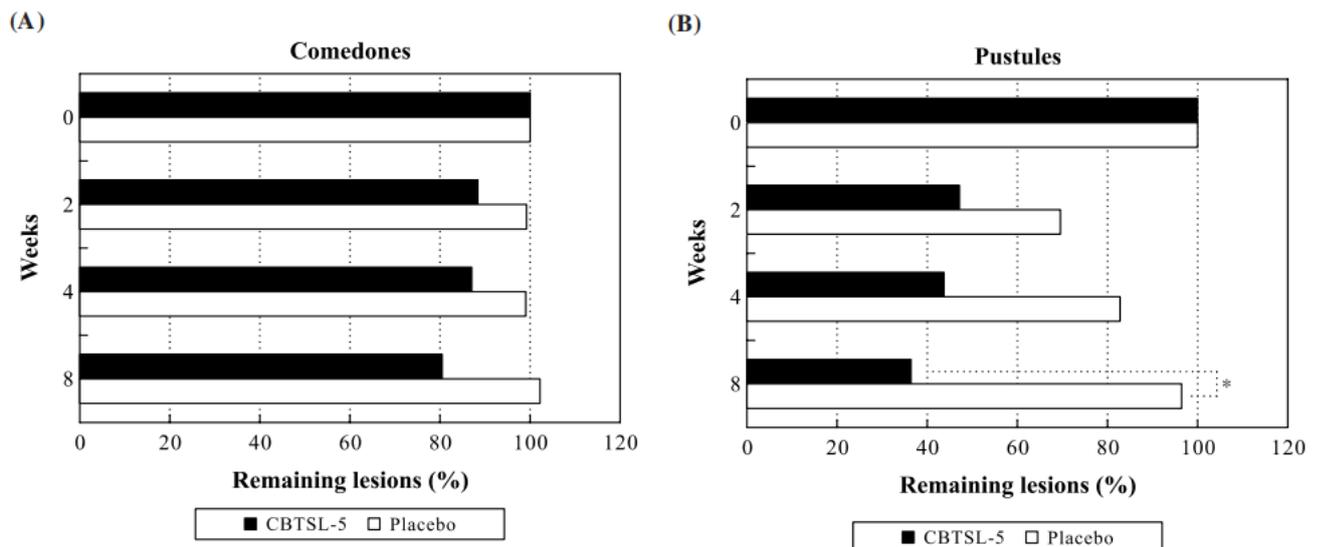


Figure 73 : Effet thérapeutique du CBT SL-5 sur les lésions non inflammatoires, comédons (A) et les lésions inflammatoires, pustules et papules (B) (Kang et al., 2009)

## 7. Thérapeutiques en cours de développement

### 7.1. Vaccin

A l'heure actuelle, de nombreuses recherches sont effectuées afin de trouver un vaccin contre l'acné. Une étude réalisée par Nakatsuji et son équipe en 2008 a montré que l'inflammation cutanée causée par *C. acnes* pouvait être réduite grâce à un vaccin contenant la **bactérie inactivée**, testé chez des souris. Pour cela, les chercheurs ont d'abord injecté *C. acnes* vivant en intradermique dans une oreille de souris (afin d'avoir un modèle d'inflammation) ce qui a provoqué un gonflement et une rougeur en 24 heures. Un autre groupe, ayant reçu une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) servant de témoin, n'a montré aucun gonflement. Ensuite, les souris ont été immunisées par voie intranasale avec **C. acnes inactivé par la chaleur**, trois fois et à trois semaines d'intervalle pour produire suffisamment d'anticorps. Un groupe témoin a reçu du PBS. Pour tester si la vaccination a permis de développer une immunité protectrice, une oreille des souris vaccinées et témoins a été infectée avec *C. acnes* vivant. Chez les souris non vaccinées, l'épaisseur de l'oreille a doublé (215,8 %) le premier jour, puis a diminué avant de gonfler à nouveau au septième jour, et finalement revenir à la normale après 78 jours. Chez les souris vaccinées, l'augmentation de l'épaisseur de l'oreille a été significativement diminuée (Figure 74) (Nakatsuji et al., 2008).

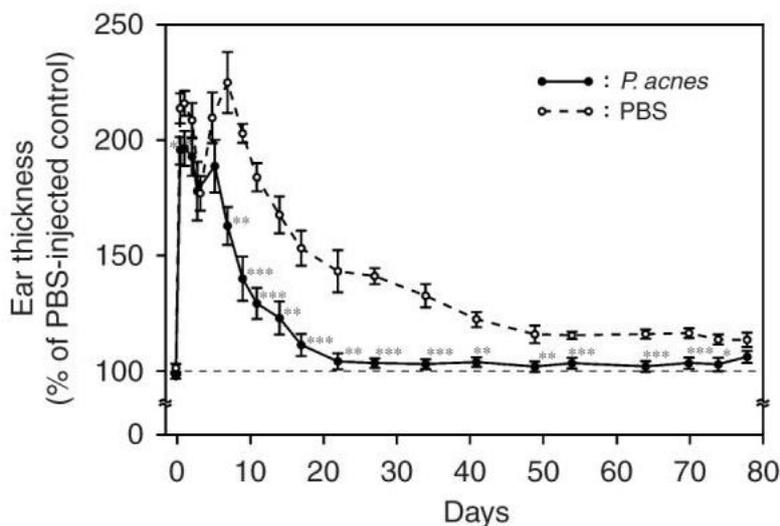


Figure 74 : Epaisseur de l'oreille des souris après immunisation par *P. acnes* inactivé vs par inoculation au PBS (Nakatsuji et al., 2008)

Le vaccin utilisé dans cette étude contenant *C. acnes* inactivé a également été inoculé dans une culture de sébocytes SZ-95 humain. Cette inoculation a permis de démontrer que les anticorps provoqués par le vaccin ont efficacement neutralisé la cytotoxicité de *C. acnes* et atténué la production de cytokine pro-inflammatoire IL-8 (Nakatsuji et al., 2008).

L'équipe de Parvin s'est basée sur une autre étude de Nakatsuji, qui proposait d'utiliser des **protéines de surfaces de *C. acnes* comme candidats au vaccin** (Nakatsuji et al., 2011). Parvin et son équipe ont alors créé une **protéine de fusion appelée Sia-CAMP**, combinant des parties de la sialidase et du facteur Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP). Ils ont chargé cette protéine sur des nanoparticules de chitosane pour pouvoir l'administrer par voie orale à des souris. Deux groupes de souris ont été étudiés : un recevant des nanoparticules avec l'antigène et un autre recevant des nanoparticules sans antigène. Chaque groupe a ensuite reçu trois doses de rappel toutes les deux semaines, puis l'épaisseur et l'inflammation des oreilles ont été observées pendant 40 jours. Deux mois après la dernière dose, les deux groupes de souris ont été exposés à *C. acnes* vivant par injection intradermique dans une oreille afin d'évaluer la protection exercée par la protéine Sia-CAMP. Les résultats ont montré que les souris immunisées n'avaient ni inflammation, ni induration, ni rougeur, tandis que 50 % des souris du groupe témoin ont développé une inflammation. Ainsi, l'administration orale de la protéine de fusion a déclenché une réponse immunitaire efficace, empêchant l'inflammation et la croissance de *C. acnes* (Parvin et al., 2020).

Concernant des essais chez l'homme, le laboratoire Origimm a débuté en 2021 les premiers essais clinique concernant un candidat vaccin à base de **protéines recombinantes**, le **ORI-001**. L'essai de phase 1 randomisé et contrôlé par placebo vise ainsi à « étudier l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité de trois doses différentes du vaccin chez des sujets âgés de plus de 18 ans souffrant d'acné vulgaire faciale modérée ». L'étude a été réalisée sur 38 volontaires et a été terminée fin 2023. A ce jour, les résultats n'ont pas encore été publiés concernant l'efficacité de ce vaccin, de même que la composition de ce dernier qui reste inconnu pour le moment («ClinicalTrials.gov »).

## 7.2. La clascotérone

### 7.2.1. Généralités et mécanisme d'action

La **clascotérone** (ou cortexolone 17 $\alpha$ -propionate) est un nouvel **anti-androgène topique** développé pour le traitement de l'acné. Elle possède une structure stéroïdienne avec un squelette à quatre cycles (Figure 75). Elle **agit spécifiquement au niveau des récepteurs aux androgènes cutanés** limitant les effets systémiques, ainsi, elle peut être utilisée chez la femme comme chez l'homme (Sanchez et Keri, 2022).

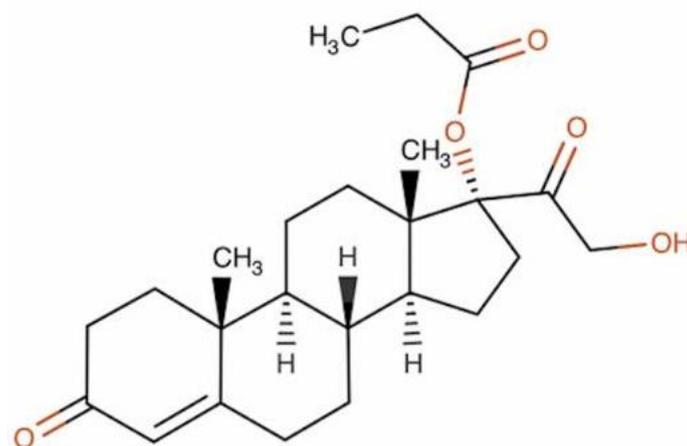


Figure 75 : Structure chimique de la clascotérone  
Sanchez et Keri, 2022

La clascotérone agit comme un **antagoniste des récepteurs aux androgènes**. Elle se lie aux récepteurs aux androgènes et bloque l'action des androgènes endogènes (comme la DHT), permettant ainsi de **diminuer la production excessive de sébum et l'hyperkératinisation**. La clascotérone peut également exercer un effet **anti-inflammatoire** en modulant la libération de cytokines pro-inflammatoires (Hebert et al., 2020 ; Sanchez et Keri, 2022).

### 7.2.2. Efficacité

Deux études réalisées sur 708 et 732 patients (provenant des Etats-Unis et d'Europe de l'Est principalement) ont permis de démontrer **l'efficacité d'une crème contenant 1% de clascotéronne appliquée pendant 12 semaines à raison de deux fois par jour, chez des patients présentant de l'acné légère à modérée**. Les patients inclus dans l'étude devaient avoir entre 30 et 75 lésions inflammatoires et entre 30 et 100 lésions non inflammatoires. Trois critères d'efficacité principaux ont été évalués : la « proportion de patients obtenant un succès thérapeutique à la semaine 12 et les variations absolues par rapport aux valeurs initiales du nombre de lésions non inflammatoires et du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 12. Le succès du traitement ayant été défini comme une réduction d'au moins 2 points du score IGA par rapport à la valeur initiale » (Hebert et al., 2020). Dans chacune des deux études, deux groupes ont été réalisés avec un premier groupe appliquant une crème contenant 1% de clascotéronne et un deuxième groupe appliquant une crème sans actif. Dans les deux études, une réduction significative de **18,4% et 20,3%** des lésions non inflammatoires et inflammatoires a été observée (Figure 76) (caractérisée par une diminution de 2 point du score GEA) (Hebert et al., 2020).



Figure 76 : Amélioration de l'acné avec une crème à base de clascotéronne 1% (Hebert et al., 2020)

### 7.2.3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du traitements sont des réactions cutanées locales caractérisées par des **rougeurs**, des **desquamations**, des **irritations**, des **érythèmes**, et une **dermatite de contact** (Hebert et al., 2020)

## **8. Conclusion**

L'acné est une affection dermatologique complexe qui affecte une grande partie de la population, en particulier les adolescents, mais aussi un nombre croissant d'adultes. Cette maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé est multifactorielle, impliquant des influences hormonales, génétiques, environnementales et microbiennes. La prise en charge de l'acné a évolué avec l'introduction de nouvelles thérapies et une meilleure compréhension des traitements existants. Les rétinoïdes, tels que l'isotrétinoïne, restent des piliers du traitement pour les formes sévères d'acné, malgré leurs effets secondaires potentiels. Les traitements topiques, incluant les rétinoïdes comme l'adapalène et la trétinoïne, sont efficaces pour les formes plus légères et modérées. Les agents anti-inflammatoires et antibactériens, tels que le peroxyde de benzoyle et dans une moindre mesure les antibiotiques topiques comme la clindamycine et l'érythromycine, jouent également un rôle crucial. Les cicatrices d'acné, qui peuvent être atrophiques ou hypertrophiques, nécessitent des approches spécifiques avec des techniques utilisant des peeling chimique, des lasers, des injections ou encore de la chirurgie. L'utilisation d'actifs cosmétiques permet également de réduire les lésions acnéiques et une combinaison judicieuse de ces actifs, adaptée à la sévérité de l'acné et aux caractéristiques individuelles des patients, peut maximiser les bénéfices thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires. La prise en charge de l'acné doit être individualisée et intégrée, utilisant les avancées scientifiques et les nouvelles technologies pour améliorer les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patients. Les efforts continus en recherche et développement sont essentiels pour fournir des solutions plus efficaces et sûres dans le traitement de cette maladie dermatologique complexe.

Le doyen de l'UFR Pharmacie  
Christiane FORESTIER

Le Président du Jury  
Mélina BEGOU

## 9. Annexes : carnet à destination des patients

# L'ACNE

**MIEUX COMPRENDRE LES TRAITEMENTS ET LES COSMÉTIQUES DE L'ACNÉ POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE**

Créé par Marily LACOSTE - Pharmacien spécialisé en dermo-cosmétiques

# L'ACNÉ DE GRADE 1

L'acné très légère (grade 1) se caractérise principalement par la présence de comédons avec peu ou pas de lésions inflammatoires (papules, pustules). Le traitement de cette forme d'acné vise à prévenir l'obstruction des follicules pileux, à réduire la production de sébum et à limiter la prolifération bactérienne.

**Traitement local : Peroxyde de benzoyle OU Rétinoïdes** → Evaluation à 3 mois

- Diminution de la sévérité → **Traitement d'entretien local :** Adapalène + peroxyde de benzoyle
- Aucune amélioration → **Traitement de grade supérieur : traitement de grade 2**

### Le peroxyde de benzoyle

**CURASPORTAQUA®, CUTACNYL®...**  
Dosage de 2,5% à 10%

Le peroxyde de benzoyle possède des propriétés **bactéricides** sur *C. acnes*, c'est-à-dire qu'il permet d'éliminer la bactérie mise en cause. Il possède également des propriétés **anti-inflammatoires**, évite la formation de nouveaux comédons et **régule la production de sébum**.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont une **sécheresse** et une **irritation** de la peau. De plus, le peroxyde de benzoyle est une molécule qui **augmente la sensibilité au soleil**.

Le peroxyde de benzoyle est un produit oxydant qui peut entraîner une **décoloration** des cheveux et des tissus. L'utilisation n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement mais il faut veiller à ne pas appliquer le produit aux endroits où le nourrisson pourrait avoir des contacts.

### Les rétinoïdes

**EFFEDERM®, ROACCUTANE GEL®, DIFFERINE®, AKLIEF®...**  
Dosage de 0,025% à 0,1%

Les rétinoïdes topiques sont des dérivés de la **vitamine A**. Ils **accélèrent le renouvellement des cellules** de la peau, réduisant ainsi l'obstruction des pores et **atténuent l'inflammation** associée à l'acné.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont une **sécheresse** et une **irritation** de la peau, ainsi que des sensations de **brûlure**. Ils augmentent également la **sensibilité au soleil**.

Les rétinoïdes locaux sont contre-indiqués en cas de **grossesse** et **d'allaitement**. En effet ce sont des molécules dites "teratogènes", c'est à dire qu'elles peuvent provoquer des malformations ou des anomalies dans le développement d'un embryon ou d'un fœtus.

### Les conseils

- Appliquer le produit le soir
- Appliquer une protection solaire adaptée la journée
- Utiliser une crème hydratante matin et soir
- Commencer par appliquer des doses faibles et augmenter en fonction de la tolérance
- Ne pas utiliser de produits contenant de l'alcool au risque d'aggraver l'irritation

# QU'EST CE QUE L'ACNÉ?

L'acné est une affection de la peau caractérisée par l'apparition de boutons, principalement sur le visage, le dos et la poitrine. Ces boutons surviennent lorsque les follicules pileux sont obstrués par du sébum et des cellules mortes, favorisant la colonisation par une bactérie appelée *Cutibacterium acnes* et engendrant une inflammation locale.

## Rappel sur la peau

La peau est l'organe externe du corps, formant une barrière protectrice. Elle se compose de trois couches principales :

- Épiderme** : La couche externe, constituée de cellules kératinisées (synthétisant la kératine), qui protègent contre les agressions et aident à réguler l'hydratation.
- Derme** : La couche intermédiaire, riche en collagène et en élastine, contenant les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares, ainsi que les récepteurs sensoriels.
- Hypoderme** : La couche profonde, constituée de tissu adipeux, qui offre une isolation thermique et un amortissement des chocs.

Dans le cas de l'acné, c'est au niveau de l'unité pilo-sébacée que tout se passe. L'unité pilo-sébacée est une structure intégrée dans la peau, composée de trois éléments principaux :

- Follicule pileux** : Le sac dans lequel le poil se développe et pousse vers la surface de la peau.
- Glande sébacée** : Une glande associée au follicule pileux, qui sécrète du sébum pour lubrifier et protéger la peau et le poil.
- Poil** : La fibre kératinisée qui émerge du follicule pileux.

## Les boutons d'acné

**Point blanc** : follicule pileux obstrué qui reste fermé sous la surface de la peau, à la surface de la peau comme une petite bosse blanche ou jaunâtre sur la peau provoquée par l'accumulation de sébum.

**Point noir** : follicule pileux obstrué qui reste partiellement ouvert à la surface de la peau. L'exposition à l'air oxyde le sébum accumulé, ce qui lui donne une couleur sombre ou noire.

**Papule** : inflammation légère à modérée de la peau. Lésions surélevées, rose à rouge, de moins de 5mm de diamètre. Elles sont fermes et souvent sensibles au toucher. Elles peuvent apparaître isolément ou en groupes.

**Pustule** : papule remplie de pus en son centre. Elle est caractérisée par un bouton blanc ou jaunâtre central entouré par de la peau rouge et irritée. Elle est souvent associée à une inflammation plus sévère et peut être douloureuse.

**Nodule et kyste** : lésions inflammatoires plus profondes les plus graves de l'acné. Ils se forment lorsque l'inflammation s'étend profondément dans la peau et affecte les tissus environnants, provoquant la formation de masses de 5 à 10 mm, douloureuses et enflées.

## Les facteurs

**Protecteur** : Oméga-3, Soleil (mais constitue aussi un facteur de risque)

**Risque** : Hormones sexuelles, Génétique, Cosmétiques comédogènes, Stress, Tabac, Aliments à indice glycémique haut, produits laitiers, acide gras insaturés

## Les grades de sévérité

Grade	Description	Signes
0	Pas de lésion	Pigmentation résiduelle et érythème présents
1	Peu de lésions	Rares comédons dispersés et rares papules
2	Légère	Moins de la moitié du visage atteint. Quelques comédons et papulo-pustules
3	Moyenne	Plus de la moitié du visage atteint. Nombreuses papulo-pustules et comédons. 1 nodule peut être présent
4	Grave	Tout le visage est atteint, nombreuses papulo-pustules et comédons, rares nodules
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

# L'ACNÉ DE GRADE 2

L'acné légère (grade 2) se caractérise principalement par la présence de comédons (points noirs et points blancs), de quelques papules et pustules, mais sans nodules ni kystes. Le traitement de cette forme d'acné vise à prévenir l'obstruction des follicules pileux, à réduire la production de sébum et à limiter la prolifération bactérienne.

**Traitement local : Peroxyde de benzoyle + Rétinoïdes** → Evaluation à 3 mois

- Diminution de la sévérité → **Traitement d'entretien local :** Adapalène + peroxyde de benzoyle
- Aucune amélioration → **Traitement de grade supérieur : traitement de grade 3**

## Association peroxyde de benzoyle + rétinoïdes

**EPIDUO®**  
Dosage de 0,1% ou 0,3% adapalène et 2,5% peroxyde de benzoyle

L'association des deux molécules tire parti de leurs propriétés complémentaires : les rétinoïdes permettent de **normaliser la kératinisation** et prévenir la formation de nouveaux comédons tandis que le peroxyde de benzoyle permet de **réduire la population bactérienne**, de **diminuer l'inflammation** et de **désobstruer les follicules pilo-sébacés**.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont une **sécheresse** et une **irritation** de la peau ainsi qu'une forte **augmentation de la sensibilité au soleil**.

Cette association est contre-indiquée en cas de **grossesse** et **d'allaitement** en raison de la présence de rétinoïdes. La présence du peroxyde de benzoyle peut induire des **décolorations** des tissus ou des cheveux.

### Les conseils

- Appliquer le produit le soir
- Appliquer une protection solaire adaptée la journée
- Utiliser une crème hydratante matin et soir
- Commencer par appliquer des doses faibles et augmenter en fonction de la tolérance
- Ne pas utiliser de produits contenant de l'alcool au risque d'aggraver l'irritation

# L'ACNÉ DE GRADE 3



L'acné modérée (grade 3) se caractérise par de nombreuses papules et pustules, ainsi que parfois l'apparition d'un nodule. Cette forme d'acné nécessite une approche thérapeutique plus « agressive » pour prévenir les cicatrices et gérer l'inflammation.



## Les antibiotiques de la famille des tétracyclines

DOXYCYCLINE®, GRANUDOXY®, LYMECYCLINE®, TETRALSAL®  
 Dosage de 50mg à 500mg

Les antibiotiques utilisés dans l'acné possèdent des effets bactériostatiques sur *C. acnes*, c'est-à-dire qu'ils empêchent la croissance et la prolifération de la bactérie. Ils possèdent également des effets anti-inflammatoires.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont les **troubles digestifs** avec des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les molécules de cette famille peuvent également **augmenter la sensibilité au soleil**. Les tétracyclines peuvent induire dans certains cas des **tâches jaunes sur l'émail (dyschromie)** ou des **troubles du développement de l'émail (hypoplasie)**, ainsi que des **ulcérations de l'œsophage**.

L'utilisation de ces antibiotiques est contre-indiquée en cas de **grossesse et d'allaitement**, ainsi qu'en cas d'**insuffisance rénale sévère**. Les tétracyclines **ne doivent pas être associées avec du fer, du zinc, du magnésium ou des produits laitiers** entraînant une réduction de l'absorption de ces antibiotiques. Elles ne doivent pas être associées à des anticoagulants oraux car ils augmentent leurs effets et ne doivent pas être associées également à certains anticonvulsifs car l'efficacité des antibiotiques peut être diminuée.

## Les conseils

# L'ACNÉ DE GRADE 5



L'acné très sévère (grade 5) se caractérise par la présence de nombreux nodules et kystes profonds, souvent douloureux, et elle est très susceptible de laisser des cicatrices importantes. Cette forme d'acné nécessite une intervention agressive pour obtenir une amélioration significative et prévenir les complications à long terme.



## L'isotrétinoïde

CURACNÉ®, CONTRACNÉ®, ACNÉTRAIT®, PROCUTA®...  
 Dosage de 5mg à 40 mg

L'isotrétinoïde est un médicament oral **puissant** dérivé de la **vitamine A**. Elle **diminue considérablement la quantité de sébum** produite par les glandes sébacées, ce qui aide à prévenir l'obstruction des pores. Elle **réduit l'inflammation** associée à l'acné et **diminue la prolifération bactérienne**. Elle **régule le desquamation** des cellules de la peau, empêchant l'accumulation dans les follicules, et limite la formation de comédons.

Les effets indésirables sont nombreux avec des **troubles cutanés** (sécheresse de la peau et des lèvres), des **troubles oculaires** (sécheresse des yeux, conjonctivites, irritation ophtalmique, vision floue et diminution de la vision nocturne), des **troubles de la sphère ORL** (sécheresse nasale pouvant provoquer des saignements de nez), des **douleurs** (musculaires et articulaires), des **troubles hématologiques** (anémie, neutropénie et thrombopénie), des **troubles métaboliques** (hypertriglycéridémie et augmentation des transaminases) et également des **troubles psychologiques**.

L'utilisation de cette molécule est formellement contre-indiquée en cas de **grossesse et d'allaitement**. Ainsi, les femmes en âge de procréer, doivent suivre un **programme strict de prévention de la grossesse** (contraception obligatoire avant, pendant, et après le traitement) et effectuer des tests de grossesse réguliers. Un  **carnet-patient** de suivi est également mis en place afin de documenter et suivre le traitement (informations importantes sur le traitement, les rendez-vous médicaux, les résultats des tests etc...). Des **analyses de sang régulières** sont nécessaires pour surveiller les taux de lipides, la fonction hépatique et d'autres paramètres.

## Les conseils

# L'ACNÉ DE GRADE 4



L'acné sévère (grade 4) se caractérise par de nombreuses papules et pustules, ainsi que parfois l'apparition d'un nodule. Cette forme d'acné nécessite une approche thérapeutique plus « agressive » pour prévenir les cicatrices et gérer l'inflammation.



## NOTA BENE : Les traitements hors stratégie

### Le gluconate de zinc

EFFIZINC®, RUBOZINC®...  
 Le gluconate de zinc est un oligo-élément possédant des propriétés **anti-inflammatoires, antibactériennes et régulatrices du sébum**.

Le zinc peut provoquer des **troubles digestifs** et peut interagir avec d'autres médicaments comme les antibiotiques de la famille des tétracyclines. Par ailleurs, le fer et le calcium réduisent l'absorption du zinc.

### Les antibiotiques locaux

CLINDAMYCINE®, ERYFLUID®...  
 Les antibiotiques topiques possèdent une action **bactériostatique** ainsi que des effets **anti-inflammatoires**.

Leur usage peut entraîner une **sécheresse** et une **irritation cutanée**. L'usage de ces antibiotiques par voie locale n'est plus recommandé dans les stratégies afin de limiter l'apparition d'**antibiorésistance**. Ils peuvent cependant être prescrits si leur utilisation peut éviter une antibiothérapie par voie orale.

### L'acide azélaïque

SKINOREN®, FINACEA®...  
 L'acide azélaïque possède un effet **antibactérien et anti-inflammatoire**. Il régule la production de sébum et empêche la formation de nouveaux comédons.

Il peut entraîner une **sécheresse** et une **irritation cutanée**.

### La pilule contraceptive

La pilule contraceptive utilisée dans le traitement de l'acné est une pilule combinée contenant deux types d'hormones : des **œstrogènes** et de la **progestérone**. Ces hormones possèdent des effets **anti-inflammatoires, régulateurs du sébum et des taux d'hormones androgènes** impliqués dans le développement de l'acné.

La pilule peut être associée aux différents traitements (utilisation est à adapter en fonction de la sévérité de l'acné et du besoin de la patiente), cependant les pilules contraceptives ne possèdent pas d'AMM pour le traitement de l'acné et possèdent de nombreux effets indésirables. Elles ne doivent donc pas être prescrites chez les femmes qui ne souhaitent pas recourir à ce type de contraception.

# LES ACTIFS COSMÉTIQUES



Il existe une multitude d'actifs cosmétiques, et il parfois compliqué de savoir lesquels utiliser et comment les utiliser. Ce guide permet d'identifier les actifs les plus utilisés dans l'acné, de comprendre leur fonctionnement et de savoir comment les utiliser.

## Acides hydroxylés

Les acides hydroxylés sont des composés chimiques utilisés pour leurs **propriétés exfoliantes**. Ils aident à **améliorer la texture de la peau, à réduire les comédons et à désobstruer les pores**. Les trois principaux types d'acides hydroxylés sont les acides alpha-hydroxylés (AHA), les acides bêta-hydroxylés (BHA) et les acides poly-hydroxylés (PHA).

### Les AHA :

- **Acide glycolique, acide lactique, acide citrique et acide mandélique**
- Ils permettent **d'exfolier la peau en douceur**, d'améliorer la texture et l'éclat de la peau, et certains, dont l'acide lactique, possèdent des **propriétés hydratantes**.
- Généralement retrouvés dans des lotions, des sérums et également des crèmes ou des masques.
- Concentration d'utilisation entre 5 et 10% voir 20%.
- Il est à noter que l'effet peut mettre du temps à apparaître, surtout lorsque la quantité d'AHA utilisée est faible.
- Ils peuvent provoquer des **irritations** et **augmentent la sensibilité au soleil**.

### Les BHA :

- **Acide salicylique**
- Il permet **d'exfolier la peau en pénétrant profondément dans les pores pour dissoudre le sébum et les cellules mortes**, ce qui aide à prévenir les obstructions et les points noirs. Il possède également un effet **régulateur du sébum** et un effet **antibactérien** idéal pour l'acné.
- Généralement retrouvés dans des lotions, des sérums, des nettoyants.
- Concentration d'utilisation entre 1 et 4%.
- Ils peuvent provoquer des **irritations** et **augmente la sensibilité au soleil**.

### Les PHA :

- **Gluconolactone**
- Il permet **d'exfolier la peau en douceur** et favorise le **renouvellement cellulaire**. Il possède également un effet hydratant.
- **Moins utilisé que les AHA et BHA** car moins abrasif et exfoliant, mais moins irritant donc parfait pour les peaux sensibles.
- Généralement retrouvés dans des lotions, des sérums, des nettoyants.
- Concentration d'utilisation entre 1 et 4%.
- Il peut provoquer des **irritations** et **augmente la sensibilité au soleil**.

## Les conseils

## Rétinol

- Le rétinol est un dérivé de la **vitamine A**. Il **accélère le renouvellement des cellules de la peau**, favorisant une peau plus lisse et éclatante. Il stimule la production de nouvelles cellules et élimine les cellules mortes. En **régulant la production de sébum et en aidant à déboucher les pores**, il contribue à la réduction de l'acné.
- En début d'utilisation, il est courant de ressentir des **irritations, des rougeurs** ou une **desquamation** dû à l'accélération du renouvellement cellulaire. Il peut **dessécher la peau et augmenter la sensibilité au soleil**. Il ne convient pas aux peaux jeunes (avant 20-25 ans), réactives et sensibles.
- Concentration d'utilisation entre 0,01 et 1%.
- Généralement retrouvés dans des sérums et des crèmes.

## Les conseils

## Niacinamide

- La niacinamide est une **forme de vitamine B3**, et est utilisée pour ses propriétés **anti-inflammatoires, régulatrices du sébum et réparatrices de la barrière cutanée**.
- La niacinamide est généralement **bien tolérée** par la plupart des types de peau, y compris les peaux sensibles. Toutefois, une **légère irritation** et des **rougeurs** peuvent survenir au début de son utilisation.
- Concentration d'utilisation entre 2% et 20%.
- Généralement retrouvés dans des sérums, des crèmes, des nettoyants et des lotions.

## Les conseils

# LES ACTIFS COSMÉTIQUES



## Acide azélaïque

- L'acide azélaïque possède des **propriétés antibactériennes**, il débouche les pores et favorise un **renouvellement cellulaire** plus rapide, réduisant ainsi l'obstruction des pores. Cet actif est particulièrement apprécié pour ses propriétés **anti-inflammatoires**, et son **effet kératolytique léger**, ce qui signifie qu'il exfolie doucement la peau en éliminant les cellules mortes à la surface.
- Il peut parfois causer de **légères rougeurs** ou une sensation de **picotement**, en particulier si la peau est très sensible.
- Concentration d'utilisation entre 3% et 20%.
- Généralement retrouvé dans des sérums, des lotions, des crèmes, des nettoyants et des masques.

### Les conseils



Peut être appliqué le matin et/ou le soir



Commencer par appliquer des doses faibles et augmenter en fonction de la tolérance

## Zinc

- Le zinc possède des propriétés **anti-inflammatoires, antibactériennes et régulatrices de sébum**. Le zinc a un effet matifiant, idéal pour les peaux grasses en réduisant l'éclat et l'apparence luisante de la peau.
- Le zinc, en général, est **bien toléré** par la plupart des types de peau, y compris les peaux sensibles. Cependant, des concentrations élevées peuvent provoquer un **assèchement de la peau**, en particulier si la peau est déjà sèche ou déshydratée.
- Concentration d'utilisation entre 0,1 et 1%.
- Généralement retrouvé dans des sérums, des nettoyants et des crèmes.

### Les conseils



Peut être appliqué le matin et/ou le soir



Utiliser une crème hydratante matin et soir (si l'actif est présent dans un autre produit)

## Bakuchiol

- Le bakuchiol est un ingrédient d'origine végétale, souvent présenté comme une **alternative naturelle au rétinol**.
- Le bakuchiol possède des **propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes**, il aide également à **réguler la production de sébum et stimule le renouvellement cellulaire**, aidant à éliminer les cellules mortes de la peau qui peuvent obstruer les pores.
- Le bakuchiol est souvent **mieux toléré que le rétinol**, surtout pour les peaux sensibles, il est moins susceptible de provoquer de la sécheresse, des rougeurs ou une desquamation. Contrairement au rétinol, **le bakuchiol ne rend pas la peau plus sensible au soleil**, ce qui facilite son utilisation quotidienne.
- Concentration d'utilisation entre 0,5 et 1%.
- Généralement retrouvé dans des sérums, des lotions et des crèmes.

### Les conseils



Peut être appliqué le matin et/ou le soir

## Tableau des compatibilités

	Zinc	Rétinol	Niacinamide	Acide azélaïque	Zinc	Bakuchiol
Acide azélaïque	●	●	●	●	●	●
Bakuchiol	●	●	●	●	●	●
Niacinamide	●	●	●	●	●	●
Acide azélaïque	●	●	●	●	●	●
Zinc	●	●	●	●	●	●
Bakuchiol	●	●	●	●	●	●
Protocole de rétinoïde	●	●	●	●	●	●

- Incompatible : risque de forte irritation et de dégradation de la barrière cutanée
- Peut induire une irritation plus forte, mais si les deux actifs sont introduit petit à petit il est possible de les utiliser ensemble
- Compatible, double action bénéfique et synergique

# LES CONSEILS COSMÉTIQUES



## Les gestes à adopter au quotidien



Éviter de toucher ou de manipuler les boutons. Cela peut aggraver l'inflammation et propager les bactéries, entraînant des cicatrices et des infections



Utiliser des soins cosmétiques adaptés, non comédogènes



Utiliser du maquillage si nécessaire pour camoufler les boutons. Utiliser des produits non comédogènes et laver régulièrement les pinceaux et autres outils utilisés pour le maquillage



Protéger sa peau du soleil en évitant l'exposition solaire ou en utilisant une crème solaire adaptée, non comédogène

### Liste non exhaustive des principaux ingrédients comédogènes

- |  |   |
|--|---|
| <b>Huiles végétales</b><br>Huile de cacao<br>Huile de palme<br>Huile d'avocat                        | <b>Cires et esters</b><br>Cire de carnauba<br>Lauryl lactate  |
| <b>Acides gras</b><br>Acide laurique<br>Glyceryl stearate  | <b>Les silicones</b> bien que souvent présentés comme comédogènes ne le sont en réalité que très peu voir pas du tout |
| <b>Huile minérale</b><br>Isopropyl myristate<br>Isopropyl palmitate<br>Lanoline<br>Paraffine liquide |   |
| <b>Alcool gras</b><br>Isocetyl stearate<br>Isostearyl isostearate                                    |   |

## La routine cosmétique

### Les 4 piliers d'une routine pour peau acnéique



#### NETTOYER

- Nettoyage du visage **deux fois par jour, matin et soir**
- Utilisez un **nettoyant doux**, sans savon et non comédogène
- Pour le soir, un **double nettoyage** est préconisé avec utilisation d'un nettoyant huileux (qui dissout le plus en profondeur les pores) et d'un nettoyant aqueux
- **Élimine l'excès de sébum, les impuretés et les cellules mortes qui obstruent les pores.**
- Élimine également le maquillage, les soins appliqués et la crème solaire



#### TRAITER

- Appliquer des **actifs anti-acné** comme traitements localisés ou sur tout le visage.
- **Réduit les imperfections existantes, prévient de nouveaux boutons et désobstrue les pores.**



#### HYDRATER

- Hydrater la peau **deux fois par jour, matin et soir**
- Utilisez une **crème hydratante légère et non comédogène**
- Pour les personnes sous traitement très asséchant (isotrétinoïde), il est possible d'appliquer une **crème plus riche pour une meilleure hydratation**
- Permet de maintenir l'hydratation de la peau sans obstruer les pores et de prévenir la déshydratation.



#### PROTÉGER

- Appliquer une **crème solaire non comédogène à large spectre (UVA/UVB)** tous les matins
- Utiliser un **SPF 50+** dans l'idéal ou 30 au minimum.

### Exemple d'une routine pour le matin

1. Nettoyant doux : Zinc ou Niacinamide
2. Lotion (flacozatril) : Niacinamide
3. Sérum : Acide azélaïque ou Niacinamide
4. Crème hydratante
5. Crème solaire SPF 50+

### Exemple d'une routine pour le soir

1. Double nettoyage : un nettoyant huileux et un nettoyant aqueux (AHA/BHA ou Zinc)
2. Sérum : Bakuchiol ou Niacinamide ou Rétinol
3. Traitement localisé (selon la sévérité de l'acné) : Rétinoïde estro peroxyde de benzoyl
4. Crème hydratante

## 10. Bibliographie

- Abdallah F, Mijouin L, et Pichon C. « Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism ». *Mediators of Inflammation* 2017; 17.
- Abdayem R, et Haftek M. « Barrière épidermique ». *Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. 2018;10(1):1-7.
- Abels C, Kaszuba A, Michalak I, Werdier D, Knie U, et Kaszuba A. « A 10% Glycolic Acid Containing Oil-in-Water Emulsion Improves Mild Acne: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2011;10(3):202-209.
- « Acné: quand et comment la traiter? » s. d. Haute Autorité de Santé. [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).
- Adel S, Abd-El-Raheem TA, Ezzat G et Ismail NM. « Role of Insulin-like Growth Factor 1 in Pathogenesis of Acne Vulgaris: Relation to Acne Severity and Body Mass Index ». *International Journal of Research in Dermatology*. 2020;6(2):147-150.
- Adib Y, Bensussan A et Michel L. « Cutaneous Wound Healing: A Review about Innate Immune Response and Current Therapeutic Applications ». *Mediators of Inflammation*. 2022;(1):5344085.
- Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, and Niwa Y. « Suppressive Effects of Linoleic Acid on Neutrophil Oxygen Metabolism and Phagocytosis ». *Journal of Investigative Dermatology*. 1990;95(3): 271-274.
- Araujo Lima CF, Nunes R, Carpes R, Aiub C, et Felzenszwalb I. « Pharmacokinetic and Toxicological Evaluation of a Zinc Gluconate-Based Chemical Sterilant Using In Vitro and In Silico Approaches ». *BioMed Research International*. 2017;1:1-8.
- Arif T. « Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;(1):455-461.
- Arora MK, Yadav A, et Saini V. « Role of hormones in acne vulgaris ». *Clinical Biochemistry*. 2011;44(13):1035-1040.
- Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, Martinez de la Torre Y, Vaporidi K, et al. « Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109 (24): 9517-22.
- Babilas P, Knie U, et Abels C. « Cosmetic and Dermatologic Use of Alpha Hydroxy Acids ». *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2012;10(7):488-491.
- Bagatin E, Proença de Freitas TH, Rivitti Machado MC, Medeiros Ribeiro B, Nunes S, et Dias da Rocha MA. « Adult female acne: a guide to clinical practice ». *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019;94(1):62-75.
- Bains P, Kaur M, Kaur J, et Sharma S. « Nicotinamide: Mechanism of Action and Indications in Dermatology ». *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2018;84(3):234.
- Bakry OA, El Faragy SM, El Kady NNED and Dawy HFA. « Immunohistochemical Expression of Cyclo-oxygenase 2 and Liver X Receptor- $\alpha$  in Acne Vulgaris ». *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2017;11(9):1-7.
- Ballanger F, et Dreno B. « Acné ». *Traité de Médecine AKOS*. 2009;1:1-9.
- Barankin B and DeKoven J. « Psychosocial Effect of Common Skin Diseases ». *Can Fam Physician*. 2002;48(1):712-716.
- Behrangi E, Rasi A, Navid P, Dalvand B, and Azizian Z. « Serum Level of Insulin-Like Growth Factor 1 in Patients with Acne Vulgaris Versus Healthy Subjects ». *Journal of Skin and Stem Cell*. 2018;5(3):1-3.
- Berbis, P. « Rétinoïdes ». *EMC - Dermatologie*. 2009;98
- Berbis P. « Rétinoïdes : mécanismes d'action ». *EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137(3):97-103.
- Bernard BA, et Saint-Léger D. « Sécrétion sébacée ». *EMC - Cosmétologie et dermatologie esthétique*. 2000:1-6.
- Bernard B-A. « La vie révélée du follicule de cheveu humain ». *médecine/sciences*. 2006;22 (2): 138-43.

- Bhosale PB, Kim HH, Abusaliya A, Vetrivel P, Ha SE, Park MY, Lee HJ, et Kim GS. « Structural and Functional Properties of Activator Protein-1 in Cancer and Inflammation ». *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022 (5):9797929.
- Billié S, Reversé K, Chambon S, Cachot T, Pierre R, Gerfaud T, Longoni D, et al. « Completion of the impurity profile of lymecycline: Formal identification of impurities E and F ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2022;220(1):114993.
- Böhm M, Li Z, Ottaviani M, Picardo M, Zouboulis CC, Ständer S, and Luger TA. «  $\beta$ -Endorphin Modulates Lipogenesis in Human Sebocytes ». *Experimental Dermatology*. 2004;13(9):591-591.
- Böhm M, Schiller M, Ständer S, Li Z, Brzoska T, Metze D, Luger TA, and al. « Evidence for Expression of Melanocortin-1 Receptor in Human Sebocytes In Vitro and In Situ ». *Journal of Investigative Dermatology*. 2002;118(3):533-539.
- Bonnetblanc J.-M. « Doxycycline ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2002;129(1):874-882.
- Bouvier V, et Crest M. « Les complexes de Merkel - De l'histologie ancienne aux mécanismes moléculaires du toucher ». *médecine/sciences*. 2014;30(10):828-830.
- Brzuszkiewicz E, Weiner J, Wollherr A, Thürmer A, Hüpeden J, Lomholt HB, Kilian M, and al. « Comparative Genomics and Transcriptomics of *Propionibacterium acnes* ». *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21581.
- Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Tehrani FR, et Dumesic D. « Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee ». *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(3):003.
- Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013 ;69(1):143-55.
- Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyguła R, Asanova B, et Nowicka B. « Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris—A Narrative Review ». *Life*. 2022;12(3):422.
- Chilicka K, Rusztowicz M, Szyguła R, et Nowicka D. « Methods for the Improvement of Acne Scars Used in Dermatology and Cosmetology: A Review ». *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(10):2744.
- Chivot M, Pawin H, Beylot C, Chosidow O, Dreno B, Faure M, Poli F, et Revuz J. « Cicatrices d'acné : épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement ». *EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2006;133(1):813-824.
- Choi JJ, Park MY, Lee HJ, Yoon D-Y, Lim Y, Hyun JW, Zouboulis CC, et Jin M. « TNF- $\alpha$  Increases Lipogenesis via JNK and PI3K/Akt Pathways in SZ95 Human Sebocytes ». *Journal of Dermatological Science*. 2012;65(3):179-188.
- Clément, K. et Dugail I. « Développement du tissu adipeux ». *EMC. Endocrinologie-Nutrition*. 2015;12(2):1-4.
- Coenye T, Peeters E et Nelis HJ. « La formation de biofilm par *Propionibacterium acids* est associée à une résistance accrue aux agents antimicrobiens et à une production accrue de facteurs de virulence putatifs ». *Research in Microbiology*. 2007;158(4):386-392.
- Collignon-Marquigny, M, V Monnot-Brunie, et C Prudhomme. 2023. *Médicaments - L'essentiel pour prescrire*. Maloine. Vol. 1. 1.
- Cossette C, Patel P, Anumolu JR, Sivendran S, Lee GJ, Gravel S, Graham FD, and al. « Human Neutrophils Convert the Sebum-derived Polyunsaturated Fatty Acid Sebaleic Acid to a Potent Granulocyte Chemoattractant ». *The Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(17):11234-11243.
- Cribier, B. « Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires ». *EMC - Dermatologie*. 2021;23(1):1-14.
- Čulić O, Eraković V, et Parnham MJ. « Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics ». *European Journal of Pharmacology*. 2001;429(1):209-229.
- Gonzaga da Cunha M., Gonzaga da Cunha A-L., and Machado C-A. « Hypodermis and subcutaneous adipose tissue - two different structures ». *Surgical and cosmetic dermatology*. 2014;6(4):355-359.
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM and Stables GI. « Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies ». *British Journal of Dermatology* 2000;142(6):1084-1091.

- Dagnelie M-A, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, and Dréno B. « Inflammatory Skin Is Associated with Changes in the Skin Microbiota Composition on the Back of Severe Acne Patients ». *Experimental Dermatology*. 2019;28(8):961-967.
- Debarre, J.-M. « Cosmétiques : définitions et réglementations ». *EMC - Cosmétique et Dermatologie Esthétique*. 2024;1-12.
- Degitz K, Placzek M, Borelli C, and Plewig G. « Pathophysiology of Acne ». *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5(4):316-323.
- Delevoeye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes - L'échiquier de la pigmentation. *Med Sci (Paris)*. 2011;27(2):153-162.
- ClinicalTrials.gov. « Détails de l'étude: Innocuité, tolérance et immunogénicité de l'ORI-A-ce001 pour le traitement de l'acné vulgaire ». 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05131373>. Consulté le [07/07/2024].
- Dobrosi N, Tóth BI, Nagy G, Dózsa A, Géczy T, Nagy L, Zouboulis CC, Paus R, Kovács L, et Bíró T. « Endocannabinoids Enhance Lipid Synthesis and Apoptosis of Human Sebocytes via Cannabinoid Receptor-2-Mediated Signaling ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22(10):3685-3695.
- Donlan RM. « Biofilm Formation: A Clinically Relevant Microbiological Process ». *Clinical Infectious Diseases* 2001;33(8):1387-1392.
- Dou J, Feng N, Guo F, Chen Z, Liang J, Wang T, Guo X, et Xu Z. « Applications of Probiotic Constituents in Cosmetics ». *Molecules*. 2023;28(19):6765.
- Doutre M-S. « Le système immunitaire cutané ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009;136(6):257-262.
- Dréno, B. « Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes ». *EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009;136(S6):S247-S251.
- Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, Auffret N, Moysse D, Ballanger F, et Revuz J. « Development and Evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) Suitable for France and Europe ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(1):43-48.
- Dréno B, Dagnelie M-A, Khammari A, and Corvec S. « The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne ». *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020;21(1):18-24.
- Dubus P et Vergier B. « Histologie cutanée ». *EMC - Cosmétique et Dermatologie Esthétique*, 2000;1-9.
- Dugail I et Ferré P. « Métabolisme du tissu adipeux blanc ». *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 2002;1-5.
- Duplan H. et Nocera T. « Hydratation cutanée et produits hydratants ». *EMC-Cosmétique et Dermatologie Esthétique*. 2018; 145(5):376-384.
- Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, and Foufelle F. « SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis ». *Biochimie*. 2004;86(11):839-848.
- Elkhyat A., Fanian F, Guichard A, Mac-Mary S, Lihoreau T, et al. « Mouillabilité de la peau ». *EMC - Cosmétique et Dermatologie esthétique*. 2013;8(1):1-4.
- Fan WQ, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, et Nawata H. « Insulin-like Growth Factor 1/Insulin Signaling Activates Androgen Signaling through Direct Interactions of Foxo1 with Androgen Receptor \* ». *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(10):7329-7338.
- Farrar MD and Ingham E. « Acne: Inflammation ». *Clinics in Dermatology*. 2004;22(5):380-384.
- Farrar MD, Ingham E, et Holland KT. « Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: molecular cloning, overexpression and purification of a Propionibacterium acnes GroEL and DnaK homologue ». *FEMS Microbiology Letters*. 2000;191(2):183-186.
- Feng Y, Li J, Mo X, et Ju Q. « Macrophages in acne vulgaris: mediating phagocytosis, inflammation, scar formation, and therapeutic implications ». *Frontiers in Immunology*. 2024;15(1):1355455.
- Féton-Danou N. « Impact psychologique de l'acné ». *EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137(2): S62-65.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H, Nguyen L, Du C, Liu M, Elashoff D, and al. « Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne ». *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(9):2152-2160.

- Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, and Blumenberg M. « Keratins and the Keratinocyte Activation Cycle ». *Journal of Investigative Dermatology*. 2001;116(5):633-640.
- Freeman S. et Sidharth S. « Histology, Keratohyalin Granules ». In *StatPearls [Internet]*. 2023
- Gagneux-Brunon A., et Botelho-Neve E. « Tétracyclines ». EMC - Maladies infectieuses. 2023;40(4):1-14.
- Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, et Zouboulis CC. « The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris ». *Dermato-endocrinology*. 2009;1(3):170-176.
- Gao T, Wang X, Li Y, et Ren F. « The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut–Skin Axis: A Review ». *Nutrients*. 2023;15(14):3123.
- Gaur M, Dobke M, and Lunyak V. « Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging ». *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(1): 208.
- George R, Clarke S, et Thiboutot D. « Hormonal Therapy for Acne ». *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008;27(3):188-196.
- Ghodsizadeh SZ, Orawa H, et Zouboulis CC. « Prevalence, Severity, and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils: A Community-Based Study ». *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9): 2136-2141.
- Girard, J. « De la physiologie métabolique à la biologie moléculaire : quatre décennies de cercles vertueux ». *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2009;3(2):123-128.
- Girolomoni G, Zambruno G, et Kanitakis J. « Cellules immunocompétentes ». EMC - *Cosmétique et Dermatologie Esthétique*. 2006;1-11
- Goeller C, Lachaume N, et Bourrat E. « Acné ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2023;36(4):141-154.
- Goletz S, Zillikens D, and Schmidt E. « Structural Proteins of the Dermal-Epidermal Junction Targeted by Autoantibodies in Pemphigoid Diseases ». *Experimental Dermatology*. 2017; 26(12): 1154-1162.
- Gratton R, Del Vecchio C, Zupin L, and Crovella S. « Unraveling the Role of Sex Hormones on Keratinocyte Functions in Human Inflammatory Skin Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3132.
- Greenzaid, Jonathan D, Adam Friedman, et Pooja Sodha. 22. « The Use of Bakuchiol in Dermatology: A Review of In Vitro and In Vivo Evidence - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology ». *Journal of Drugs in Dermatology* 21 (6): 624-29.
- Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, et Chauhan PS. « Zinc Therapy in Dermatology: A Review ». *Dermatology Research and Practice*. 2014:709152.
- Hafsi W, Arnold DL, et Kassardjian M. « Acne Conglobata ». In *StatPearls*. 2023.
- Haftek M., Simon M. Différenciation épidermique ou comment se forme la couche cornée. EMC - *Dermatologie*. 2019;14(4):1-13
- Hancu G, Papp L, Blanka S, et Hajnal K. « The Use of Antibiotics as Chiral Selectors in Capillary Electrophoresis: A Review ». *Molecules*. 2022;27(1):3601.
- Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, Cartwright M, Gerloni M, Fragasso E, et Mazzetti A. «Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne». *JAMA Dermatology*. 2020;156(6):1-10.
- Hipolito Rodrigues, M.A., et Gompel A. « Progestatifs ». 2018;(18)84922-2.
- Holbrook K-A.. « Biologic Structure and Function: Perspectives on Morphologic Approaches to the Study of the Granular Layer Keratinocyte ». *Journal of Investigative Dermatology*. 1989; 92(4): 84-104.
- Hoover JK, and Eggink LL. « The Discovery and Function of Filaggrin ». *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1455.
- Hornebeck W et Wallach J. « Formation et dégradation des fibres élastiques ». *Médecine & Longévité* . 2009;1(2): 76-82.
- Hughes O, et Bewley A. « Is it really ever ‘just acne’? Considering the psychodermatology of acne ». *British Journal of Dermatology*. 2023;189(1):11-16.
- Humbert P. « Conséquences fonctionnelles des perturbations des lipides cutanés ». *Pathologie Biologie*, 2003;51(5):271-274.

- De Jaeger C et Cherin P. « Matrice extracellulaire, physiologie et vieillissement vasculaire ». *Médecine & Longévité*. 2012;4(1):41-53.
- Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, McDowell A, Patrick S, et Alexeyev OA. « An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study ». *British Journal of Dermatology*. 2012;167(1):50-58.
- Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, et Dréno B. « Different Strains of Propionibacterium Acnes Modulate Differently the Cutaneous Innate Immunity ». *Experimental Dermatology*. 2013;22(9):587-592.
- Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF et Cunliffe WJ. « Inflammatory Events Are Involved in Acne Lesion Initiation ». *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(1):20-27.
- Josse G, Mias C, Le Digabel J, Filiol J, Ipinazar C, Villaret A, Gomiero C, and al. « High bacterial colonization and lipase activity in microcomedones ». *Experimental Dermatology*. 2020;29(2):168-176.
- Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, et Suh DH. « Effect of Dietary Supplementation with Omega-3 Fatty Acid and Gamma-Linolenic Acid on Acne Vulgaris: A Randomised, Double-Blind, Controlled Trial ». *Acta Dermato-Venereologica*. 2014;94(5):521-525.
- Jusuf NK, Putra IB, et Sutrisno AR. « Correlation Between Stress Scale and Serum Substance P Level in Acne Vulgaris ». *International Journal of General Medicine*. 2021;14(1):681-686.
- Kang BS, Seo J-G, Lee G-S, Kim J-H, Kim SY, Han YW, Kang H, et al. « Antimicrobial Activity of Enterocins from Enterococcus Faecalis SL-5 against Propionibacterium Acnes, the Causative Agent in Acne Vulgaris, and Its Therapeutic Effect ». *The Journal of Microbiology*. 2009;47(1):101-109.
- Kapała J, Lewandowska J, Placek W, et Owczarczyk-Saczonek A. « Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis ». *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11):6463.
- Karp G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. John Wiley & Sons. 2009.
- Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirmia M, Saeidi M, et Karimi ER. « Topical 4% Nicotinamide vs. 1% Clindamycin in Moderate Inflammatory Acne Vulgaris ». *International Journal of Dermatology*. 2013;52(8): 999-1004.
- Kornhauser A, Coelho SG, et Hearing VJ. « Applications of hydroxy acids: classification, mechanisms, and photoactivity ». *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2010;(1):135-142.
- Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, et Reichrath J. « Caractérisation du système endocrinien de la vitamine D dans les sébocytes humains *in vitro* ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2009;113(1):9-16.
- Kucera K, Zenzola N, Hudspeth A, Dubnicka M, Hinz W, Bunick CG, Dabestani A, et Light DY. . « Benzoyl Peroxide Drug Products Form Benzene ». *Environmental Health Perspectives*. 2024;132(3):037702.
- Kucharska A, Szmurło A, et Sińska B. « Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris ». *Advances in Dermatology and Allergology*. 2016;33(2):81-86.
- Kurzen H., Fademrecht C, Goerd S, Seltmann H, Zouboulis CC, and Gratchev A. « Impact of Acetylcholine on Sebocyte Biology in Vitro ». *Experimental Dermatology*. 2006;15(8):643-648.
- Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, et Suh DH. « Clinical and Histological Effect of a Low Glycaemic Load Diet in Treatment of Acne Vulgaris in Korean Patients: A Randomized, Controlled Trial ». *Acta Dermato-Venereologica*. 2012;92(3):241-246.
- Larousse, Éditions. s. d. « Structure de la peau – Média LAROUSSE ». [https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Structure\\_de\\_la\\_peau/1001996](https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Structure_de_la_peau/1001996).
- Le Bitoux M-A, et Haftek M. « Physiologie cutanée : kératinisation épidermique ». EMC - Podologie. 2008;1-9.
- Léauté-Labrèze C. « L'acné de la naissance à l'adolescence ». *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2007;10(5):294-300.
- Lee HJ et Jang YJ. « Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids ». *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):711.

- Lemaigre C., Cazenave-Roblot F, et Lemoal G. « Macrolides et Kétolides ». *EMC - Maladies Infectieuses*. 2023;41(2):1-19.
- Leyden J, Stein-Gold L, et Weiss J. « Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne ». *Dermatology and Therapy*. 2017;7(3):293-304.
- Li Z, Park SB, Sohn KC, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Kim YS, Lee JH, and Im M. « Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands ». *Journal of Dermatological Science*. 2013;72(2):116-122.
- Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H, et Peinemann F. « Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5):CD011368.
- Lortholary O, Audouin J, Le Tourneau A, et Diebold J. « Le mastocyte ». *EMC - Hématologie*.1991;1-4
- Malet R, et Consoli S-G. « Aspects psychologiques et socioculturels de la peau et de l'apparence ». *EMC - Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*. 2015;10(1):1-9.
- Mallet E. « Comment mieux comprendre le métabolisme de la vitamine D ? » *Réalités pédiatriques*. 2013;181.
- Maquart F-X. « La matrice extracellulaire : un partenaire majeur de la cicatrisation des plaies ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2015;199(7):1199-1209.
- Matin T, Patel P, et Goodman MB. « Benzoyl Peroxide ». In *StatPearls*. 2024.
- Matoltsy AG. « Desmosomes, Filaments, And Keratohyaline Granules: Their Role In The Stabilization And Keratinization of The Epidermis ». *Journal of Investigative Dermatology*. 1975 ; 65 (1): 127-142.
- Maudelonde T, Panabières C et Vilquin P. « Estrogènes : physiologie et aspects moléculaires ». *EMC - Gynécologie*. 2018;13(1):1-18.
- Méchin M-C, Nachat R, Coudane F, Adoue V, et al. « La désimination ou citrullination - Une modification post-traductionnelle aux multiples facettes ». *médecine/sciences*. 2011; 27(1): 49-54.
- Méllissopoulos A, et Levacher C. *La peau: structure et physiologie*. 2012. 2e éd. Paris: Éd. Tec & doc-Lavoisier.
- Melnik BC. « Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8(1):371-388.
- Melnik BC and Schmitz G. « Role of Insulin, Insulin-like Growth Factor-1, Hyperglycaemic Food and Milk Consumption in the Pathogenesis of Acne Vulgaris ». *Experimental Dermatology*. 2009;18(10):833-841.
- Migdal C et Serres M. « Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant ». *médecine/sciences*. 2011;27(4):405-412.
- Misery L. « Innervation cutanée ». *EMC - Dermatologie*. 2014;9(1):1-7.
- Le Moigne M, Saint-Jean M, et Dreno B. « Acné ». *EMC - Traité de Médecine ARKOS*. 2017;12(2);1-9.
- Moll I, Roessler M, Brandner JM, Eispert A-C, Houdek P, and Moll R. « Human Merkel cells – aspects of cell biology, distribution and functions ». *European Journal of Cell Biology*. 2005;84(2): 259-271.
- Moniez S, Pienkowski C, et Cartault A. « Puberté normale et pathologique ». *EMC - Journal de pédiatrie et de puericulture*. 2023:1-13.
- Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, et Zouboulis CC. « Acne Vulgaris ». *Nature Reviews. Disease Primers*. 2015;1(09):15029.
- Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, et Grewal P. « A Clinician's Guide to Topical Retinoids ». *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2002;26(1):71-78.
- Nair PA, Saleh HM, et Salazar FJ. « Acneiform Eruptions ». In *StatPearls*. 2024.
- Nakatsuji T, Liu Y-T, C-P Huang, Gallo RL, et Huang C-M. « Antibodies Elicited by Inactivated Propionibacterium acnes-Based Vaccines Exert Protective Immunity and Attenuate the IL-8 Production in Human Sebocytes: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris ». *The Journal of investigative dermatology*. 2008;128(10): 2451-2457.

- Nakatsuji T, Liu Y-T, Huang C-P, Gallo RL and Huang C-M. « Vaccination Targeting a Surface Sialidase of *P. acnes*: Implication for New Treatment of Acne Vulgaris ». *PLoS One*. 2008;3(2):e1551.
- Nakatsuji T, Tang D-C, Zhang L, Gallo RL, et Huang C-M. « Propionibacterium acnes CAMP Factor and Host Acid Sphingomyelinase Contribute to Bacterial Virulence: Potential Targets for Inflammatory Acne Treatment ». *PLoS ONE*. 2011;6(4):e14797.
- Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, et Ruíz-Villaverde R. « Doxycycline, an antibiotic or an anti-inflammatory agent? The Most Common uses in dermatology ». *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020;111(7):561-566.
- Nicolas J.F., Michalaki H, Peyron E, Machado P, et al. « Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique ». *médecine/sciences*. 1993;9(4): 376.
- Nithya S, Radhika T, and Jeddy N. « Loricrin – an overview ». *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*. 2015;19(1): 64-68.
- Nizam NN, Mahmud S, Albar Ark SM, Kamruzzaman m, et Kamrul Hasan MD. « Bakuchiol, a natural constituent and its pharmacological benefits ». *F1000Research*. 2023;12(1):29.
- Nordin A, Razak FA, et Wan Harun WHA. « Évaluation de l'activité antifongique du Bakuchiol sur *Candida* spp associée à la voie orale ». *Medecine complémentaire*. 2015;(1):1-7.
- Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, et Picardo M. « Peroxidated Squalene Induces the Production of Inflammatory Mediators in HaCaT Keratinocytes: A Possible Role in Acne Vulgaris ». *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126 (11): 2430-2437.
- Ottaviani M, Camera E, and Picardo M. « Lipid Mediators in Acne ». *Mediators of Inflammation* 2010;2010:6.
- Pappas A, Johnsen S, Liu J-C, and Eisinger M. « Sebum analysis of individuals with and without acne ». *Dermato-endocrinology*.2009;1(3):157-61.
- Parvin Z, Kowsar M, Jafar A, Jafar S, et Ali A. « A Therapeutic Oral Vaccine Candidate against Propionibacterium Acnes: Preparation and Immunological Evaluation of Nanoparticles Encapsulated Sialidase-CAMP Fusion Protein ». *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2020;63(8):e20190427.
- Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et Dréno B. « Physiopathology of Acne Vulgaris: Recent Data, New Understanding of the Treatments ». *European Journal of Dermatology: EJD*. 2004;14(1):4-12.
- Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J, et Dréno B. « Living with Acne ». *Dermatology*. 2007;215(4):308-314.
- Pélissier-Alicot A-L. « Anatomie et physiologie du cheveu humain ». *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2023;35(4):269-83.
- Philpott MP. « Defensins and acne ». *Molecular Immunology, Innate Mechanisms of Epithelial Host Defence. Spotlight on Antimicrobial Peptides*. 2003;40(7):457-462.
- Picardo M, Ottaviani M, Camera E, and Mastrofrancesco A. « Sebaceous gland lipids ». *Dermato-endocrinology*. 2009;1(2):68-71.
- Piérard-Franchimont C, et Piérard G-E. « Physiologie de la sécrétion sudorale ». *EMC -Dermatologie*. 2007:1-8
- Platsidaki E and Dessinioti C. « Recent advances in understanding Propionibacterium acnes ( Cutibacterium acnes) in acne ». 2018;7(1):1-12.
- Podgórska A, Kicman A, Naliwajko S, Wacewicz-Muczyńska M, et Niczyporuk M. « Zinc, Copper, and Iron in Selected Skin Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3823.
- Poláková K, Fauger A, Sayag M, et Jourdan E. « A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8(4):187-191.
- Poli, F, et J Revuz. « Cosmétique de la séborrhée et de l'acné ». *Cosmétique et Dermatologie Esthétique*. 2014;9(1):1-6.
- Prost-squarcioni C., Fraitag S, Heller M, et Boehm N. « Histologie fonctionnelle du derme ». *EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008;135(1-C2):5-20.

- Qin M, Pirouz A, Kim M-H, Krutzik SR, Garbán HJ, et Kim J. « Propionibacterium acnes induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes ». *The Journal of investigative dermatology* 2013;134(2):381-388.
- Rådmark O, Werz O, Steinhilber D, et Samuelsson B. « 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(4):331-339.
- Rai R, et Natarajan K. « Laser and Light Based Treatments of Acne ». *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2013;79(1):300.
- Rammaert, B., et Alfandari S. « Macrolides ». 2006.
- Ramos Silva M, Hexsel DM, Santos Rutowitsch M, et Zechmeister M. « Hydroxy acids and retinoids in cosmetics ». *Clinics in Dermatology*. 2001;19(4):460-466.
- Ribatti D. « Mast cells are at the interface between the external environment and the inner organism ». *Frontiers in Medicine*. 2024;10(1):1332047.
- Rocour S, et Maillard H. « Sécrétion sudorale ». *EMC - Cosmétique et Dermatologie esthétique*. 2022;23(1):1-8.
- Rosenzweig M, et Gluckman J-C. « Les cellules dendritiques humaines ». *EMC - Hématologie*. 1998;4(4):293-300.
- Rozenbaum, H. « Progestérone et progestatifs de synthèse ». *EMC - Gynécologie*. 2009;(1).
- Rusu, A, Tanase C, Pascu GA, et Todoran N. « Recent Advances Regarding the Therapeutic Potential of Adapalene ». *Pharmaceuticals*. 2020;13(8):217.
- Saint-Jean M et Dreno B. « Acné ». *EMC - Dermatologie*. 2016;11(3):1-14.
- Saint-Léger D. « Fonction sébacée normale et pathologique. Des recherches au milieu du gué ? » *Pathologie Biologie*. 2002;51(5): 275-78.
- Sanchez C, et Keri J. « Androgen Receptor Inhibitors in the Treatment of Acne Vulgaris: Efficacy and Safety Profiles of Clascoterone 1% Cream ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022;15(7):1357-1366.
- Santhosh P, et Kidangazhiathmana A. « Trifarotene – The Latest Retinoid ». *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2021;87(5):742-745.
- Sarkis A.-S., et Stéphane F. « Système immunitaire cutané ». *EMC - Dermatologie*. 2022;24(2): 1-9.
- Sassolas B, et Duong TA. « Dermatologie et effets des médicaments sur la peau ». *EMC - SOINS*. 2010;55(748):42-44.
- Sauer N, Oślizło M, Brzostek M, Wolska J, Lubaszka K, et Karłowicz-Bodalska K. « The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications ». *Advances in Dermatology and Allergology*. 2023;40(6):716-724.
- Saurat J-H, Halioua B, Baissac C, Perez Cullell N, Ben Hayoun Y, Saint Aroman M, Taieb C, et Skayem C. «Epidemiology of Acne and Rosacea: A Worldwide Global Study ». *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;(24):00002-1.
- Schmidt N et Gans EH. « Tretinoin: A Review of Its Anti-inflammatory Properties in the Treatment of Acne ». *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2011;4(11):22-29.
- Semple F et Dorin JR. «  $\beta$ -Defensins: Multifunctional Modulators of Infection, Inflammation and More? » *Journal of Innate Immunity*. 2012;4(4):337-348.
- Serfaty D, Gabriel R, et Leclercq I. « Contraception par estroprogestatifs ». *EMC - Gynécologie*. 2009:1-13.
- Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, et Schwartz RA. « Neonatal and Infantile Acne Vulgaris: An Update ». *Cutis*. 2014;94(1):13-16.
- Shukla L, Morrison WA, and Shayan R. « Adipose-Derived Stem Cells in Radiotherapy Injury: A New Frontier ». *Frontiers in Surgery*. 2015;2:1.
- Sibaud, V, et Redoules D. « La barrière épidermique ». *EMC - Cosmétique et Dermatologie Esthétique*. 2008:1-8
- Smith R, Mann N, Mäkeläinen H, Roper J, Braue A, et Varigos G. « A Pilot Study to Determine the Short-Term Effects of a Low Glycemic Load Diet on Hormonal Markers of Acne: A Nonrandomized, Parallel, Controlled Feeding Trial ». *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008;52(6):718-726.

- Smith TM., Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, and Thiboutot DM. « Insulin-Like Growth Factor-1 Induces Lipid Production in Human SEB-1 Sebocytes Via Sterol Response Element-Binding Protein-1 ». *Journal of Investigative Dermatology*.2006;126(6):1226-1232.
- Smoller BR., et Hiatt KM. « Normal Cutaneous Histology ». In *Dermatopathology: The Basics*. Springer Boston. 2009:1-35.
- Société Française de Dermatologie. «Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné». 7 avril 2020.
- Société Française de Dermatologie. « Évaluation de l'acné ». 12 février 2020.
- Sood S, Jafferany M, et Vinaya Kumar S. « Depression, Psychiatric Comorbidities, and Psychosocial Implications Associated with Acne Vulgaris ». *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(12):3177-3182.
- Souissi A, et Mokni M. « Microbiome cutané ». *EMC - Dermatologie*. 2019;14(1):1-10.
- Sparavigna A, Tenconi B, De Ponti I, et La Penna L. « An innovative approach to the topical treatment of acne ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015;8(1):179-185.
- Spittaels K-J, Ongena R, Zouboulis CC, Crabbé A and Coenye T. « Cutibacterium acnes Phylotype I and II Strains Interact Differently With Human Skin Cells ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10(1):575164.
- Spížek J et Řezanka T. « Lincomycin, Clindamycin and Their Applications ». *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2004;64(4):455-464.
- Stahl JP. « Lincosamides ». *EMC - Traité de Médecine Akos*. 2017;12(3):1-5.
- « Structure de la peau ». SFD - Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2005;132(11-C2):7-32.
- « Structure des annexes cutanées ». SFD - Annales de Dermatologie et de Vénérologie.2005;132(11-C2):33-46
- Surlève-Bazeille JE. « Couche cornée et ciment interkératinocytaire ». *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. 2000:1-4.
- Suuberg A. « Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris ». *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2019;90(1):27-31.
- Talagas M et Misery L. « Innervation cutanée ». *EMC - Dermatologie*. 2021;23(2):1-7
- Tamaoki J. « The Effects of Macrolides on Inflammatory Cells ». *CHEST*. 2004;125(2):41S-51S.
- Tang S-C, et Yang J-H. « Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin ». *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*. 2018;23(4):863.
- « Thermorégulation ». *EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2005;132(11-C2):59-60.
- Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, et Souidi M. « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées ». *médecine/sciences* .2006;22(12):1095-1100.
- Tolaymat L, Dearborn H, et Zito PM. « Adapalene ». In *StatPearls*. 2023.
- Tolker-Nielsen T. « Biofilm Development ». *Microbiology Spectrum*. 2015;3(2):10.1128.
- Trivedi NR., Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, Gilliland KL, et al. « Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Increase Human Sebum Production ». *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126(9):2002-2009.
- « URGO ACNEUM : Lutter contre les bactéries responsable de l'acné ». *URGO*. 2023.
- Valladeau J. « Les cellules de Langerhans ». *médecine/sciences* .2006;22(2):144-48.
- Vasam M, Korutla S, et Bohara RA. « Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances ». *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2023;36(1):101578.
- Vidal. 2024. *Vidal - Le dictionnaire*.
- Walsh TR, Efthimiou J, et Dréno B. « Systematic Review of Antibiotic Resistance in Acne: An Increasing Topical and Oral Threat ». *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(3):e23-33.
- Wolkenstein P. « Un antécédent d'acné chez l'un des 2 parents a-t-il un impact sur l'acné de leur enfant ? » *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2014;141(12):S297.
- Wulaningsih T. « Gluconolactone in Cosmetic (Review Article) ». *KESANS: International Journal of Health and Science* 2023;2(6):730-745.
- Wulff BC, et Wilgus TA. « Mast Cell Activity in the Healing Wound: More than Meets the Eye? » *Experimental Dermatology*. 2013;22(8):507-10.
- Yang Z, Zhang Y, Lazic Mosler E, Hu J, Li H, Zhang Y, Liu J, et Zhang Q. « Topical benzoyl peroxide for acne ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;1(3):1-588.

- Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Chan YH, et Seng LF. « Study of Psychological Stress, Sebum Production and Acne Vulgaris in Adolescents ». *Acta Dermato-Venereologica*. 2007;87(2):135-139.
- Yu ACY, Volkers G, Jongkees SAK, Worrall LJ, Withers SG and Strynadka NCJ. « Crystal structure of the Propionibacterium acnes surface sialidase, a drug target for P. acnes-associated diseases ». *Glycobiology* 2021;32(2):162-170.
- Zasada M et Budzisz E. « Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments ». *Advances in Dermatology and Allergology*. 2019;36(4):392-397.
- Zhang H, et Zhang Z. « Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris ». *International Journal of General Medicine*. 2023;16(1):3843-3856.
- Zhou B-R, Zhang J-A, Zhang Q, Permatasari F, Xu Y, Wu D, Yin Z-Q and Luo D. « Palmitic Acid Induces Production of Proinflammatory Cytokines Interleukin-6, Interleukin-1 $\beta$ , and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  via a NF- $\kappa$ B-Dependent Mechanism in HaCaT Keratinocytes ». *Mediators of Inflammation* 2013: 530429.
- Zolghadri S, Bahrami A, Tareq Hassan Khan M, Munoz-Munoz J, Garcia-Molina F, Garcia-Canovas F, et Saboury AA. « A comprehensive review on tyrosinase inhibitors ». *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;34(1):279-309.
- Zouboulis CC. « Sebaceous gland receptors ». *Dermato-endocrinology*. 2009;1(2):77-80.
- Zouboulis CC. « Endocrinology and Immunology of Acne: Two Sides of the Same Coin ». *Experimental Dermatology*. 2020;29(9):840-859.
- Zouboulis CC, Schagen S, and Alestas T. « The Sebocyte Culture: A Model to Study the Pathophysiology of the Sebaceous Gland in Sebostasis, Seborrhoea and Acne ». *Archives of Dermatological Research*. 2008;300(8):397-413.
- Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen WC, Young M and al. « Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(10):7148-7153.

## **Résumé**

L'acné vulgaris est une affection cutanée courante qui affecte majoritairement les adolescents, mais peut persister ou apparaître à l'âge adulte. Caractérisée par la formation de comédons, papules, pustules et parfois de nodules, l'acné peut avoir des impacts significatifs sur la qualité de vie et l'estime de soi des patients. L'acné est une maladie multifactorielle, impliquant quatre processus principaux dont l'hyperkératinisation folliculaire, l'hyperséborrhée, la prolifération de *Cutibacterium acnes* et enfin une réaction Inflammatoire. Les options de traitements varient en fonction de la sévérité de l'acné, passant de traitement topique à des traitements oraux dont les effets indésirables peuvent être parfois sévères. Les cosmétiques jouent un rôle complémentaire dans la prise en charge de la pathologie afin de limiter la progression des lésions voir de les atténuer. Enfin, les nouvelles thérapeutique et les recherches en cours sont prometteuses afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'acné.

## **Mots clés**

Acné	Traitements
Pathogénèse	Cosmétiques
Cutibacterium acnes	Innovations