HAL
open science

L'acné : une pathologie multifactorielle - Facteurs de risques et traitements

Clément Renaud

To cite this version:

Clément Renaud. L'acné : une pathologie multifactorielle - Facteurs de risques et traitements. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733968

HAL Id: hal-01733968

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733968

Submitted on 14 Mar 2018

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 DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 novembre 2014, sur un sujet dédié à :

L'ACNE : UNE PATHOLOGIE MULTIFACTORIELLE - FACTEURS DE RISQUES ET TRAITEMENTS

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Clément RENAUD

né le 08 novembre 1987 à NANCY (54)

Membres du Jury

Président :	**M. Jean-Claude BLOCK**,	Professeur, Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement, Villers lès-Nancy.
Juges :	**M. Jean-Luc SCHMUTZ**,	Professeur, Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy.
	Mme Roudayna DIAB,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy.

Mme Anne-Marie HERR-POLIDORI, Dermatologue, Nancy.

Mme Véronique BASARAN, Docteur en Pharmacie, Colombey-les-Belles.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Président et Directeur de Thèse.

Monsieur Jean-Claude BLOCK, Professeur,
Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse et de présider ce jury.
Pour votre grande disponibilité et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression d'un grand respect

À Mesdames et Monsieur les membres du Jury.

À Monsieur Jean-Luc SCHMUTZ, Professeur, Département de Dermatologie et Allergologie, Hôpitaux de Brabois,
Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury et de juger ce travail.
Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à ce travail par votre présence.

À Madame Roudayna DIAB, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,
Pour m'avoir fait le grand plaisir d'accepter de juger ce travail,
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

À Madame Anne-Marie HERR-POLIDORI, Dermatologue,
Je suis très touché de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Soyez remerciés de votre présence dans ce jury et
Soyez assurés de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

À Madame Véronique BASARAN, Docteur en pharmacie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Pour m'avoir transmis votre savoir et pour l'expérience que vous m'avez apportée,
Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

À ma famille,

Pour votre soutien tout au long de ces années d'études.

À mes amis,

Et plus particulièrement, Anaïs, Anne-Laure, Annabelle, Bastien, Cihan, Cyril, Edouard, Louis, Maxime, Ophélie, Pierre et Zied pour tous les bons moments que l'on a partagé ensemble et ceux à venir.

TABLE DES MATIERES

Introduction _____ *1*

1 Physiopathologie de l'acné _____ *3*

1.1 Hyperséborrhée _____ **4**

1.1.1 Modification de la sécrétion de sébum _____ 4

1.1.2 Modification de la composition du sébum _____ 6

1.1.2.1 Conséquences de l'augmentation du peroxyde de squalène _____ 6

1.1.2.2 Effets de l'acide linoléique et de l'acide palmitique dans la pathogenèse de l'acné _____ 8

1.1.2.3 Incidences de la hausse des acides gras insaturés _____ 9

1.1.3 Modification de la biologie des sébocytes _____ 10

1.1.3.1 Rôle des hormones sexuelles (androgènes, œstrogènes et progestérone) _____ 10

1.1.3.2 Incidence des facteurs de croissance (IGF-1 et GH) _____ 13

1.1.3.3 Action des neuropeptides _____ 14

1.1.3.4 Fonctions des récepteurs PPAR et LXR _____ 18

1.1.3.5 Action du diphénhydramine, des rétinoïdes, de la vitamine D, du VIP et du TNFα _____ 21

1.1.4 Conclusion _____ 23

1.2 Hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé _____ **25**

1.3 Infection par la bactérie *Propionibacterium acnes* _____ **29**

1.3.1 Découverte _____ 29

1.3.2 Actions de *P. acnes* sur le sébum et les sébocytes _____ 30

1.3.3 Induction de l'inflammation _____ 32

1.3.3.1 Induction de l'inflammation via les sébocytes _____ 33

1.3.3.2 Induction de l'inflammation via les kératinocytes _____ 36

1.3.3.3 Induction de l'inflammation via les leucocytes et l'immunité innée _____ 40

1.3.4 Mécanismes de défense cellulaire engendrés par *P. acnes* _____ 43

1.3.4.1 Synthèse de peptides antimicrobiens _____ 44

1.3.4.2 Synthèse de ROS _____ 44

1.3.5 Influence de *P. acnes* sur la formation des comédons _____ 45

1.3.5.1 Modification de la biologie des kératinocytes _____ 45

1.3.5.2 Action de *P. acnes* sur l'IGF-1 et le CRH _____ 47

1.3.5.3 Formation d'un biofilm _____ 47

1.3.6 Influence des souches de *P. acnes* sur la pathogenèse _____ 49

1.4 Inflammation _____ **50**

1.4.1 Initiation de l'inflammation _____ 50

1.4.2 Place de *P. acnes* et des autres bactéries _____ 53

1.4.3 Expression de médiateurs inflammatoires _____ 54

1.4.4 Rôle du sébum et des sébocytes lors de l'inflammation _____ 57

1.4.5 Manifestations cliniques _____ 59

1.5 Stades _____ **61**

1.6 Conclusion _____ **64**

2 Facteurs de risques et facteurs influençant les lésions d'acné _____ *65*

2.1 L'alimentation 65
2.1.1 Les premières études de la fin du XIXème au milieu du XXème siècle 65
2.1.2 Changement des recommandations durant les années 70 66
2.1.3 Les années 2000 67
2.1.3.1 Les produits laitiers 67
2.1.3.2 L'apport glucidique 69
2.1.3.3 L'apport en lipides 72
2.1.3.4 Le rôle du régime occidental sur mTORC1 et FoxO1 73
2.1.3.5 Le chocolat 84
2.1.3.6 Le zinc, la vitamine A, les fibres et l'iode 84
2.2 Le stress 85
2.3 Le tabac 86
2.4 Génétique 88
2.4.1 Le rôle de l'hérédité 88
2.4.2 Rôle du polymorphisme des gènes impliqués dans l'inflammation 88
2.4.3 Les androgènes 91
2.4.4 Cytochrome 1A 92
2.4.5 L'IGF-1 93
2.5 Le soleil 93
2.6 Hygiène de la peau et cosmétiques 94
2.7 Conclusion 95
3 Outils thérapeutiques *96*
3.1 Introduction 96
3.2 Antibiotiques 96
3.2.1 Macrolides et apparentés (lincosamide) 96
3.2.2 Cyclines 100
3.3 Antibactérien 103
3.4 Rétinoïdes 105
3.4.1 Les rétinoïdes par voie locale 106
3.4.2 L'isotrétinoïne par voie orale 109
3.4.2.1 Réduction de l'hyperséborrhée, et modification de la composition du sébum 110
3.4.2.2 Normalisation de la kératinisation 112
3.4.2.3 Diminution de l'inflammation 113
3.4.2.4 Réduction de la colonisation de *P. acnes* 113
3.5 Peroxyde de benzoyle 114
3.6 Hormonothérapie 115
3.7 Gluconate de zinc 116
3.8 En Résumé 117
4 Stratégies thérapeutiques *120*
4.1 Recommandations d'utilisation et d'association des médicaments 120

4.2 Prise en charge en France _____ **126**

4.3 Résistance bactérienne aux antibiotiques _____ **127**

5 Conclusion _____ ***129***

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des lipides du sébum et leur augmentation au cour de l'acné (Pappas et al., 2009 ; Picardo et al., 2009)..... 6
Tableau 2 : Conséquences de la modification de la composition du sébum chez les patients atteints d'acné..... 10
Tableau 3 : Effet de différents agonistes des récepteurs PPAR sur la lipogenèse. 19
Tableau 4 : Rôle des ligands et de leurs récepteurs sur l'activité des sébocytes et des kératinocytes..... 24
Tableau 5 : Proportion de cellules immunitaires (%) associées aux lésions d'acné de 6, 24, 48 et 72 h (Layton et al., 1998). 52
Tableau 6 : Gènes les plus surexprimés dans les lésions inflammatoires par rapport à la peau saine (valeurs statistiques) (Trivedi et al., 2006). 55
Tableau 7 : Régulation à la hausse de 5 ARNm impliqués dans l'acné inflammation (Trivedi et al., 2006)..... 56
Tableau 8 : Régulation à la hausse de l'ARNm de cytokines dans les lésions d'acné inflammatoires (Kang et al., 2005)..... 57
Tableau 9 : Cytokines intervenant dans l'initiation de l'inflammation dans les lésions d'acné et provenant de la stimulation des sébocytes ou du sébum. 59
Tableau 10 : Gradation de la sévérité de l'acné (Auffret et al., 2011). 62
Tableau 11 : Traitements médicamenteux ayant une AMM pour l'acné en 2014 (Thériaque, 2014)..... 96
Tableau 12 : Liste des spécialités contenant de l'érythromycine indiquées dans le traitement de l'acné (Thériaque, 2014)..... 97
Tableau 13 : Liste des spécialités appartenant aux cyclines indiquées dans le traitement de l'acné (Thériaque, 2014). 101
Tableau 14 : Liste des spécialités appartenant aux rétinoïdes indiquées dans le traitement de l'acné (Thériaque, 2014). 105
Tableau 15 : Effet des différents traitements sur les 4 facteurs de l'acné..... 118
Tableau 16 : Indications de traitement en fonction de la sévérité de l'acné établie par le GEA d'après les recommandations de l'AFSSAPS (2007) (Auffret et al., 2011). 121

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes lésions d'acné. 3
Figure 2 : Schéma des différentes étapes de la différenciation sébocytaire (Schneider et Paus, 2010). 4
Figure 3 : Formule du cholestérol. 5
Figure 4 : Formule d'un ester de cholestérol. 5
Figure 5 : Formule du squalène 7
Figure 6 : Schéma des effets du peroxyde de squalène sur les kératinocytes. 8
Figure 7 : Coloration de sébocytes au rouge du Nil avant (A) et après (B) adjonction d'acide linoléique pendant 48 heures (Chen et al., 2003). 9
Figure 8 : Schéma de l'acide palmitique. 9
Figure 9 : Schéma de l'acide sapiénique. 9
Figure 10 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées (Arora et al., 2011). 11
Figure 11 : Synthèse de lipides dans des sébocytes après traitement par de la testostérone (T), de l'acide linoléique (LA) ou les deux (Makrantonaki et Zouboulis, 2007). 13
Figure 12 : Schéma du métabolisme de POMC 15
Figure 13 : Structure de la capsaïcine 17
Figure 14 : Photographie de sébocytes contrôles (a) et stimulés par TO901317 (agoniste de LXR) (c) après 5 jours d'expérience (Russell et al., 2007). 20
Figure 15 : Schéma du métabolisme de la vitamine D 22
Figure 16 : Follicule sébacé normal (à gauche) et comédon (à droite) (Degitz et al., 2007). 25
Figure 17 : Schéma d'un follicule pilo-sébacé normal 28
Figure 18 : Schéma d'un microcomédon 28
Figure 19 : Schéma d'un point noir 28
Figure 20 : Schéma d'un point blanc 28
Figure 21 : Mécanisme d'action de *P. acnes* sur les sébocytes et le sébum. 30
Figure 22 : Les différents mécanismes par lequel *P. acnes* induit l'inflammation via différents types cellulaires. 32
Figure 23 : Mécanisme d'action des récepteurs TLR et Nod après stimulation par *P. acnes*. 34
Figure 24 : Possibles mécanismes par lesquels TNF-α et IL-1β amplifient les voies de signalisation de NF-κB et AP-1 (Kang et al., 2005). 36
Figure 25 : Possibles mécanismes moléculaires par lequel *P. acnes* induit ROS et la production d'IL-8 dans les kératinocytes (Grange et al., 2009). 39
Figure 26 : Mécanismes moléculaires par lequel *P. acnes* induit NO et PGE-2. 41
Figure 27 : Image microscopique d'une biopsie de peau d'un patient atteint d'acné marqué avec des anticorps monoclonaux anti-*Propionibacterium acnes* et conjugué avec des anticorps secondaire vert (Jahns et al., 2012). 48
Figure 28 : Exemple d'une série de photographie de la peau du visage d'une patiente atteinte d'acné inflammatoire. 53
Figure 29 : Rupture de la paroi folliculaire donnant une lésion inflammatoire (Degitz et al., 2007). 60

Figure 30 : Schéma d'une papule 60
Figure 31 : Schéma d'une pustule 60
Figure 32 : Acné papulo-pustuleuse du visage (CEDEF, 2012). 61
Figure 33 : Acné nodulaire de la face (CEDEF, 2012). 61
Figure 34 : Patiente atteinte d'une acné de grade 1 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 1) (Auffret et al., 2011). 62
Figure 35 : Patient atteinte d'une acné de grade 2 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 2) (Auffret et al., 2011). 62
Figure 36 : Patiente atteinte d'une acné de grade 3 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 3) (Auffret et al., 2011). 63
Figure 37 : Patiente atteinte d'une acné de grade 4 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 4) (Auffret et al., 2011). 63
Figure 38 : Patiente atteinte d'une acné de grade 5 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 5) (Auffret et al., 2011). 63
Figure 39 : Photographies de 3 sujets appartenant au groupe ayant consommé du lait enrichi en lactoferrine et présentant une diminution clinique de leur acné (Kim et al., 2010). 68
Figure 40 : Photographies de 3 sujets appartenant au groupe ayant consommé des aliments à CG faible et présentant une diminution clinique de leur acné (Smith et al., 2007). 70
Figure 41: Variation du nombre total de lésions d'acné et de lésions inflammatoires chez 5 sujets après 8 semaines d'une supplémentation en EPA et antioxydants (Rubin et al., 2008). 72
Figure 42 : Les voies de signalisation de mTORC1 avec un régime occidental (Melnik, 2012a). 75
Figure 43 : Régulation de la synthèse de lipides par mTORC1 via lipin-1 et SREBP. 76
Figure 44 : Régulation de FoxO1 par des facteurs de croissance via PI3K/Akt (Melnik, 2010). 77
Figure 45 : Action de FoxO1 sur AR et PPARγ (Melnik, 2010). 78
Figure 46 : La régulation de l'activité de FoxO par l'activation d'Akt, JNK et MST1 (Hay, 2011). 80
Figure 47 : Mécanisme du maintien de l'homéostasie énergétique par FoxO (Hay, 2011). ... 81
Figure 48 : Rôle du régime occidental et de la puberté (via l'hormone de croissance et les androgènes) sur l'activation de mTORC1, l'inhibition de FoxO1 et la synthèse d'androgènes (Melnik et Zouboulis, 2013). 83
Figure 49 : Effet de la consommation de chocolat sur le nombre moyen de lésions acnéiformes (comédons, papules, pustules…) (n=10) (Block et al., 2011). 84
Figure 50 : Niveaux de stress et d'acné obtenue pendant des périodes sans examens et avec examens (Chiu et al., 2003). 86
Figure 51 : Relation entre la prévalence de l'acné sévère et le nombre de cigarettes fumées par jour (n = 237) (Klaz et al., 2006). 87
Figure 52 : Répartition des différents génotypes dans le groupe contrôle et le groupe avec acné (Szabó et al., 2011). 89
Figure 53 : Fréquence des génotypes de l'IL1A 4845 G>T chez les sujets témoins et les sous-groupes de patients souffrant d'acné (Szabó et al., 2010). 90
Figure 54 : Séquençage du gène codant pour le récepteur aux androgènes (AR) avec une séquence de 21 répétition du triplet CAG (Yang et al., 2009). 92

Figure 55 : Schéma de l'érythromycine 98
Figure 56 : Schéma d'une tétracycline 101
Figure 57 : Illustration de la minocycline et de ses radicaux hydroxyles qui peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène (Griffin et al., 2010). 102
Figure 58 : Schéma de l'acide azélaïque 103
Figure 59 : Illustration des actions antibactériennes de l'acide azélaïque (Sieber et Hegel, 2014)..... 104
Figure 60 : Effet de la thérapie par rétinoïde topique sur les lésions inflammatoire et non-inflammatoire (Gollnick et al., 2003)..... 106
Figure 61 : Schéma de l'action des rétinoïdes sur le facteur de transcription AP-1 via les récepteurs nucléaires RAR (Norris, 2005). 108
Figure 62 : Stabilité de l'adapalène et de la trétinoïne à la lumière du jour (Shroot et Michel, 1997)..... 109
Figure 63 : Formule de l'isotrétinoïne..... 110
Figure 64 : Métabolisme de l'acide 13-cis rétinoïque (13cRA) après administration à une culture de sébocytes, ainsi que de l'acide tout-trans-rétinoïque (atRA) (Tsukada et al., 2000). 110
Figure 65 : Schéma du peroxyde de benzoyle 114
Figure 66 : Schéma du gluconate de zinc 116
Figure 67 : Répartition des scores d'acné (légère, modérée ou sévère) attribué à chaque photographie (10) par les huit experts indépendants (Beylot et al., 2009)..... 120
Figure 68 : Algorithme de traitement de l'acné par le GEA (Auffret et al., 2011). 122
Figure 69 : Patiente atteinte d'une acné de grade 1 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 1) (Auffret et al., 2011)..... 123
Figure 70 : Patient atteint d'une acné de grade 2 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 2) (Auffret et al., 2011)..... 123
Figure 71 : Patiente atteinte d'une acné de grade 3 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 3) (Auffret et al., 2011)..... 124
Figure 72 : Patiente atteinte d'une acné de grade 4 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 4) (Auffret et al., 2011)..... 124
Figure 73 : Patiente atteinte d'une acné de grade 5 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 5) (Auffret et al., 2011)..... 125

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Patients atteints d'acné de grade 1 (Auffret et al., 2011). 155
Annexe 2 : Patients atteints d'acné de grade 2 (Auffret et al., 2011). 156
Annexe 3 : Patients atteints d'acné de grade 3 (Auffret et al., 2011). 157
Annexe 4 : Patients atteints d'acné de grade 4 Auffret et al., 2011). 158
Annexe 5 : Patients atteints d'acné de grade 5 (Auffret et al., 2011). 159
Annexe 6 : Résumé de la monographie de l'érythromycine par voie locale 160
Annexe 7 : Résumé de la monographie de l'érythromycine par voie orale..... 161
Annexe 8 : Résumé de la monographie de la clindamycine 162
Annexe 9 : Résumé de la monographie des cyclines par voie orale..... 164
Annexe 10 : Résumé de la monographie de l'acide azélaïque..... 165
Annexe 11 : Résumé de la monographie des rétinoïdes par voie topique (Thériaque, 2014 ; Doroz et al., 2013)..... 166
Annexe 12 : Résumé de la monographie de l'isotrétinoïne par voie orale. 167
Annexe 13 : Résumé de la monographie du peroxyde de benzoyle (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)..... 168
Annexe 14 : Résumé de la monographie de l'association de 35 µg d'éthinylestradiol et de 2 mg d'acétate de cyprotérone (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013) 169
Annexe 15 : Résumé de la monographie du gluconate de zinc par voie orale 171
Annexe 16 : Recommandation pour la prise en charge de l'acné (AFSSAPS, 2007) 172
Annexe 17 : Les recommandations de traitement de l'acné par La Revue Prescrire (Anonyme, 2014)..... 173

LISTE DES ABREVIATIONS

4EBP1	4E-binding protein 1
15d-PGJ2	15-désoxy-prostaglandine J2
β-ED	β-endorphine
A	Adenosine
ACh	Acétylcholine
ACTH	Adrénocorticotrophine
AF	Activation factor
AI	Autoinduce
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP	Activator protein
AR	Récepteurs nucléaires aux androgènes
Arg	Arginine
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATP	Adénosine triphosphate
BCAA	Branched-chain amino acid
C	Cytosine
CBR	Récepteur pour les endocannabinoïdes
CD	Cluster of differenciation
CG	Charge glycémique
CGRP	Peptide relié au gène calcitonine
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRH-R	Récepteur de la corticotropin-releasing hormone
CYP	Cytochrome
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DOR	Δ-Opioid receptor
DPH	Diphénhydramine
EGF	Epidermal growth factor
ELAM	Endothelial-leukocyte adhesion molecule
EPA	Acide eicosapentaénoïque
ER	Récepteurs aux œstrogènes
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
FAS	Free fatty synthase
FoxO1	Forkhead box O1
G	Guanine
GDP	Guanosine diphosphate
GH	Growth Hormone
GHR	Récepteurs de l'hormone de croissance
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
Gln	Glutamine

GM-CSF	Granulocyte/macrophage colony stimulating factor
GLUT	Glucose transporter
GTP	Guanosine triphosphate
H	Histamine
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène
hBD	human β-defensine
HLA	Human Leukocyte Antigen
HO	Hème oxygénase
HS	Hair shaft
HSD	Hydroxystéroïde déshydrogénase
HSP	Protéine de choc thermique
IκB	Inhibiteur du NF-κB
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule
IG	Indice glycémique
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
IGFBP	IGF binding protein
IKK	IκB kinase
IL	Interleukine
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
IR	Insulin receptor
IRS	insulin receptor substrate
JNK	c-Jun N-terminal kinases
K	Kératine
LA	Acide linoléique
LAM	Lipoarabinomannans
LAT	L-type amino acid transporter
LBD	Ligand binding domain
Leu	Leucine
LOX	Lysyl-oxydases
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Leucotriène
LTA	Acide lipotéichoïque
LXR	Liver X receptors
mAChR	Récepteur muscarinique de l'acétylcholine
Malonyl-CoA	Malonyl-Coenzyme A
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MCR	Récepteurs à la mélanocortine
MKK	MAPK kinase
MnSOD	Manganèse superoxyde dismutase
MNT	Medical nutrition therapy
MOR	μ-Opioid receptor
MSH	Melanocyte stimulating hormone
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1

MUC	Mucin
MZ	Maturation zone
nAChR	Récepteur nicotinique de l'acétylcholine
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
NGAL	Neutrophil gelatinase associated lipocalin
NK1R	Neurokine 1 receptor
NO	Oxyde nitrique
Nod	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
Nox	NADPH oxydase
NY	Neuropeptide Y
NZ	Necrosis zone
$O^{2\bullet-}$	Anion superoxyde
OA	Acide oléique
$ONOO^{\bullet-}$	Peroxynitrite
OPR	Récepteurs aux opioïdes
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
PA	Acide palmitique
PAF AHII	Facteur d'activation plaquettaire acétylhydrolase II
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns
PAR	Proteinase-activated receptors
Pb	Paire de base
PGN	Peptidoglycanes
PGE 2	Prostaglandines E2
PI3K	Phosphoinositide-3 kinase
PKB	Protéine kinase B
POMC	Pro-opiomélanocortine
PPR	Pattern-recognition receptors
PPAR	Peroxisome proliferator activated receptor
PR	Récepteurs à la progestérone
PZ	Peripheral zone
RAR	Retinoic acid receptor
RARE	Retinoic acid response element
Rheb	Ras homolog enriched in brain
ROS	Espèce réactive de l'oxygène
RXR	Retinoid X receptor
S6K1	S6 kinase
SHBG	Sex hormone binding globulin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOD	Superoxyde dismutase
SRE	Sterol responsive elements
SREBP-1	Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1
T	Testostérone
TAD	Transcription activation domain

TGase	Transglutaminases
TLR	Récepteurs Toll-like
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSC	Tuberous sclerosis
TRPV-1	Transient receptor potential vanilloide 1
UV	Ultraviolet
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VDR	Récepteurs de la vitamine D
VIP	Vasoactive intestinal peptide
VL	Voie locale
VNTR	Variable Number Tandem Repeats
VO	Voie orale
VPAC	Vasoactive intestinal peptide receptor

Introduction

L'acné vulgaire est le trouble cutané le plus répandu chez les adolescents et les jeunes adultes. Il est l'un des motifs de consultation les plus fréquents en dermatologie (20% des consultations) et touche environ 80 % des adolescents dans le monde (Seité et al., 2012). De ce fait, le pharmacien d'officine est souvent confronté à cette pathologie pour des demandes de conseil et pour la délivrance de médicaments. Aussi ce mémoire vise à analyser les connaissances les plus récentes des processus physiopathologiques et des médicaments permettant de les atténuer, de définir les différents facteurs de risque qui sont associés à l'acné, et de présenter les médicaments et les stratégies thérapeutiques consensuelles. Les médicaments retenus ici sont ceux qui ont reçu une AMM (Autorisation de mise sur le marché) pour le traitement de l'acné. Ils doivent obligatoirement (à l'exception du gluconate de zinc) être prescrits par un médecin « spécialiste en médecine générale » ou par un dermatologue.
Le rôle du pharmacien est aussi de conseiller les patients lors de la dispensation de ces médicaments et de recommander, si besoin, l'utilisation de produits hydratants ou d'écrans solaires. Il doit également veiller aux bonnes pratiques de prescription de certaines spécialités comme par exemple celles contenant de l'isotrétinoïne pour un usage par voie orale ou celles à base de minocycline. De plus, le pharmacien étant un acteur de santé de proximité, il est souvent le premier interlocuteur de patients acnéiques (ou de leur entourage). Dans ce cas, il peut conseiller l'utilisation de produits dermo-cosmétologiques pour atténuer l'aspect clinique des lésions et améliorer le bien-être, et orienter le patient vers une consultation médicale pour que le diagnostic puisse être établi et que le patient bénéficie d'une prise en charge médicale.

L'acné est une maladie inflammatoire des follicules pilo-sébacés. Il se traduit souvent par la formation de « boutons », comédons, dont il tire l'origine de son nom (Acné (n.f.): mot emprunté à l'anglais; forme erronée du mot grec « akmé » qui signifie pointe, sommet). L'acné implique différents facteurs que sont l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation, la colonisation par la bactérie *Propionibacterium acnes* ainsi que l'inflammation. Les 4 groupes de facteurs sont sous l'influence de diverses molécules (hormones, neuromédiateurs, cytokines…) et ils sont dans de nombreux cas interdépendants.
Aussi, le premier chapitre de cette thèse est consacré à la compréhension de la physiopathologie de l'acné. Les différentes causes de l'apparition de ces 4 groupes de facteurs, leurs conséquences cliniques, leur chronologie d'apparition ainsi que leurs interactions y sont présentées. Enfin, est établi un classement de la sévérité de l'acné en fonction de l'aspect clinique, qui est caractérisée par une séborrhée, des lésions inflammatoires et non inflammatoires puis des cicatrices (qui ne seront pas traitées ici). La hiérarchisation des différents grades de l'acné repose sur l'aspect de la peau, le nombre de lésions, leur densité et la surface cutanée atteinte.
Dans un second chapitre sont abordés les différents facteurs de risque qui peuvent conduire à l'apparition ou amplifier l'acné, et le cas échant les mécanismes qu'ils impliquent. Ces facteurs de risques concernent le mode de vie des patients acnéiques, que ce soit

l'alimentation, l'exposition au soleil ou encore la consommation de tabac. Une partie est également consacrée à l'influence du patrimoine génétique, à savoir si certains gènes peuvent prédisposer à l'acné.
Le troisième chapitre inventorie les différents médicaments disponibles en France pour le traitement des patients acnéiques en essayant de comprendre leurs mécanismes d'action et leur impact sur les 4 groupes de facteurs responsables de la pathogenèse. Ce chapitre ne traite pas des produits de dermocosmétologie, ni de la microchirurgie ou de la photothérapie (lumière, laser, photothérapie dynamique…), ni des produits et techniques additionnelles telles que l'homéopathie, la phytothérapie (Azimi et al., 2012), l'utilisation de probiotiques (Roudsari et al., 2013) ou de méthode d'acupuncture (Cao et al., 2013).
Pour finir, le quatrième chapitre est consacré aux stratégies thérapeutiques médicamenteuses en France en fonction de la sévérité de l'acné. Cette stratégie repose sur les recommandation de l'AFSSAPS (2007), du groupe GEA (Auffret et al., 2011) et de La Revue Prescrire (Anonyme, 2014).

L'ensemble de cette thèse a été rédigé avec une bibliographie la plus récente possible et s'arrêtant au mois de juin 2014.
Lors de la rédaction de cette thèse, des relations ont été systématiquement établies entre les différents grands chapitres que sont la physiopathologie de l'acné, les facteurs de risques et facteurs influençant les lésions d'acné, les outils thérapeutiques et la stratégie thérapeutique.

1 Physiopathologie de l'acné

L'acné est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle. Les caractéristiques cliniques de cette pathologie sont l'hyperséborrhée (excès de production de sébum), des lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés), des lésions inflammatoires (papules, pustules, nodules) et divers degrés de cicatrices (Figure 1). Ces éléments cliniques servent à établir la gravité et le stade de la pathogénie. La distribution de l'acné correspond à la plus forte densité d'unités pilo-sébacées au niveau du visage, du cou, de la poitrine, des épaules et du dos.

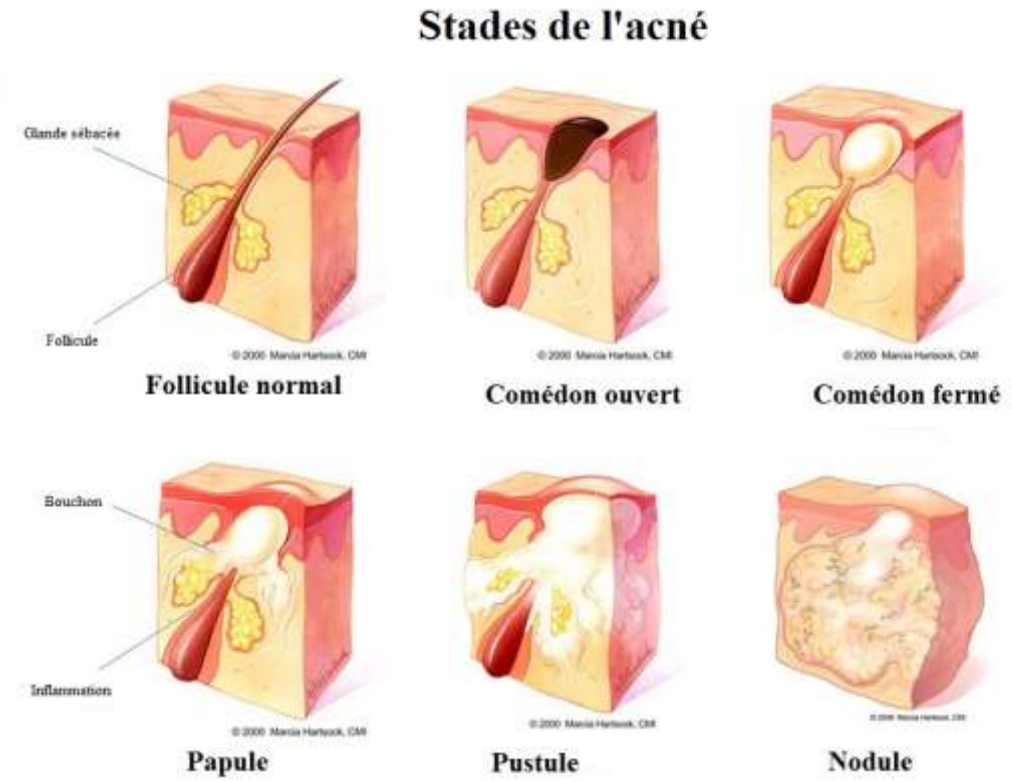

Figure 1 : Les différentes lésions d'acné.
(http://www.advancedskinwisdom.com/wordpress/2011/cosmetic-dermatologist-and-surgeon-nj/acne-and-acne-scar-treatment/)

Quatre facteurs ont un rôle essentiel dans la formation des lésions d'acné :

- l'hyperséborrhée
- l'hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé
- la colonisation du follicule par *Propionibacterium acnes*
- l'inflammation

Ces 4 facteurs sont étroitement intriqués et la séquence exacte des événements ainsi que la façon dont ils interagissent les uns avec les autres restent incertains.

1.1 Hyperséborrhée

L'hyperséborrhée correspond à une production excessive de sébum par les sébocytes qui composent les glandes sébacées. Elle provoque une modification de l'aspect de la peau, qui apparait grasse, luisante avec un grain épais, irrégulière, et avec des pores dilatés (Dubois, 2007). En effet, la quantité de sébum produite augmente et sa composition est modifiée. Ces changements sont régis par plusieurs facteurs qui modifient la biologie des sébocytes.

1.1.1 Modification de la sécrétion de sébum

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines, la plupart du temps associées à la partie supérieure d'un follicule pileux, formant ainsi l'unité pilo-sébacé (Figure 2). Les sébocytes situés à l'intérieur de la glande sébacée libèrent leur contenu par la rupture de leur membrane cellulaire et la désintégration de la cellule (sécrétion holocrine). Les glandes sébacées se trouvent principalement au niveau de la face, des narines, des oreilles, du cuir chevelu, de la vulve et de l'anus (Dubois, 2007).
La glande sébacée est composée de sébocytes à différents stades de différentiation et de maturation. La couche basale (la couche cellulaire la plus externe de la glande) est composée de petits sébocytes en mitose active qui proviennent des cellules souches sébocytaires. Ces sébocytes arrêtent de se diviser et migrent vers la lumière de la glande, c'est la période de maturation pendant laquelle ils accumulent des gouttelettes lipidiques. La période de différenciation terminale est caractérisée par une augmentation du volume cellulaire, la synthèse de lipides et une accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme et par la dégénérescence nucléaire. Une fois totalement différenciés ils se désintègrent et libèrent leur contenu au centre de la glande. Ces glandes sébacées déversent leur sébum dans un canal excréteur commun qui débouche dans le canal folliculaire (Schneider et Paus, 2010).

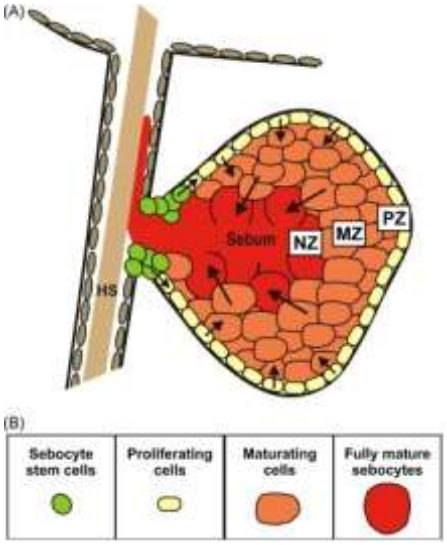

Figure 2 : Schéma des différentes étapes de la différenciation sébocytaire (Schneider et Paus, 2010). HS, Hair shaft (tige du poil) ; MZ, Maturation zone (zone de maturation) ; NZ, necrosis zone (zone de nécrose) ; PZ, peripheral zone (zone périphérique) ; Stern cells, Cellules souches sébocytaires ; Proliferating cells, Cellules en prolifération ; Maturating cells, Cellule en maturation ; Fully mature sebocytes, Sébocytes matures.

Les différents rôles du sébum ne sont encore aujourd'hui pas complètements compris et font l'objet de recherches (Picardo et al., 2009; Zouboulis et al., 2008). Le sébum est un mélange complexe de lipides qui régule l'homéostasie (l'équilibre dynamique) de la peau. Il protège la peau contre le desséchement et la chaleur. Le sébum sert aussi de protecteur contre les effets toxiques du stress oxydatif comme l'irradiation par les ultraviolets B (UV B). En effet, les sébocytes et les kératinocytes possèdent une phospholipase, la PAF AHII (Facteur d'activation plaquettaire acétylhydrolase II) qui protège les cellules contre les phospholipides oxydés (par les UVB ou autres) du sébum. L'activation et la surexpression de cette enzyme réduit l'apoptose des cellules (Marques et al., 2002). Le sébum sert aussi de barrière contre les bactéries, grâce à l'acide sapiénique qui a une activité antibactérienne innée, ainsi qu'à des peptides antibactériens. Entrent également dans sa composition des antioxydants liposolubles ainsi que des lipides pro- et anti-inflammatoires.
Les lipides du sébum sont constitués de cires, de triglycérides, d'acides gras, de squalène et en faible quantité, de cholestérol et d'esters de cholestérol (Figures 3 et 4) (Humbert, 2003). D'après les résultats expérimentaux de Greene et al. (1970), triglycérides et acides gras pris ensemble représentent la part prépondérante du sébum (57,5 %), suivis par les esters de cire (26 %) et le squalène (12 %). Le lipide le moins abondant dans le sébum est le cholestérol, qui, avec ses esters représente 4,5 % des lipides totaux. Cependant, il est peu probable que deux personnes synthétisent exactement les mêmes proportions de lipides, on admet une forte variation individuelle (Tableau 1). De plus, les lipides de la surface de la peau sont probablement modifiés par des facteurs individuels tels que la variation des concentrations enzymatiques, de pH ou encore la température extérieure (Schneider et Paus, 2010).

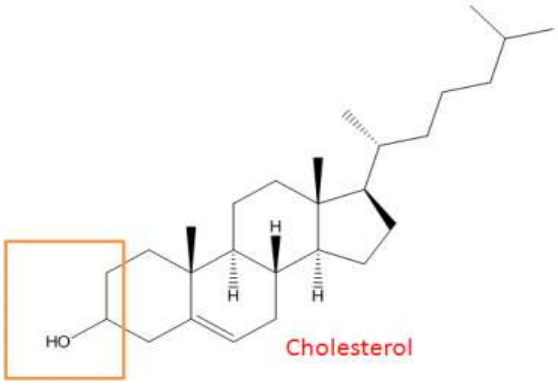

Figure 3 : Formule du cholestérol.
(http://www.learn.ppdictionary.com/exercise_and_lipoproteins2.htm)

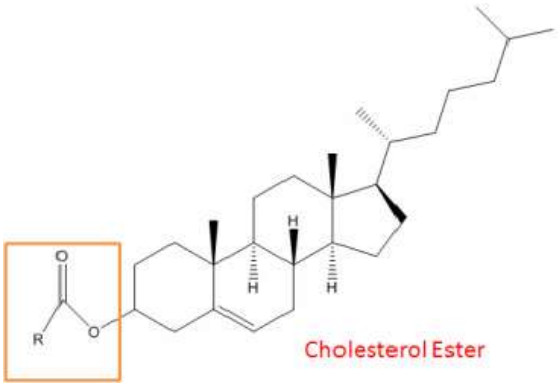

Figure 4 : Formule d'un ester de cholestérol.
(http://www.learn.ppdictionary.com/exercise_and_lipoproteins2.htm)

Chez le sujet souffrant d'acné, la production de sébum est augmentée et sa composition est modifiée (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des lipides du sébum et leur augmentation au cour de l'acné (Pappas et al., 2009 ; Picardo et al., 2009).

	Proportion du sébum chez le sujet sain (en %)	Augmentation de la production chez le sujet acnéique
Sébum total	100	+59 %
Triglycérides	30-50	+84 %
Acides gras (hors acide sapiénique)	15-30	-21 %
Acide sapiénique		+49 %
Ester de cire	26-30	+33 %
Squalène	12-20	+120 %
Ester de cholestérol	3-6	Inconnue
Cholestérol	1,5-2,5	Inconnue

1.1.2 Modification de la composition du sébum

Le tableau 1 montre une augmentation de la production de sébum chez le sujet acnéique avec une modification de la proportion des différents lipides. D'après une étude menée chez neuf hommes de 15 à 20 ans (5 sujets témoins et 4 sujets acnéiques), la production de sébum est augmentée de 59 % par rapport au sujet sain. On observe une augmentation de la production des triglycérides (+84 %), de cire (+33 %), ainsi que de squalène (+120 %) et une diminution des acides gras libres (-21 %) (Tableau 1). Mais la diminution des acides gras libres ne tient pas compte de l'acide sapiénique qui augmente de 49%, alors que celui-ci est le principal acide gras dans le sébum humain (Pappas et al., 2009) sans que sa proportion ne soit donnée.

Ces altérations ont un impact sur le développement de l'acné, notamment l'augmentation du peroxyde de squalène et de l'acide palmitique, et la diminution de l'acide linoléique et du ratio acides gras saturés / acides gras insaturés (avec une augmentation de l'acide sapiénique). Les effets de ces différents lipides sont détaillés et résumés dans le tableau 2.

1.1.2.1 Conséquences de l'augmentation du peroxyde de squalène

L'augmentation importante de la quantité de squalène (Figure 5) pourrait en faire un marqueur lipidique associé à l'acné (Pappas et al., 2009). La sécrétion de sébum est plus précoce chez les enfants atteints d'acné que chez les enfants sains, mais elle n'est pas corrélée à une apparition précoce de la puberté. Cette sécrétion est associée à l'expansion de la bactérie *Propionibacterium acnes*, présentée dans le chapitre 1.3 (Mourelatos et al., 2007).

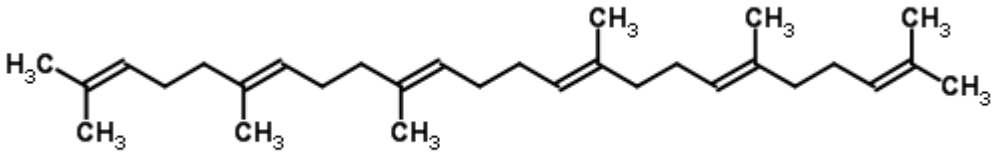

Figure 5 : Formule du squalène. (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.553635.html)

Sous l'effet des rayons UV, le squalène, qui possède 6 doubles liaisons, se transforme facilement en peroxyde de squalène qui a démontré une activité comédogène sur modèle animal. En effet, plus le squalène est peroxydé, plus la taille des comédons est importante (Motoyoshi, 1983). Les comédons des patients atteints d'acné semblent être enrichis en peroxyde de squalène. Le peroxyde de squalène entraîne une prolifération des kératinocytes, ce qui laisse penser que la modification de la composition du sébum est directement impliquée dans la formation de comédons. Il provoque également une hyperplasie des glandes sébacées (Ottaviani et al., 2010). Les kératinocytes stimulés par le peroxyde de squalène présentent une activité accrue des lysyl-oxydases (LOX). Les LOX sont des enzymes impliquées dans la formation de lipoperoxydes qui participeraient au développement de maladies inflammatoires de la peau avec prolifération excessive de kératinocytes comme dans le psoriasis et la dermatite atopique. La LOX-5 entraîne la synthèse de leucotriènes B4 (LTB4), qui est un agent chimiotactique puissant pouvant recruter des neutrophiles et des macrophages (Chapitre 1.4.4). La synthèse de LTB4 est augmentée par des médiateurs inflammatoires et le LTB4 lui-même stimule la production d'un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires ce qui atteste de sa capacité à augmenter et prolonger l'inflammation (Chapitre 1.4.4). Le peroxyde de squalène provoque une augmentation de la synthèse de NF-κB (Nuclear factor-kappa B) par les kératinocytes entrainant une augmentation de l'expression et de la sécrétion de l'IL-6 (Interleukine-6) qui stimule la prolifération des kératinocytes. La synthèse de l'IL-6 est aussi contrôlée par les récepteurs PPAR-α (Peroxisome proliferator activated receptor) qui exercent un rôle de modulateur dans la réponse inflammatoire en régulant NF-κB. Une élévation des PPAR-α est retrouvée chez les kératinocytes stimulés par le peroxyde de squalène probablement comme réponse anti-inflammatoire. En effet, cette élévation des PPAR-α entraîne un retour à des valeurs normales de NF-κB et IL-6 (Figure 6). Le peroxyde de squalène induit donc une réponse inflammatoire des kératinocytes par l'activation de la LOX et l'augmentation de la cytokine pro-inflammatoire IL-6. Cela entraine une réaction anti-inflammatoire concomitante des kératinocytes par l'augmentation des PPAR-α (Ottaviani et al., 2006).

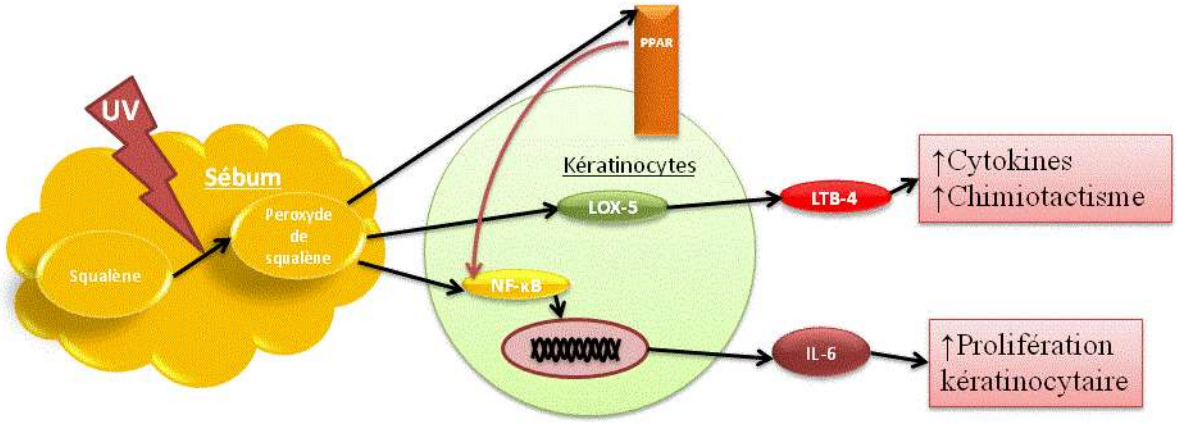

Figure 6 : Schéma des effets du peroxyde de squalène sur les kératinocytes.

1.1.2.2 Effets de l'acide linoléique et de l'acide palmitique dans la pathogenèse de l'acné

Les principaux acides gras sécrétés par les glandes sébacées sont l'acide linoléique (LA), l'acide palmitique (PA) et de l'acide oléique (OA). La modification de la quantité de LA modifierait le fonctionnement des kératinocytes. En effet, de faibles niveaux d'acide linoléique ont été observés à la surface de la peau, et dans les lipides des patients souffrant d'acné. Cela pourrait indiquer une carence en acides gras essentiels dans les cellules de l'épithélium folliculaire et pourrait induire une hyperkératinisation (Downing et al., 1986). De plus, LA diminue de manière significative la phagocytose et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les neutrophiles (voir le chapitre 1.3.4.2). Une carence en LA contribuerait donc à l'aggravation de la réaction inflammatoire (voir les chapitres 1.3.3 et 1.4) (Akamatsu et al., 1990). De plus, l'application topique d'acide linoléique pendant 1 mois permet de réduire de près de 25 % la taille globale des microcomédons confirmant ainsi l'effet de cet acide gras (Letawe et al., 1998). En revanche, LA stimule l'hyperséborrhée car il induit l'accumulation de lipides dans les sébocytes, l'augmentation de la taille des gouttelettes des lipides ainsi que de la taille des sébocytes (Figure 7) (Chen et al., 2003). La diminution de l'acide linoléique chez le patient acnéique aurait donc un effet plutôt protecteur contre l'hypersécrétion de sébum.

Au contraire de LA, la quantité de PA augmente chez les patients acnéiques et entraine la synthèse de l'IL-6, l'IL-1β et du TNF-α (Chapitres 1.3.3 et 1.4) par les kératinocytes. L'augmentation de l'IL-6 entraine une hyperkératinisation (Zhou et al., 2013) comme avec le peroxyde de squalène (Figure 6).

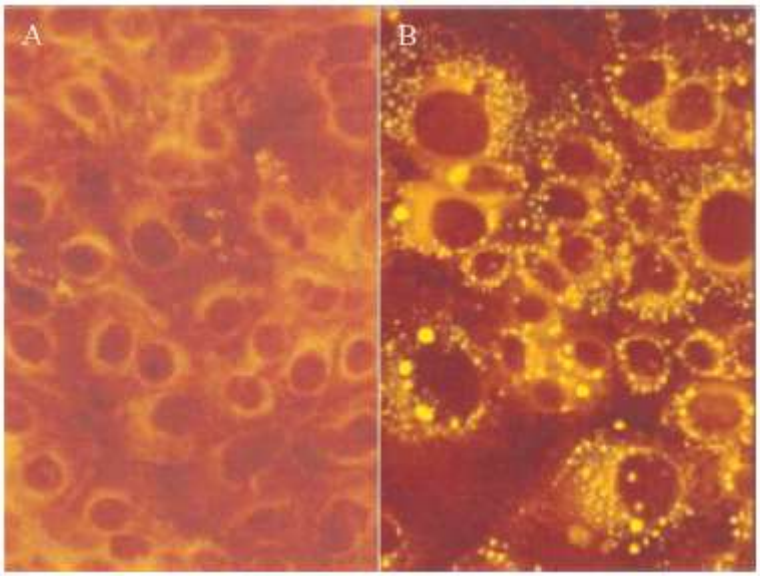

Figure 7 : Coloration de sébocytes au rouge du Nil avant (A) et après (B) adjonction d'acide linoléique pendant 48 heures. La taille des sébocytes ainsi que la taille des gouttelettes de lipides est augmentée dans (B) (Chen et al., 2003).

1.1.2.3 Incidences de la hausse des acides gras insaturés

Le ratio acide gras saturé / acide gras insaturé est modifié chez les sujets atteints d'acné. Il y a une augmentation de la part des acides gras insaturés, notamment une monoinsaturation sur le C16 correspondant à l'acide palmitique (Figure 8) qui gagne une double liaison pour devenir l'acide sapiénique (Figure 9) (Ottaviani et al., 2010). L'acide sapiénique est le principal acide gras retrouvé dans le sébum et il n'existe que chez l'homme. Chez le sujet atteint d'acné, sa production augmente de 49 % alors que la part des autres acides gras diminue (Pappas et al., 2009). Cet acide gras semble être impliqué dans pathogenèse de l'acné tout en possédant une activité antibactérienne (Ge et al., 2003). En effet, certains organismes sont sensibles aux acides gras tels que des staphylocoques (*S. aureus , S. pyogenes , S. epidermidis*) ou des *micrococcus,* mais *Propionibacterium acnes* n'est pas connu pour y être sensible (Drake et al., 2008). Cette désaturation des acides gras est associée à la gravité des manifestations cliniques de l'acné et pourrait jouer un rôle majeur dans la sébogénèse (Ottaviani et al., 2010).

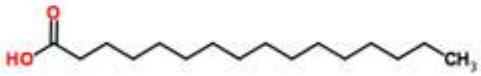

Figure 8 : Schéma de l'acide palmitique. (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.960.html)

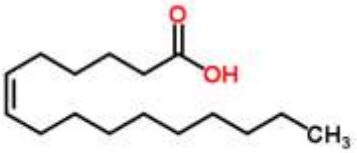

Figure 9 : Schéma de l'acide sapiénique. (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4471844.html)

Tableau 2 : Conséquences de la modification de la composition du sébum chez les patients atteints d'acné.

Lipides	**Modification de la quantité chez les patients acnéiques**	**Conséquences sur :**			
		La séborrhée	**La kératinisation**	**La colonisation de *P. acnes***	**L'inflammation**
Squalène et peroxyde de squalène	↑	↑Taille des glandes sébacées	↑Prolifération des kératinocytes ↑Taille des comédons		↑Cytokines (dont IL-6) ↑LTB-4
Acide linoléique	↓	↓Accumulation de lipides ↓Taille des sébocytes	↑kératinisation		↑ROS ↑Phagocytose
Acide palmitique	↑		↑Prolifération des kératinocytes		↑ IL-6 ↑IL-1β ↑TNF-α
Acide sapiénique	↑	↑ Sébogénèse ?		Action antibactérienne ?	

1.1.3 Modification de la biologie des sébocytes

La fonction biologique des sébocytes est régie par plusieurs facteurs, notamment des ligands de récepteurs exprimés dans les sébocytes, tels que des hormones sexuelles (les androgènes, les œstrogènes et la progestérone) ou des facteurs de croissance (IGF-1 et GH). Ces sébocytes sont également sensibles aux neuropeptides parmi lesquels on retrouve le CRH, la β-endorphine, la MSH, les endocannabinoïdes, la substance P, l'acétylcholine et aux ligands des récepteurs TRPV-1 tels que la capsaïcine. On retrouve aussi les PPAR et les LXR, deux récepteurs nucléaires impliqués dans les modifications biologiques des sébocytes. Enfin, l'histamine, les rétinoïdes, la vitamine D, le VIP (ainsi que NY et CGRP) et le TNF-α agissent aussi sur les sébocytes (Tableau 3). Le complexe ligand-récepteur active des voies impliquant la prolifération cellulaire, la différenciation, la lipogenèse et la sécrétion de facteurs inflammatoires comme les cytokines. Ces différents facteurs identifiés pour avoir un rôle dans la pathogenèse de l'acné et/ou dans son traitement sont détaillés ci-dessous.

1.1.3.1 Rôle des hormones sexuelles (androgènes, œstrogènes et progestérone)

Les androgènes sont sans doute les hormones les plus importantes contrôlant l'activité des glandes sébacées. Ce sont des hormones stéroïdiennes qui stimulent le développement des caractères masculins. Elles sont produites au sein de la glande sébacée à partir de la déhydroépiandrostérone (DHEA). La glande sébacée possède trois enzymes capables de

métaboliser les stéroïdes à partir de la DHEA. La 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD) transforme la DHEA en androstènedione qui elle-même est convertie en testostérone par la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase (17β-HSD). La testostérone est ensuite convertie en 5α-dihydrotestosérone (5α-DHT) par l'enzyme 5α-réductase, principalement de type I, dans les sébocytes (Figure 10). La testostérone produite par les sébocytes est en grande partie issue de la conversion de la DHEA. La synthèse de testostérone utilisant le cholestérol sérique semble jouer un rôle mineur. Le développement d'antagonistes sélectifs contre les enzymes 3β-HSD et 17β-HSD pourrait donc avoir un potentiel rôle thérapeutique dans l'acné.

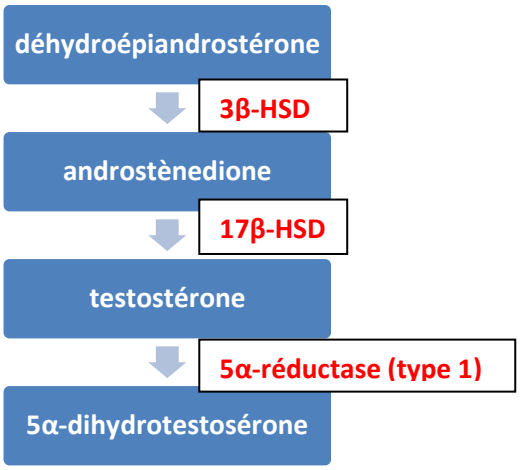

Figure 10 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées (Arora et al., 2011).

Les androgènes expliquent en partie le lien entre l'activité des glandes sébacées et la puberté. En effet, à la puberté, l'augmentation de la production d'androgènes provoque une sécrétion accrue de sébum par les glandes sébacées que ce soit chez l'homme ou la femme. De plus, des troubles du métabolisme des androgènes sont souvent suspectés chez les femmes ou les enfants prépubères atteints d'acné (pas chez l'homme) (Arora et al., 2011). En effet, chez les femmes, l'acné peut s'accompagner d'une hyperandrogénie (Slayden et al., 2001 ; Cibula et al., 2001).

Par ailleurs, on observe en moyenne une augmentation des taux circulants d'androgènes chez les femmes atteintes d'acné par rapport à des femmes saines, bien que la majorité des femmes acnéiques présente des niveaux d'androgènes dans les limites normales (Arora et al., 2011). En revanche, la sévérité de l'acné n'est pas déterminée par le taux d'androgènes chez les femmes (Cibula et al., 2001). Comme chez la plupart des patients présentant une hyperséborrhée, l'augmentation de la production de sébum se produit également avec des taux sériques normaux d'androgènes, l'augmentation de la sensibilité des sébocytes aux androgènes est la cause présumée.

La 5α-réductase (Figure 10) est également supposée avoir un rôle important (Degitz et al., 2007). Elle existe sous 3 isoformes, et leur mode d'expression varie en fonction des tissus et des espèces. Le type I s'exprime principalement dans les sébocytes, les kératinocytes et les fibroblastes dermiques. Le type III a été plus récemment découvert (Uemura et al., 2008) et son implication sur la sécrétion sébacée est inconnue. Une déficience en 5α-réductase de type II ne modifie pas le taux de production de sébum, ce qui suggère que la 5α-DHT (Figure 7)

produite dans les sébocytes est fonction de la 5α-réductase de type I. Toutefois, des études cliniques (Leyden et al., 2004) et *in vitro* (Seiffert et al., 2007), avec des inhibiteur sélectifs de type I n'ont pas montré réduire de façon significative la production de sébum, ce qui indique que la suppression de la 5α-réductase seule pourrait ne pas être suffisante pour améliorer l'acné. De surcroît, l'activité de la 5α-réductase de type I ne semblait pas modifiée entre un sujet atteint d'acné et un sujet sain, ce qui devra être confirmé car le nombre de sujets étudiés est très faible (Arora et al., 2011).

La testostérone et la 5α-DHT forment un complexe avec les récepteurs nucléaires aux androgènes (AR) présents dans les sébocytes des glandes sébacées (Arora et al., 2011). La 5α-DHT se lie à l'AR avec une plus grande affinité que la testostérone et le complexe 5α-DHT/AR semble être plus stable et, par conséquent, plus puissant. Le complexe androgène récepteur subit une translocation du cytosol vers le noyau des cellules sébacées et sert de facteur de transcription pour réguler des gènes impliqués dans la biologie des sébocytes. Ces gènes sont probablement impliqués au niveau de la croissance cellulaire et de la lipogenèse mais ils restent en parti inconnus (Arora et al., 2011; George et al., 2008).

Les différents effets des androgènes sur la séborrhée sont les suivants :

- Action sur la prolifération des sébocytes : Les sébocytes humains ont montré une induction dose-dépendante de leur prolifération par la testostérone (Akamatsu et al., 1993) et la 5α-DHT (Zouboulis et al., 1999 ; Rosignoli et al., 2003).
- Action sur la différenciation et la lipogenèse : La testostérone seule n'a aucun effet sur la synthèse de sébum par les sébocytes *in vitro* (Chen et al., 2003 ; Makrantonaki et Zouboulis, 2007). Il en est de même pour la 5α-DHT (Rosenfield et al., 1998). Cela contraste avec les résultats obtenus *in vivo*, car l'administration de testostérone est connue pour stimuler la prolifération des sébocytes et la production de lipides. De plus, l'acné se développe suite à l'augmentation des taux d'androgènes lors de la puberté (Rosenfield et al., 1998). La 5α-DHT entraine, *in vivo*, une augmentation de la taille des sébocytes et de la synthèse de lipides. La synthèse de lipides se fait via une régulation à la hausse et une activation du « Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1 » (SREBP-1) (décrit dans la partie 1.1.3.2) (Rosignoli et al., 2003). Le fait que les résultats *in vitro* et *in vivo* ne sont pas les mêmes laissent penser qu'un cofacteur peut être nécessaire pour la différenciation des sébocytes. Les résultats actuels penchent en faveur de l'action des PPAR et de leurs ligands. En effet, l'interaction entre la DHT et divers ligands (tels que les thiazolidinediones) de PPAR induit la différenciation terminale (phase de maturation et de lipogenèse) de cellules préputiales qui fonctionnent comme des sébocytes (Rosenfield et al., 1998). De plus, la testostérone et l'acide linoléique (Chapitre 1.1.2.2), qui est un ligand des récepteurs PPAR, ont montré un effet synergique sur la synthèse de lipides sébacés (Figure 11) (Makrantonaki et Zouboulis, 2007).

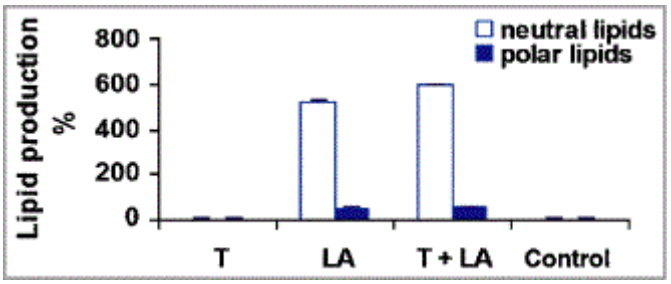

Figure 11 : Synthèse de lipides dans des sébocytes après traitement par de la testostérone (T), de l'acide linoléique (LA) ou les deux (Makrantonaki et Zouboulis, 2007).

De plus, la 5α-DHT est également capable d'entrainer l'augmentation de l'expression de l'IL-1α, l'IL-6 et du TNF-α par les sébocytes (Lee et al., 2010).

Les œstrogènes (Œstradiol, estrone, estriol), sont des hormones sexuelles femelles stéroïdes et agissent sur les sébocytes via les récepteurs aux œstrogènes α (ER-α). Les œstrogènes proviennent de la transformation de la testostérone et de ses dérivés par l'aromatase. Ils entrainent un effet inhibiteur sur l'activité excessive des glandes sébacées *in vivo* (Zouboulis et al., 2002). D'ailleurs une diminution de la production d'œstrogènes entraîne une aggravation de l'acné. Ils auraient un rôle protecteur vis-à-vis de l'acné en réduisant l'action et la production des androgènes et en régulant des gènes impliqués dans la croissance des glandes sébacées ou la production de lipides (Arora et al., 2011).

La progestérone quant à elle aggraverait l'acné en augmentant la sécrétion de sébum, en stimulant la prolifération des kératinocytes et en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires. Il n'a y que peu de littérature sur le rôle de la progestérone sur la sécrétion de sébum, de plus, les sébocytes ne possèdent pas de récepteurs à la progestérone (PR). La progestérone est un inhibiteur compétitif de la 5α réductase mais son impact sur la réduction de la sécrétion sébacée est minime (Arora et al., 2011).

1.1.3.2 Incidence des facteurs de croissance (IGF-1 et GH)

Un facteur de croissance hormonal interfère également au niveau des sécrétions sébacées, c'est l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1). C'est une hormone peptidique ayant une structure chimique semblable à celle de l'insuline. C'est un facteur de croissance qui augmente durant la puberté sous l'action de l'hormone de croissance (GH : Growth Hormone). L'IGF-1 provoque une augmentation de la synthèse d'androgènes au niveau des surrénales et des gonades et stimule la 5α-réductase. Elle stimule également la transduction du signal des récepteurs aux androgènes (Melnik et Schmitz, 2009). De plus elle amplifie la lipogenèse via une augmentation de l'expression de l'ARNm (Acide ribonucléique messager) et de la synthèse protéique des « Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1» (SREBP-1) (Smith et al., 2006). Pendant le processus de formation de sébum, plusieurs facteurs de transcription agissent comme régulateurs primaires dans l'induction de l'expression des gènes lipogéniques. Les SREBP sont présents dans le cytoplasme sous une forme inactive. Ils sont activés par

clivage protéasique suite à divers stimuli et se déplacent du cytoplasme vers le noyau pour activer des séquences d'ADN spécifique, les « sterol responsive elements » (SRE), qui contrôlent la région codant pour des enzymes nécessaires à la fabrication des lipides tels que la FAS (free fatty synthase) (Chapitre 1.1.3.5) (Choi et al, 2012). Ces effets sur les androgènes et les SREBP peuvent être expliqués par l'effet sur la kinase mTORC1 (Mammalian target of rapamycin complex 1) et le facteur de transcription nucléaire FoxO1 (Forkhead box O1) (Chapitre 2.1.3.4). L'augmentation des taux sériques d'IGF-1 et d'androgènes a été observée chez l'adulte souffrant d'acné (Aizawa et Niimura, 1995 ; Cappel et al., 2005). Les taux sériques d'IGF-1 sont aussi en corrélation directe avec la quantité de sébum sur le visage, si la concentration d'IGF-1 augmente la quantité de sébum sécrété est plus importante (Vora et al., 2008). Plus récemment, Tasli et al. (2013) ont montré que le polymorphisme du gène codant l'IGF-1 peut contribuer à une prédisposition à l'acné (Chapitre 2.4.5).

GH agit aussi directement sur les sébocytes, via les récepteurs de l'hormone de croissance (GHR), en augmentant la différenciation et l'effet de la 5α-DHT sur la différenciation des sébocytes (Deplewki et Rosenfield, 1999).

1.1.3.3 Action des neuropeptides

Les neuropeptides sont un groupe hétérogène de peptides biologiquement actifs qui sont présents dans les neurones des systèmes nerveux central et périphérique. Toutefois, il a été montré que la peau humaine, et en particulier la glande sébacée humaine exprime des récepteurs fonctionnels aux neuropeptides, tels que (a) l'hormone corticotrope (corticolibérine/CRH), (b) la β-endorphine, (c) l'hormone mélanotrope (mélanotropine/MSH/ mélanocortines), (d) les endocannabinoïdes, (e) la substance P, (f) l'acétylcholine ainsi qu'aux (g) ligands des récepteurs TRPV-1. Les récepteurs de ces neuropeptides modulent la prolifération et la différenciation des sébocytes, la production de sébum et de cytokines inflammatoires ainsi que le métabolisme des androgènes.

(a) Les sébocytes sont sensibles à la corticolibérine (CRH ou corticotropin-releasing hormone) qui est un neuropeptide sécrété par l'hypothalamus mais aussi par des cellules cutanées comme les kératinocytes. La corticolibérine est l'hormone de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui agit comme coordinateur central de la réponse au stress. Cette hormone stimule la sécrétion de POMC (Pro-opiomélanocortine) par l'hypophyse. Comme le montre la figure 12, POMC se scinde alors en plusieurs parties : (i) l'ACTH ou adrénocorticotrophine (hormone qui entre autre stimule la synthèse des gluco- et des minéralo-corticoïdes par la corticosurrénales), (ii) les mélanotropines α et γ (ou MSH pour melanocyte stimulating hormone) qui stimulent la production de mélanine par les mélanocytes, (iii) ainsi qu'en endorphine et lipotropine (Slominski et al., 2000; Zouboulis et al., 2002).

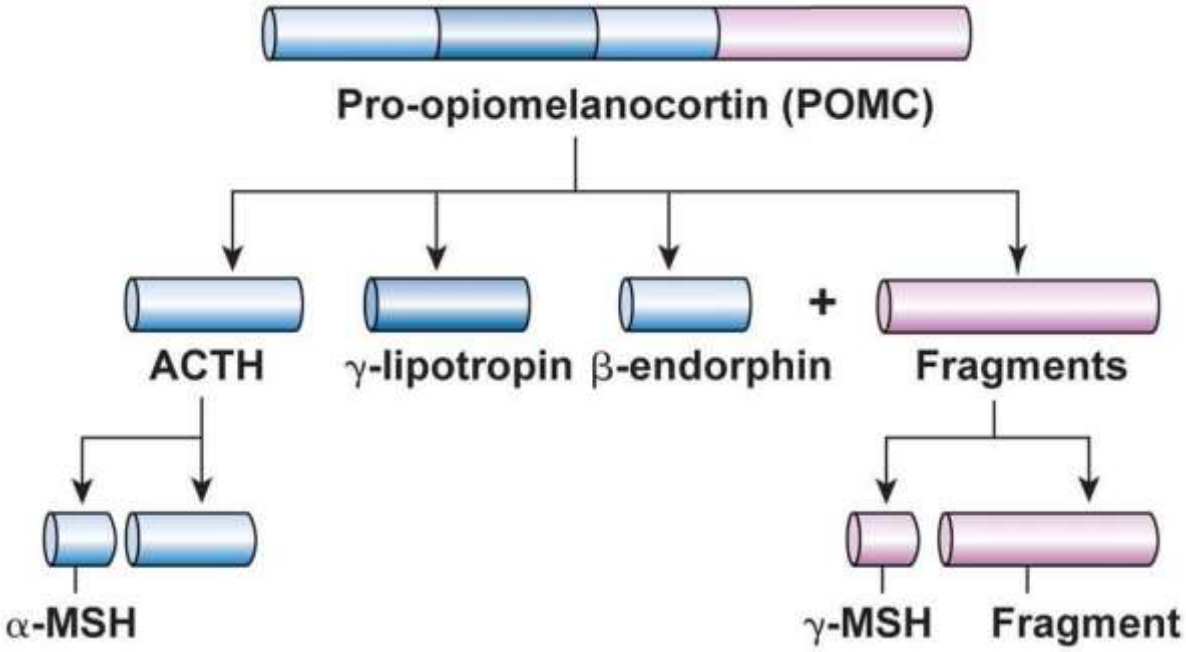

Figure 12 : Schéma du métabolisme de POMC.
(http://www.studyblue.com/notes/note/n/endo-1/deck/2689504)

La CRH a un rôle dans la régulation de la synthèse des lipides par les sébocytes. En effet, l'augmentation de la concentration en CRH entraîne une synthèse accrue de lipides par les sébocytes. La CRH entraîne également une augmentation de la 3β-HSD, enzyme responsable de la synthèse d'androgènes. Cette régulation se fait via les récepteur CRH-R1 (Récepteur de la corticotropin-releasing hormone) et CRH-R2, CRH-R1 étant les plus présents sur les sébocytes (Zouboulis et al., 2002). La CRH stimule également la synthèse de cytokines telles que l'IL-6 et l'IL-8 par les sébocytes. Par contre CRH inhibe la prolifération sébocytaire (Krause et al., 2007). L'expression de CRH est régulée à la hausse dans les glandes sébacées atteintes par l'acné par rapport aux glandes non atteintes chez le sujet acnéique et les glandes sébacées de sujets sains (Zouboulis et al., 2009).

(b) La β-endorphine (β-ED), une hormone issue de POMP, agit sur la biologie du sébocyte. La β-ED agit via des récepteurs à 2 opioïdes (OPR) : le μ-OR (MOR) pour lequel la β-ED a une forte affinité, et le Δ-OR (DOR) qui présente une affinité plus faible. Les récepteurs MOR sont présents dans les glandes sébacées de la peau humaine et principalement sur les sébocytes périphériques. La β-ED réduit la croissance des sébocytes et augmente la lipogenèse (Böhm et al., 2004).

(c) Les récepteurs à la mélanocortine (MCR) sont aussi capables d'induire une hyperséborrhée quand ils sont stimulés par l'α-MSH. Ils interviennent dans la lipogenèse, le métabolisme des androgènes et la libération de cytokines (Auffret, 2010). Plus particulièrement les MCR1, présents sur les kératinocytes et les sébocytes, ont un rôle dans la réponse immunitaire et inflammatoire. D'ailleurs l'expression de MCR1 est augmentée dans les glandes sébacées des patients atteints d'acné. Les MCR5 présents sur les sébocytes différenciés (au centre de la glande) sont impliqués dans la régulation des lipides sébacés.

Leur stimulation entraîne la lipogenèse dans le sébocytes. En effet, une déficience en MCR5 entraine une diminution de la sécrétion de lipides par les glandes sébacées. L'α-MSH induit la différenciation des sébocytes avec une induction des récepteurs MCR5 qui sont utilisés comme des marqueurs de la différenciation sébocytaire (Zhang et al., 2011). L'α-MSH module la sécrétion de l'IL-8 par les sébocytes via les récepteurs MCR1. En effet, en mettant des sébocytes en présence d'IL-1β cela entraine une sécrétion d'IL-8, mais en co-incubant α-MSH avec l'IL-1β, la libération d'IL-8 est partiellement bloquée. En revanche, α-MSH seul avec les sébocytes n'induit pas de diminution de production d'IL-8. De plus, des cytokines pro-inflammatoires sont produites dans les lésions d'acné (chapitre 1.3.3 et 1.4) entrainant une expression accrue de récepteurs MC1R par les sébocytes générant ainsi un mécanisme de rétroaction négatif par l'α-MSH qui exerce une action anti-inflammatoire. En modulant la sécrétion d'IL-8, α-MSH pourrait agir comme un modulateur de la réponse inflammatoire du follicule pilo-sébacée.

L'augmentation de CRH, β-ED et α-MSH peut expliquer l'hyperséborrhée induite par le stress (Böhm et al., 2002) (Chapitre 2.2).

(d) Les sébocytes humains présentent aussi un récepteur pour les endocannabinoïdes (cannabinoïdes endogènes sécrétés par l'homme), le récepteur CBR2 (mais pas le CBR1). Les endocannabinoïdes présents dans les sébocytes stimulent la différenciation mais également la mort cellulaire du sébocyte principalement par apoptose. Les endocannabinoïdes semblent ainsi jouer un rôle dans la production du sébum ainsi que sur la mort cellulaire des sébocytes (Dobrosi et al., 2008).

(e) La production d'un neuropeptide, la substance P, qui lui aussi est libéré lors d'un stress, est plus importante dans les terminaisons nerveuses autour des glandes sébacées chez le sujet acnéique que chez le sujet sain. La substance P va se fixer sur les récepteurs aux neurokines 1 (NK1). Les glandes sébacées et les sébocytes stimulés par la substance P augmentent de taille et le nombre de vacuoles de sébum dans les sébocytes s'amplifie. De plus, la substance P stimule la croissance les sébocytes germinatifs. Ce neuropeptide entraîne une prolifération et une différenciation des glandes sébacées (Toyoda et al., 2002). La substance P mise au contact des sébocytes entraîne également une augmentation de l'expression de IL-1, IL-6, TNF-α et PPARγ ce qui montre qu'elle joue aussi un rôle sur les processus inflammatoires (Lee et al., 2008).

(f) L'acétylcholine (ACh) est capable d'induire la lipogenèse dans les sébocytes. L'acétylcholine est un neurotransmetteur cholinergique qui agit principalement par l'intermédiaire de deux types de récepteurs, les récepteurs nicotiniques (nAChR) et les récepteurs muscarinique de l'acétylcholine (mAChR). Les sébocytes expriment un récepteur muscarinique, le nAChRα7, qui une fois stimulé par l'ACh entraine la synthèse de lipides. Un mécanisme possible par lequel l'ACh provoque la synthèse lipidique et l'augmentation d'ERK (Extracellular signal-regulated kinases) et PPARγ. Les ERK font partie de la famille des MAPK (mitogen-activated protein kinase) qui sont une catégorie de protéines enzymatiques (kinases) qui provoque la transcription de nombreux gènes suite à la

phosphorylation de substrat cytoplasmiques (décrit sur la figure 15, chapitre 1.3.3.1). De plus, le récepteur nAChRα7 joue un rôle important sur l'adhésion, la migration, la différenciation et l'apoptose des kératinocytes (Li et al., 2013).

(g) Le récepteur « transient receptor potential vanilloide 1 » (TRPV-1) joue un rôle sur la glande sébacée. Le TRPV-1 est impliqué dans les mécanismes nociceptifs qui par définition génèrent la douleur. On le trouve habituellement sur les extrémités neuronales mais il est également exprimé sur les sébocytes. Un agoniste des récepteurs TRPV-1, la capsaïcine (molécule piquante que l'on retrouve dans les piments notamment) (Figure 13), entraîne une inhibition de la synthèse des lipides par les sébocytes. La capsaïcine à faible dose stimule la prolifération des sébocytes via TRPV-1, tandis que des concentrations plus élevées inhibent la croissance sébocytaire et induisent la mort cellulaire indépendamment des récepteurs TRPV-1. La capsaïcine diminue la transcription des récepteurs PPAR et des récepteurs RXR (retinoid X receptor) (récepteurs connus pour augmenter la synthèse de lipides une fois stimulés), qui pourraient être des médiateurs de l'inhibition de la synthèse des lipides par les capsaïcine. D'autre part, la stimulation prolongée des récepteurs TRPV-1 neuronale, par la capsaïcine administrée par voie topique, peut entraîner la diminution de la concentration en neuropeptides des neurones sensitifs, parmi lesquels on retrouve la substance P (qui augmente la prolifération et la différenciation des glandes sébacées). Enfin, la capsaïcine inhibe la libération d'IL-1β mais n'a pas d'influence sur l'IL-6 et le TNF-α et serait aussi impliquée dans l'inflammation. La capsaïcine, via les récepteurs TRPV-1 (et indirectement les récepteurs PPAR et RXR) diminue la synthèse des lipides. Elle provoque indirectement une réduction de la prolifération et de la différenciation des sébocytes via la réduction de la sécrétion de la substance P. Ces résultats laissent penser qu'une stimulation insuffisante des TRPV-1 peut contribuer à la pathogenèse de l'acné (Tóth et al., 2009), mais d'autres recherches sont nécessaires pour connaitre les rôles et les mécanismes exacts des récepteurs TRPV-1.

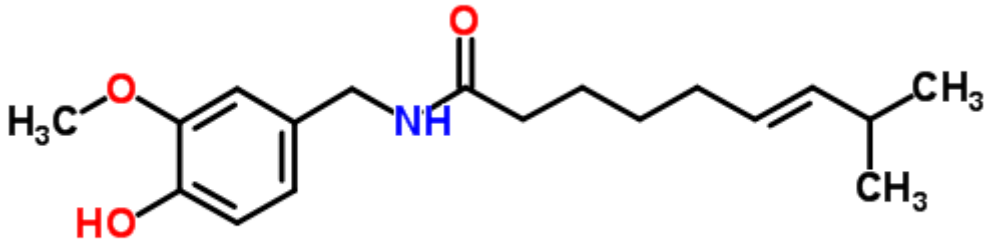

Figure 13 : Structure de la capsaïcine.
(http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1265957.html

1.1.3.4 Fonctions des récepteurs PPAR et LXR

L'implication des récepteurs nucléaires PPAR dans la pathogenèse de l'acné est de plus en plus décrite. Ainsi :
- Une élévation des PPARα est retrouvée chez les kératinocytes stimulés par le peroxyde de squalène, entrainant une réduction des niveaux d'IL-6.
- Les ligands des PPAR auraient un effet synergique avec les androgènes pour la différenciation des sébocytes.
- L'ACh provoque la synthèse lipidique probablement via PPARγ et ERK.
- La capsaïcine diminue la transcription des récepteurs PPAR et des récepteurs RXR.

Ces récepteurs nucléaires PPAR sont connus pour jouer un rôle dans la biologie des sébocytes mais les mécanismes d'action sont encore mal/non connus. D'autres récepteurs nucléaires, les LXR influent sur la sébogénèse et modifient l'expression des PPAR.

Les PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) sont des récepteurs nucléaires présents dans la glande sébacée. L'identité des ligands qui agissent sur les PPAR de la peau n'est que partiellement connue, on recense des acides gras (acide linoléique, acide arachidonique, acide oléique…), des eicosanoïdes (Leucotriènes B 4 : LTB4, prostaglandine J 2 : 15d-PGJ 2), des xénobiotiques (fibrates, glitazones…) et diverses molécules (GW7647, GW0742…) (Trivedi et al., 2006 ; Downie et al., 2004).
Les récepteurs PPAR sont présents chez l'homme sous forme de trois isotypes, PPAR α, β/δ (appelés désormais PPAR β) et γ. Ils sont tous les trois présents dans les sébocytes, PPAR α et γ y sont prédominants (Michalik et Wahli, 2007). Les PPAR sont impliqués dans diverses activités biologiques des cellules de l'épiderme telles que la prolifération et la différenciation des kératinocytes ainsi que dans la différenciation des sébocytes, et le métabolisme des lipides (Michalik et Wahli, 2007). Mais l'effet des différents récepteurs PPAR ainsi que leurs agonistes sur la lipogenèse est difficile à établir en raison de rapports contradictoires (Tableau 3) :

- Trivedi et al. (2006) ont observé une augmentation de la production de sébum chez les patients diabétiques traités par glitazone (pioglitazone : ACTOS® et rosiglitazone : AVANDIA®) et chez les patients hyperlipidémiques traités par fibrates (gemfibrozil : LIPUR® et fénofibrate : LIPANTHYL®, SECALIP®, FEGENOR®…). En effet, les patients traités avec ces glitazones, qui sont des agonistes pour les récepteurs PPARγ, ont montré une augmentation de 37 % de leur sécrétion de sébum par rapport à un groupe témoin de diabétiques n'utilisant pas de glitazones. Il en est de même pour les patients traités avec des fibrates, connus pour être agonistes des récepteurs PPARα. Ces patients ont présenté une hausse de 77 % de leur sécrétion sébacée par rapport à un groupe témoin (présentant également une hyperlipidémie non traitée par fibrate). Ces résultats montrent que l'administration, *in vivo*, d'agonistes des récepteur PPARα et γ entraine une hyperséborrhée.

- Downie et al. (2004) ont isolé des glandes sébacées et ont testé différents ligands des récepteurs PPAR pour évaluer leurs effets sur la lipogenèse. Que se soit des ligands des récepteurs PPAR α, β ou γ, ils ont tous montré une activité inhibitrice sur la lipogenèse. Ce fut

le cas pour la rosiglitazone, allant à contre-sens des résultats trouvés *in vivo* par Trivedi et al. en 2006.

- D'autres études ont été menées sur des sébocytes avec divers ligands des récepteurs PPAR par Chen et al. (2003) ; Trivedi et al. (2006) ; Makrantonaki et Zouboulis (2007) ainsi que Zouboulis en 2007. Toutes ces études montrent une stimulation de la lipogenèse par différents agonistes tous récepteurs PPAR confondus. Seul le LTB4 a montré réduire la séborrhée via les récepteurs PPARα (Alestas et al., 2006). Concernant les glitazones, il s'avère que seule la rosiglitazone induit la lipogenèse. En effet la pioglitazone n'a pas modifié la sécrétion sébacée sur modèle cellulaire. Les résultats *in vivo* s'expliquent car l'augmentation de sécrétion de sébum chez les patients sous glitazone sont présentés sous forme de moyenne incluant la rosiglitazone (Trivedi et al., 2006).

Ces différentes études aboutissent sur des résultats différents, même lors de l'utilisation d'agonistes identiques, comme c'est le cas pour l'acide linoléique qui induit la lipogenèse *in vivo* et *in vitro* sur sébocyte et l'inhibe *in vitro* sur glande sébacée (Tableau 3).

Tableau 3 : Effet de différents agonistes des récepteurs PPAR sur la lipogenèse.

Agoniste	**Modèle**	**PPAR**	**Effet sur la lipogenèse**	**Auteur**
Acide linoléique	Sébocyte	δ / γ	↑	Chen et al., 2003
Acide arachidonique	Glande Sébacée	α	↓	Downie et al., 2004
Acide linoléique	Glande Sébacée	α > β	↓	Downie et al., 2004
Acide linolénique	Glande Sébacée	α	↓	Downie et al., 2004
acide oléique	Glande Sébacée	α	↓	Downie et al., 2004
Rosiglitazone	Glande Sébacée	γ	↓	Downie et al., 2004
Acide 5,8,11,14-eicosatétraynoïque (ETYA)	Glande Sébacée	α	↓	Downie et al., 2004
WY 14643	Glande Sébacée	α >> β > γ	↓	Downie et al., 2004
LY 171883	Glande Sébacée	α	↓	Downie et al., 2004
15d-PGJ 2	Glande Sébacée	γ	↓	Downie et al., 2004
Fibrates	*In vivo*	α	↑	Trivedi et al., 2006
Glitazones	*In vivo*	γ	↑	Trivedi et al., 2006
GW7647	Sébocytes	α	↑	Trivedi et al., 2006
GW0742	Sébocytes	α / δ	↑	Trivedi et al., 2006
GW2433	Sébocytes	α / δ	↑	Trivedi et al., 2006
Rosiglitazone	Sébocytes	γ	↑	Trivedi et al., 2006
GW4148	Sébocytes	α / δ / γ	↑	Trivedi et al., 2006
Acide linoléique	Sébocytes	α / δ	↑	Makrantonaki et Zouboulis, 2007
LTB4	Sébocytes	α	↓	Alestas et al., 2006
15d-PGJ 2	Sébocytes	γ	↑	Zouboulis, 2007
Acide linoléique	Sébocytes	γ	↑	Zouboulis, 2007
Thioglitazones	Sébocytes	γ	↑	Zouboulis, 2007
WY 14643	Sébocytes	γ	↑	Zouboulis, 2007

Plus récemment, des ligands des trois récepteurs PPAR ont montré une activité protectrice sur les sébocytes en inhibant leur apoptose, ce qui pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'acné car la libération du sébum se fait avec la mort cellulaire du sébocyte (Schuster et al., 2011).

Les récepteurs PPARα sont également utiles pour le contrôle de l'inflammation via les kératinocytes (Chapitre 1.1.2.1). Les récepteurs PPARγ, eux, régulent l'inflammation via les monocytes et les kératinocytes en réprimant l'activation de NF-κB permettant de réduire l'expression de l'IL-6, l'IL-1β et TNF-α (Mastrofrancesco et al., 2010). On sait également que les PPARβ sont surexprimés chez le sujet acnéique par rapport au sujet sain, mais il n'y a pas de différences significatives entre le sujet atteint d'acné non-inflammatoire et inflammatoire. Cela montre que les PPARβ jouent un rôle dans la pathogenèse de l'acné et qu'ils ne sont pas une conséquence de l'inflammation (Elmongy et Shaker, 2012). En revanche, bien que les récepteurs PPAR des sébocytes semblent eux aussi impliqués dans l'inflammation (Ottaviani et al., 2010), il n'y a actuellement aucune preuve de leur rôle.

Les récepteurs des oxystérols (liver X receptors, LXR) sont des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation des lipides et du cholestérol. Ils existent sous deux formes, LXRα et LXRβ qui sont présents chez les sébocytes. Les LXR sont activés par des oxystéroles (ex : 22(R)-hydroxycholésterol) et des composés synthétiques (TO901317 et GW683965) (Hong et al., 2008). La stimulation des récepteurs LXR par ces composés synthétiques entraine une inhibition de la prolifération des sébocytes et des kératinocytes mais amplifie la lipogenèse (Figure 14) (Russell et al., 2007). Cela est confirmé par Hong et al. (2008) qui ont montré que l'activation de LXRα induit la production de lipides dans les sébocytes via l'activation de SREBP-1.

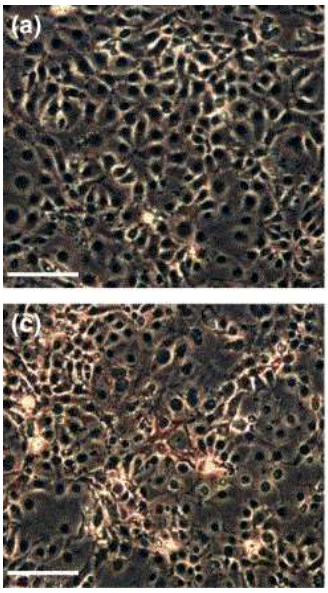

Figure 14 : Photographie de sébocytes contrôles (a) et stimulés par TO901317 (agoniste de LXR) (c) après 5 jours d'expérience. Les sébocytes stimulés par TO901317 montrent une augmentation de la quantité de gouttelettes lipidiques. La barre d'échelle est de 100 µm (Russell et al., 2007).

Par contre, l'induction de LXRα inhibe l'expression des facteurs pro-inflammatoires COX-2 (Cyclo-oxygénase-2) et iNOS (inducible nitric oxide synthase) (décrits dans le chapitre 1.3.3.3) dans les sébocytes (Hong et al., 2008 ; Schultz et al., 2000). Ces récepteurs LXR jouent donc un rôle dans l'induction de la sécrétion du sébum ainsi que dans l'inhibition de la prolifération sébocytaire et de facteurs pro-inflammatoires. Leur place dans le développement de l'acné n'est pas définie actuellement.

1.1.3.5 Action du diphénhydramine, des rétinoïdes, de la vitamine D, du VIP et du TNF-α

Enfin, d'autres molécules modulent le fonctionnent des sébocytes. Le diphénhydramine, les rétinoïdes, la vitamine D, le VIP (ainsi que NY et CGRP) et le TNF-α.

La fonction sébacée peut être modifiée de façon significative par l'histamine, et par conséquent par les antihistaminiques. Lors d'une réaction immunitaire, le médiateur de l'inflammation, l'histamine est libérée dans l'environnement local par les mastocytes et les basophiles et, dans une moindre mesure, par les kératinocytes. L'histamine se fixe alors sur les récepteurs de l'histamine H1, H2, H3 ou H4 et l'on trouve un de ces récepteurs, le H1 sur les sébocytes. Le diphénhydramine (DPH), un antagoniste des récepteurs de l'histamine 1, diminue de manière significative les niveaux de squalène dans les cellules des glandes sébacées de l'homme. Par contre, les autres lipides du sébum n'ont pas été analysés, mais les résultats laissent penser qu'il y a une diminution de la production totale du sébum (Pelle et al., 2008). L'histamine et les récepteurs H1 sont donc potentiellement liés à la pathogenèse de l'acné.

Les rétinoïdes (Chapitre 3.4) sont également proposés pour influencer la fonction biologique des sébocytes. Ils exercent leurs effets en se fixant sur les récepteurs RARα et γ (Retinoic acid receptor) qui sont associés aux récepteurs RXRα dans les sébocytes. L'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinoïque) en se fixant sur les récepteurs RAR des sébocytes entraine une forte réduction de la séborrhée via divers mécanismes décrits dans le chapitre 3.4.2.1.
Les récepteurs X des rétinoïdes (RXR, isotypes α, β, γ) sont exprimés dans les sébocytes humains et forment des hétérodimères avec les récepteurs RAR, LXR et PPAR (Schmuth et al., 2012). Leurs effets semblent dépendre des récepteurs avec lesquels ils sont couplés (Zouboulis, 2009).

Les analogues de la vitamine D modifient l'activité des cellules des glandes sébacées humaines. La vitamine D3 (cholécalciférol), qu'elle soit d'origine cutanée ou alimentaire, est métabolisée par le foie en 25-hydroxy-vitamine D (calcifédiol), puis transformée par le rein en 1-25-dihydroxy-vitamine D (Calcitriol), qui est la forme active de la vitamine D (Figure 15). Les sébocytes présentent des récepteurs de la vitamine D (VDR) par lesquels agissent la vitamine D et ses analogues. Il en résulte différents effets :

- Le calcitriol est capable d'induire ou au contraire d'inhiber la prolifération des sébocytes *in vitro* en fonction de leur vitesse de prolifération (lente ou rapide) qui est

dépendante de leur milieu de culture. C'est également le cas des kératinocytes qui montrent des différences d'effets du calcitriol sur leur prolifération.

- Le calcitriol module aussi la lipogenèse via la différenciation des sébocytes, il peut avoir un pouvoir inhibiteur *in vitro* si le milieu de culture des sébocytes est adéquat.

- Le calcitriol réduit la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8 par ces sébocytes ce qui atteste d'un effet anti-inflammatoire de la vitamine D.

De plus, les sébocytes humains possèdent la machinerie enzymatique pour produire le calcifédiol et le calcitriol sans passer par le foie et le rein. Par conséquent la production de calcitriol, que ce soit par le rein ou par les sébocytes, est susceptible de représenter un régulateur clé de la prolifération et la différenciation des cellules des glandes sébacées (Krämer et al., 2009).

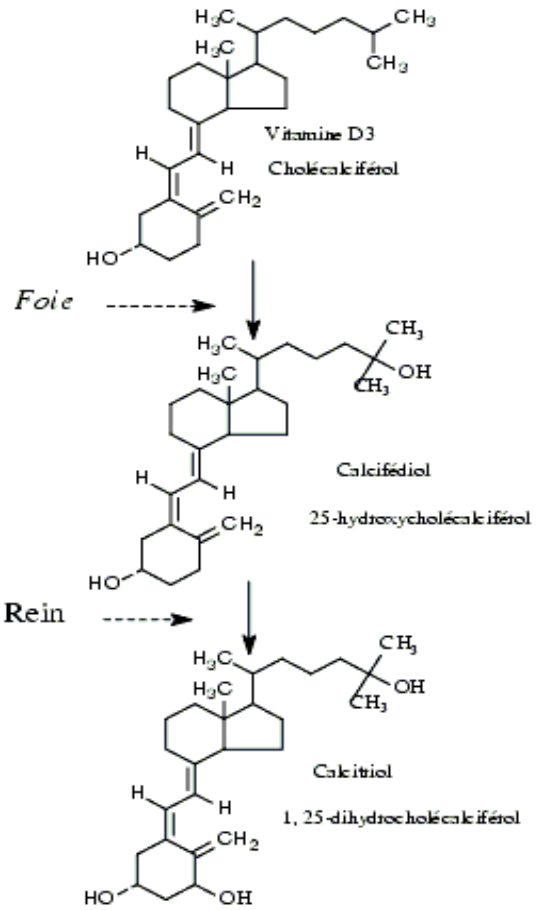

Figure 15 : Schéma du métabolisme de la vitamine D.
(http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcemie4.php)

Les récepteurs VPAC (vasoactive intestinal peptide receptor) présents sur les sébocytes sont responsables de la sécrétion de cytokines. Ils sont activés par divers peptides, le VIP (vasoactive intestinal peptide), le neuropeptide Y (NY) et le peptide relié au gène calcitonine (CGRP) (Zouboulis et al., 2008).

Enfin, le facteur de nécrose TNF-α induit la lipogenèse des sébocytes humains. Pour ce faire, le TNF-α active une MAPK (mitogen-activated protein kinase) : la JNK (c-Jun N-terminal kinases) (décrites dans le chapitre 1.3.3.1). JNK active à son tour un facteur de transcription, le « Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1» (SREBP-1). Le SREBP-1 une fois actif permet la synthèse de la FAS (free fatty synthase) aboutissant à la lipogenèse. En effet, la FAS est une enzyme lipogénique qui catalyse la synthèse d'acides gras à partir du malonyl-Coenzyme A (Malonyl-CoA) et qui serait impliqué dans la lipogenèse du sébum. Par contre TNF-α n'active pas les PPAR (Choi et al, 2012).

1.1.4 Conclusion

L'augmentation de la sécrétion de sébum chez les patients souffrant d'acné n'est pas la cause principale du développement des lésions d'acné qu'elles soient inflammatoires ou non. C'est un épiphénomène, voir une condition aggravante. En effet pour Youn et al. (2005), il n'existe pas de corrélation entre la sécrétion de sébum et le nombre de lésions sur le visage, suggérant que le sébum sécrété ne peut être le seul facteur incitant le développement des lésions d'acné. Bien que l'augmentation de la sécrétion de sébum soit un élément majeur dans la pathogenèse de l'acné, elle augmente seulement la probabilité de développer des lésions d'acné mais ne constitue par une cause directe et unique dans le développement de ces lésions. Par exemple, le cuir chevelu sécrète des niveaux importants de sébum, mais on n'y observe que rarement le développement de comédons même chez les patients atteints d'acné sévère. De même qu'une hyperséborrhée chez des patients âgés ne conduit pas au développement de l'acné.
Cependant l'augmentation de la production de sébum entraîne la formation d'un milieu anaérobie, riche en lipides, qui semble propice à la prolifération de *Propionibacterium acnes* (Chapitre 1.3), ainsi qu'une diminution des pertes d'eau profitant au développement bactérien et mycosique (Youn, 2010).
La qualité du sébum semble être un facteur plus important dans le développement des lésions d'acné. L'augmentation du peroxyde de squalène, de l'acide palmitique, des acides gras insaturé ainsi que la diminution de l'acide linoléique influence le développement des lésions d'acné inflammatoire ou non inflammatoire en jouant sur la biologie des kératinocytes, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et sur le recrutement de cellules du système immunitaire telles que les neutrophiles ou les macrophages.
Cette hypersécrétion est sous contrôle de nombreux facteurs, notamment les androgènes et l'IGF-1 qui sont associés à la fois à la puberté et à l'acné. D'autant plus que l'IGF-1 amplifie l'action des androgènes (synthèse et transduction du signal), démontrant une synergie entre ces hormones. Les ligands des récepteurs PPAR semblent également jouer un rôle important car ils sont impliqués dans plusieurs mécanismes conduisant à l'hyperséborrhée, notamment un effet synergique avec les androgènes. Des neuropeptides impliqués dans la pathogenèse de l'acné sont également associés au stress tels que le CRH, la β-ED, l'α-MSH et la substance P et ils pourraient ainsi conduire à une recrudescence de lésions chez les patients acnéiques en période de stress. Le tableau 4 résume le rôle des différents ligands sur les récepteurs cellulaires et les effets qu'ils engendrent.

Tableau 4 : Rôle des ligands et de leurs récepteurs sur l'activité des sébocytes et des kératinocytes.

Ligand	Récepteur	Tissu/cellule	Action
Androgènes (5α-DHT +++)	AR	Sébocytes	↑ Prolifération ↑lipogenèse *in vivo* ↑lipogenèse (avec ligand de PPAR*) in vitro* ↑ SREBP-1 ↑ IL-1α, IL-6, TNF-α
œstrogènes	ER-α	Sébocytes	↓ Action/production des androgènes →Régulation de la croissance glandes sébacées et la production de lipides
Progestérone	PR	Sébocytes	↑ lipogenèse
Progestérone	PR	Kératinocytes	↑ prolifération ↑ cytokines pro-inflammatoires
IGF-1	IGF-1R	Glandes surrénale et gonades	↑synthèse d'androgènes ↑ 5α-réductase
IGF-1	IGF-1R	Sébocytes	↑ transduction du signal aux androgènes ↑ lipogenèse
GH	GHR	Sébocytes	↑ différentiation ↑effet de 5α-DHT
CRH	CRH-R1 ++ CRH-R2	Sébocytes	↑ lipogenèse ↑ 3β-HSD ↑ IL-6 et IL-8 ↓prolifération
β-endorphine	OPR	Sébocytes	↓prolifération ↑ lipogenèse
α-MSH	MCR1	Sébocytes	↓IL-8 (induite par IL-1β)
α-MSH	MCR5	Sébocytes	↑ lipogenèse ↑ différentiation
Endocannabinoïdes	CBR2	Sébocytes	↑ différentiation ↑ apoptose
Substance P	NK1R	Sébocytes	↑ différentiation ↑ prolifération ↑ lipogenèse ↑ IL-1 IL-6 TNF-α ↑PPARγ
Acétylcholine	nAChRα7	Kératinocytes	→ rôle sur : adhésion, migration, différenciation apoptose
Acétylcholine	nAChRα7	Sébocytes	↑ lipogenèse
Capsaïcine	TRPV-1	Sébocytes	↓ lipogenèse ↑ prolifération ↓PPAR(α, β/δ, γ) ↓RXR(α, β) ↓ IL-1β
Acides gras, eicosanoïdes, xénobiotiques	PPAR	Kératinocytes	↑ prolifération ↑ différentiation ↓ Inflammation
Acides gras, eicosanoïdes, xénobiotiques	PPAR	Sébocytes	↑ différentiation ↑ou↓ lipogenèse ↓Apoptose
Oxystérols, composés synthétiques	LXR	Kératinocytes	↓ prolifération
Oxystérols, composés synthétiques	LXR	Sébocytes	↓ prolifération ↑ lipogenèse ↑SREBP-1 ↓COX-2 ↓iNOS
diphénhydramine	Récepteur H1	Sébocytes	↓Squalène
Acides rétinoïques	RAR	Sébocytes	↓ séborrhée
Vitamine D	VDR	Sébocytes	↑↓ prolifération ↓ différenciation ↓IL-6 et IL-8
VIP, NY et CGRP	VPAC	Sébocytes	↑cytokines
TNF-α	TNF-R	Sébocytes	↑ lipogenèse (↑SREBP-1 et ↑FAS)

1.2 Hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé

L'hyperkératinisation est une anomalie de la kératinisation du follicule pilo-sébacé se traduisant par une hyperkératose (augmentation de la prolifération des kératinocytes) et une dyskératose (augmentation de l'adhésion des kératinocytes). Le canal excréteur du follicule pilo-sébacé se retrouve alors obstrué en raison de ces anomalies de la prolifération (hyperprolifération des kératinocytes qui tapissent la paroi du follicule), de l'adhésion (cohésion accrue entre les kératinocytes qui entraine une diminution de la desquamation) et de la différentiation (passage de la couche basale à la couche cornée) des kératinocytes. Ces modifications empêchent l'évacuation normale du sébum, provoquant une rétention et une dilatation au niveau du follicule pilo-sébacé conduisant à la formation d'un microcomédon puis d'un comédon (Farrar et Ingham, 2004). Le microcomédon est une lésion préclinique caractérisée histologiquement par la distension de la paroi du follicule. Une coupe histologique d'un follicule sébacé normal et d'un comédon est présentée sur la figure 16.

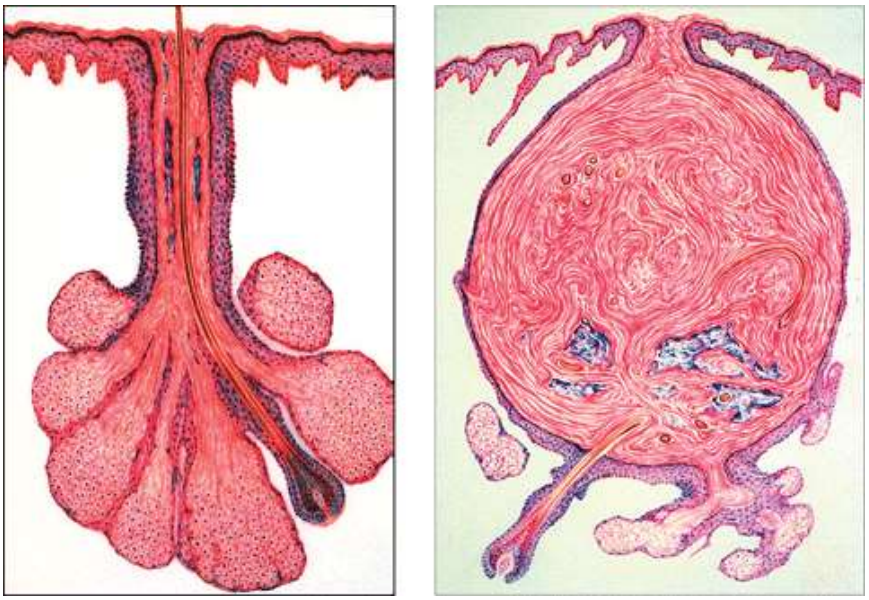

Figure 16 : Follicule sébacé normal (à gauche) et comédon (à droite) (Degitz et al., 2007).

La comédogenèse est liée à l'accumulation de cornéocytes dans le canal pilo-sébacé. Elle est due à la prolifération excessive des kératinocytes dans le canal du follicule pilo-sébacé. Le mécanisme par lequel l'hypercornification canalaire se produit ne semble pas avoir été précisé, mais une prolifération accrue des kératinocytes a été démontrée par des études immunohistochimiques. En effet, les kératinocytes de la paroi du follicule des microcomédons et des comédons ont montré un taux de prolifération supérieur aux kératinocytes des follicules contrôle comme en atteste la présence accrue de Ki67, un marqueur nucléaire de la prolifération cellulaire (Cunliffe et al., 2004).
De même, la kératine 16 (K16), un marqueur de l'hyperprolifération et de la différenciation anormale des kératinocytes, et la kératine 6 (K6) qui agit avec K16 se trouvent dans les kératinocytes de lésions d'acné. Mais les follicules dits « normaux » de la peau sujette à l'acné peuvent aussi présenter une surexpression de Ki67 et K16 laissant présager de futures lésions.

Cette hyperprolifération des kératinocytes entraîne une accumulation cellulaire dans le conduit du follicule pileux et entraîne la formation du comédon (Cunliffe et al., 2004).

Ce phénomène serait sous la dépendance de plusieurs facteurs. La modification du taux de sécrétion et de la composition lipidique du sébum, les hormones sexuelles telles que les androgènes et la progestérone, la production locale de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1), des modifications de l'expression des intégrines kératinocytaires (molécules d'adhésion) ainsi que l'influence de l'IGF-1 (AFSSAPS, 2007).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'excès de cornéocytes canalaires notamment des anomalies de la sécrétion sébacée telles que l'augmentation du squalène et de l'oxyde de squalène ou encore la diminution de l'acide linoléique (Cunliffe et al., 2004). Le peroxyde de squalène provoque une stimulation de la lysyl-oxydase des kératinocytes ce qui entraîne leur prolifération excessive comme nous l'avons vu en 1.1.2.1 (Ottaviani et al., 2006). Quand à lui, l'acide linoléique (qui diminue chez le patient acnéique, voir chapitre 1.1.2.2) modifierait le fonctionnement des kératinocytes et pourrait induire une hyperkératinisation. A titre d'exemple les animaux déficients en acide linoléique présentent une peau squameuse (Downing et al., 1986). La prolifération des kératinocytes peut également être consécutive à l'augmentation de l'acide palmitique qui entraine la synthèse de l'IL-6 par la voie du NF-κB (voir le chapitre 1.1.2.2). L'IL-6 est connue pour stimuler la prolifération des kératinocytes et l'ajout d'un anticorps anti-IL-6 réduit cette prolifération. La prolifération des kératinocytes serait donc en partie due à la production d'IL-6 en présence d'un excès d'acide palmitique (Zhou et al., 2013). Ces éléments indiquent que l'altération de la qualité du sébum peut être une source de l'hyperkératinisation.

Les androgènes peuvent avoir un rôle dans le contrôle de l'hyperprolifération des kératinocytes du follicule pilo-sébacé (Cunliffe et al., 2004) car ils stimulent la prolifération des kératinocytes (Zouboulis, 2010). Les kératinocytes possèdent comme les sébocytes, la 5α-réductase de type 1, qui permet la transformation de la testostérone en 5α-DHT (Figure 10). Cela entraine un climat androgénique fort au niveau du follicule pilo-sébacé. Le possible effet des androgènes sur la kératinisation est reflété par une réduction du nombre de comédons lors de la prescription d'un traitement anti-androgènes tels que Diane 35® (Chapitre 3.6) (Cunliffe et al., 2004).

La progestérone stimule la prolifération des kératinocytes *in vitro* (Urano et al., 1995). Cependant, il y a peu de littérature concernant la relation entre l'acné et le taux de progestérone dans le sérum (Arora et al., 2011). Il est donc difficile de se prononcer sur l'importance du rôle de la progestérone dans l'hyperkératinisation.

L'interleukine-1 alpha (IL-1α) apparait comme un élément important impliqué dans le processus d'hyperkératinisation. Effectivement, l'ajout d'IL-1α à des unités pilo-sébacées isolées entraine une hypercornification de l'infundibulum similaire à celle observée dans les comédons et peut être bloquée par un antagoniste de l'IL-1α (Guy et al., 1996). D'ailleurs, l'IL-1α est retrouvée dans la majorité (76%) des comédons ouverts (Ingham et al., 1992).

L'IL-1α est connue comme étant un activateur de la prolifération des kératinocytes. En effet, les kératinocytes synthétisent de l'IL-1α qu'ils gardent dans leur cytoplasme et en cas de blessure, avec destruction de kératinocytes, cette cytokine vient se fixer sur les kératinocytes avoisinant pour les activer et accroitre leur prolifération permettant la réparation du tissu endommagé (Freedberg et al., 2001). L'IL-1α induit également les gènes codant pour les kératines K6 et K16 (Freedberg et al., 2001), pouvant expliquer leur augmentation chez les patients atteints d'acné. La modification de la composition du sébum, qui irrite et précipite la libération d'IL-1α à partir de kératinocytes infundibulaires, peut être une cause de l'augmentation de l'IL-1α chez le patient acnéique (Guy et Kealey, 1998). Une seconde source peut être la bactérie *P. acnes* car elle stimule les récepteurs TLR-2 (Récepteur Toll-like) des kératinocytes provoquant une libération d'IL-1α (Chapitre 1.3.3.2). Cette bactérie agit également sur l'hyperkératinisation via d'autres mécanismes développés dans le chapitre 1.3.5.
Ainsi, l'interleukine-1α, en activant la prolifération des kératinocytes, joue un rôle important dans le processus d'hyperkératinisation et dans la formation de microcomédons. Et la présence de l'IL-1α est en partie une conséquence de la modification de la composition du sébum et de la colonisation de *P. acnes* montrant leur interdépendance.

Les kératinocytes activés par l'IL-1α produisent également des marqueurs de surface cellulaire tels que les intégrines. Les intégrines sont des molécules adhésives qui assurent la cohésion entre les kératinocytes. Ils agissent notamment sur la régulation de la prolifération et la migration des kératinocytes. Des études ont montré des modifications dans l'expression des intégrines α2, α3, α5 dans les kératinocytes des follicules d'acné. Ces changements pourraient jouer un rôle dans la formation des microcomédons (Pawin et al., 2004). Mais il n'y a pratiquement pas d'autres études visant à déterminer si l'accumulation de kératinocytes est due à l'augmentation de l'adhérence intercornéocytaire. Les données limitées disponibles ne montrent aucune anomalie primaire des desmosomes canalaires (région où la membrane d'une cellule adhère à une autre cellule) (Cunliffe et al., 2004).

L'IGF-1, qui induit la production de lipides et l'activité des androgènes (Chapitre 1.1.2), stimule également la prolifération des kératinocytes *in vitro* et *in vivo* (Isard et al., 2011).

D'autres récepteurs évoqués dans le chapitre 1.1.2 sont présents sur les kératinocytes et influencent leur biologie :

- Les récepteurs nAChRα7 jouent un rôle important sur l'adhésion, la migration, la différenciation et l'apoptose des kératinocytes (Li et al., 2013).
- Les récepteurs PPAR sont impliqués dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes (Michalik et Wahli, 2007).
- La stimulation des récepteurs LXR inhibe la prolifération des kératinocytes (Russell et al., 2007).
- Les récepteurs de la vitamine D stimulés par le calcitriol provoquent des modifications de la prolifération des kératinocytes (Krämer et al., 2009).

- Les récepteurs CRH-R1 car CRH est un activateur de la différenciation des kératinocytes (Isard et al., 2009). Cela peut s'expliquer car le CRH entraine une augmentation de l'IL-6 et de l'IL-8 qui favorisent la prolifération des kératinocytes (Nagy et al., 2006).
Mais l'importance de ces récepteurs dans le processus de kératinisation chez le patient acnéique n'est actuellement pas définie.

La figure 17 représente un follicule pilo-sébacé normal et la figure 18 représente un microcomédon qui est le point de départ de lésions plus importantes telles que les points blancs et les points noirs.

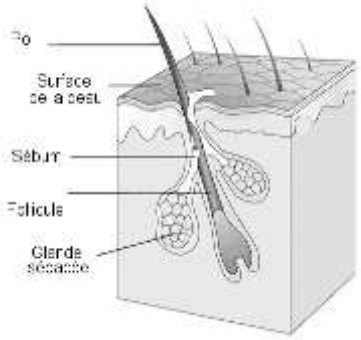

Figure 17 : Schéma d'un follicule pilo-sébacé normal.
(http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Acne/default.asp)

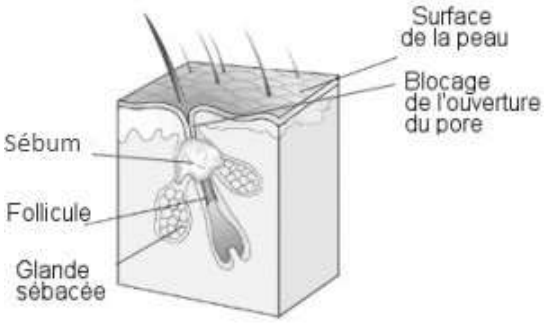

Figure 18: Schéma d'un microcomédon.
(http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Acne/default.asp)

Les lésions rétentionnelles non inflammatoires sont de deux types et correspondent à des follicules pilo-sébacés encore plus distendus. En effet, un bouchon corné se forme gênant l'évacuation du sébum qui s'accumule dans le canal et le sac folliculaire avec des squames kératinisés, des fragments de poils et des bactéries.
Les comédons ouverts ou points noirs apparaissent comme plat ou légèrement surélevés, avec un bouchon de couleur brun à noirs (la couleur noire est due à l'oxydation de la mélanine) qui distend l'orifice folliculaire (Figure 19). Et les comédons fermés ou microkystes fermés, appelés communément « points blancs » parce qu'ils apparaissent comme des papules de couleur blanchâtres à chair, avec un sommet apparemment fermé (bien qu'ils aient un minuscule orifice folliculaire) (Figure 20) (Brown et Shalita, 1998 ; Farrar et- Ingham, 2004).

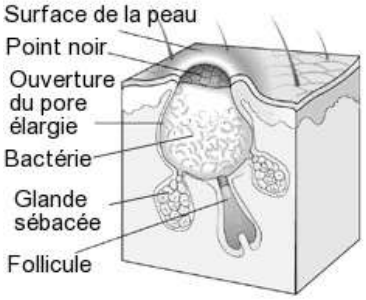

Figure 19: Schéma d'un point noir.
(http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Acne/default.asp)

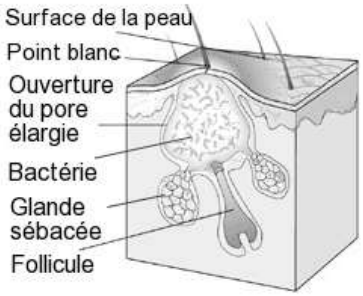

Figure 20 : Schéma d'un point blanc.
(http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Acne/default.asp)

1.3 Infection par la bactérie *Propionibacterium acnes*

La prolifération de *P. acnes* dans les follicules pileux entraine des modifications du milieu contribuant à la pathogenèse. Ce paragraphe analyse (i) comment *P. acnes* a été associé à la pathogenèse de l'acné, ses différents rôles, tout d'abord (ii) sur la biologie des sébocytes et ses interactions avec le sébum, puis (iii) sur la réaction inflammatoire qu'il provoque au contact des sébocytes, des kératinocytes et des leucocytes ainsi (iv) que les mécanismes de défense cellulaire qu'il engendre. Enfin (v) l'influence de *P. acnes* sur la formation des comédons est analysée ainsi que (vi) l'influence de la souche sur la pathogenèse.

1.3.1 Découverte

Le lien entre *P. acnes* et l'acné est connu depuis plus d'un siècle. La place de cette bactérie commensale parmi les autres *Propionibacterium* et sa place sur la peau est décrite ici. Puis les études qui ont mené à son association avec l'acné.

Les *Propionibacterium* sont des bacilles gram positif, anaérobies faisant partie de la microflore cutanée de l'homme. Il en existe trois espèces, *P. acnes*, *P. granulosum* et *P. avidum*. *P. acnes* est l'espèce la plus présente sur la peau humaine (elle est présente chez près de 100 % des adultes). L'habitat normal de ce micro-organisme est le follicule pilo-sébacé. *Propionibacterium acnes* partage cet habitat avec la levure *Malassezia* (anciennement connu sous le nom de *Pityrosporum*) et avec des cocci Gram positif à coagulase négative comme les staphylocoques et les microcoques (Shaheen et Gonzalez, 2011). Aussi, on le retrouve principalement au niveau du cuir chevelu et du visage, zones les plus riches en glandes sébacées (Leyden et al., 1998*)*, mais aussi dans le conduit auditif externe et le colon. *P. acnes* compte pour environ la moitié de la flore totale de la peau, et prédomine sur les autres flores pilo-sébacées (Eady et Ingham, 1994). Sa densité allant jusque 10^6 bactéries / cm² pour les zones de la peau les plus colonisées (Leyden et al., 1998). Mais *P. acnes* n'est pas présent dans tous les follicules pilo-sébacés, et la proportion des follicules colonisés par les micro-organismes varie fortement entre les individus (Shaheen et Gonzalez, 2011). Son association dans la pathogénie de l'acné est connue depuis plus d'un siècle mais la compréhension de son mécanisme d'implication a depuis évolué.

P. acnes a été incriminé dans l'acné dès 1896 avec la suggestion que le microorganisme trouvé dans les lésions d'acné était la cause directe de l'acné. C'est seulement plus tard que d'autres études ont soutenu son implication dans la maladie. La preuve de ses propriétés inflammatoires a été démontrée en l'injectant dans des kystes kératiniques stériles, ce qui a conduit à leur rupture avec pour conséquence le développement d'une réaction inflammatoire (Dessinioti et Katsambas, 2010).

Dans les années 1960 *P. acnes* a été également retrouvé chez le sujet sain. Les résultats montraient que la colonisation de *P. acnes* était similaire chez les populations saines et

pathologiques. Il a aussi été constaté que le nombre de bactéries dans les follicules sébacées n'est pas corrélé à la sévérité de l'inflammation (Dessinioti et Katsambas, 2010).

L'efficacité des traitements antibiotiques pour réduire l'acné (notamment l'érythromycine et la clindamycine, décrit dans le chapitre 3.2) a renforcé l'hypothèse selon laquelle les micro-organismes et plus particulièrement *P. acnes* sont impliqués dans l'acné. De plus, des souches de *P. acnes* résistantes à ces antibiotiques provoquaient une réduction de l'efficacité du traitement. Mais l'activité anti-inflammatoire directe de ces antibiotiques ne permet cependant pas de tirer des conclusions définitives (Dessinioti et Katsambas, 2010).

1.3.2 Actions de *P. acnes* sur le sébum et les sébocytes

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'action de *P. acnes* sur le sébum et les sébocytes (Figure 21). La présence de *P. acnes* entraine la synthèse d'une prostaglandine (15d-PGJ2) par les sébocytes. Cette prostaglandine stimule les sébocytes via les récepteurs PPAR entrainant une augmentation de la lipogenèse. De plus, *P. acnes* modifie la biologie des sébocytes en augmentant leur différenciation et leur viabilité. Enfin, *P. acnes* sécrète une lipase provoquant une inflammation, la formation de comédons et la synthèse de peptides antimicrobiens (Figure 21).

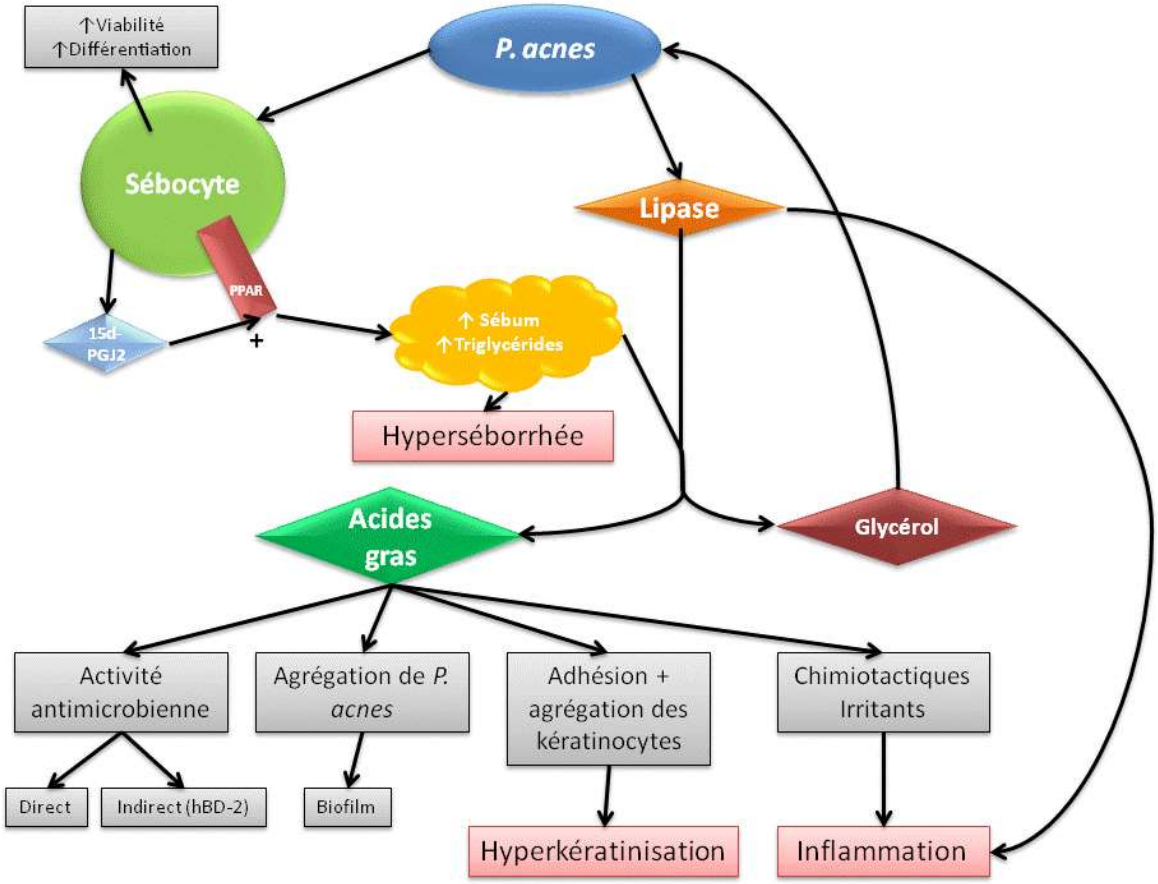

Figure 21 : Mécanisme d'action de *P. acnes* sur les sébocytes et le sébum.

L'augmentation de la production de la prostaglandine, la 15-désoxy-prostaglandine J2 (15d-PGJ2) en présence de *P. acnes* est associée à l'augmentation de la lipogenèse dans les sébocytes (Iinuma et al., 2009). En effet, cette prostaglandine dont la synthèse dépend de la voie des cytochromes (CYP) est un stimulateur de la lipogenèse sébocytaire. Cette prostaglandine est produite par les sébocytes en présence de *P. acnes*. La prostaglandine 15d-PGJ2 se trouve être un ligand pour les récepteurs PPARγ, c'est donc par ce mécanisme qu'elle pourrait induire cette hypersécrétion. Cette prostaglandine aurait également un rôle dans la prévention et la résolution de l'inflammation car elle est connue pour inhiber un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires (Scher et Pillinger, 2005).

P. acnes module également la différenciation et la viabilité (croissance et survie cellulaire) des sébocytes. En effet cette bactérie contribue à la prolifération des sébocytes matures en augmentant leur viabilité ce qui pourrait entrainer des changements dans l'excrétion de sébum. Ces conclusions font suite à une étude *in vitro* faite avec deux isolats différents de *P. acnes*. Un isolat a induit une croissance supérieure des sébocytes par rapport au deuxième, ce qui laisse penser que certaines souches de *P. acnes* sont plus impliquées dans la pathogenèse (ce point est développé dans le chapitre 1.3.6) (Nagy et al., 2006).

La plupart des micro-organismes résidant dans la peau de l'homme tels que *P. acnes* et *S epidermidis* possèdent une activité lipolytique qui est responsable de l'hydrolyse de lipides sébacés provoquant la libération d'acides gras libres (les sébocytes humains produisent également des acides gras libres) (Nakatsuji et al., 2010). *P. acnes* est capable de produire une lipase extracellulaire codée par le gène Geha (voir la Figure 21). C'est une enzyme responsable de l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras (Miskin et al., 1997). L'abondance d'acides gras libres détectés dans les lésions d'acné est la conséquence de l'activité de la lipase de *P. acnes* sur les triglycérides sébacés (Higaki, 2003). Les acides gras libres induisent une forte réaction inflammatoire car ils sont chimiotactiques et irritants pour les cellules du follicule sébacé.

Le glycérol sert de nutriment pour *P. acnes* mais pas les acides gras. D'autre part, les acides gras favorisent l'hypercornification canalaire en favorisant l'adhésion et l'agrégation des kératinocytes entre eux. Ils augmentent l'agrégation des *P. acnes* et leur adhérence sur les cellules du follicule contribuant à la formation d'un biofilm (Falcocchio et al., 2006). Les acides gras libres sont connus pour être de puissants comédogènes (exception faite pour l'acide linoléique), capables d'induire la formation de comédons sur des modèles animaux (Toyoda et Morohashi, 2001). Certains acides gras, tel que l'acide laurique, présentent une activité antimicrobienne directe contre *P. acnes.* De plus l'acide laurique ainsi que l'acide palmitique et l'acide oléique entrainent une augmentation de l'expression des humans β-défensines-2 (hBD-2) (décrite dans le chapitre 1.3.4.1) (Nakatsuji et al., 2010). La lipase (tout comme les acides gras) a également un rôle inflammatoire direct.

1.3.3 Induction de l'inflammation

La colonisation du follicule pilo-sébacé par *P. acnes* est un facteur important pour la réaction inflammatoire dans l'acné vulgaire. De fait, l'acné n'est pas *sensu stricto* une maladie infectieuse car ce germe exerce d'abord une action inflammatoire, liée à ses très nombreuses sécrétions enzymatiques et chimiques et aux réactions immunologiques qu'il provoque (Figure 22). Ainsi, *P. acnes* stimule la production par les sébocytes, les kératinocytes et les leucocytes (lymphocytes et monocytes) de nombreuses cytokines inflammatoires (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF-α, GM-CSF et IFN-γ) ainsi que des peptides antimicrobiens (défensines et cathélicidines), des métalloprotéinases matricielles, des espèces réactives de l'oxygène et d'autres produits impliqués dans la réaction inflammatoire. Le rôle et les réactions des sébocytes, des kératinocytes et des cellules immunitaires vis-à-vis de *P. acnes* sont présentés dans les paragraphes qui suivent et illustrés par la figure 22.

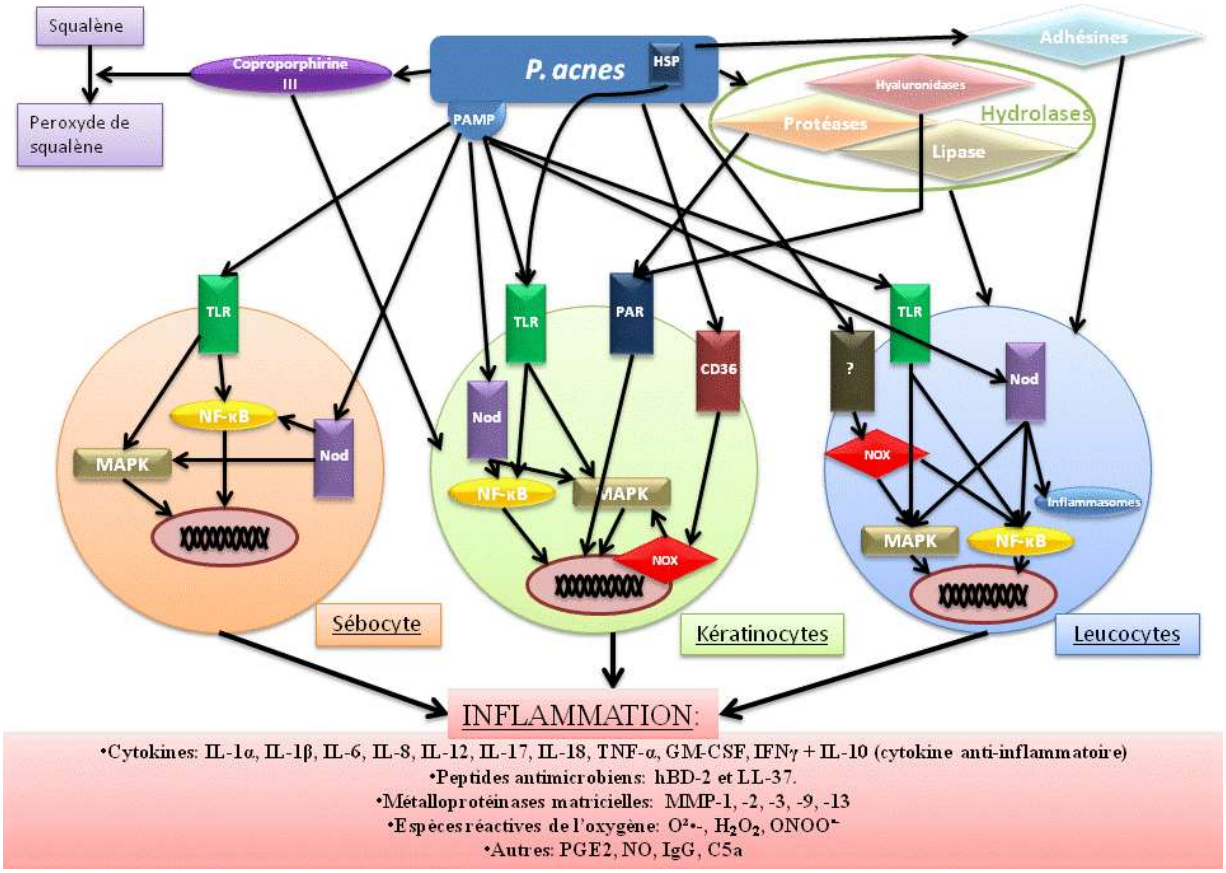

Figure 22 : Les différents mécanismes par lequel *P. acnes* induit l'inflammation via différents types cellulaires.

1.3.3.1 Induction de l'inflammation via les sébocytes

P. acnes au contact des sébocytes entraine des réactions inflammatoires. Bien que le rôle primaire des sébocytes soit la sécrétion du sébum, ils sont également capables de produire des cytokines telles que l'IL-1β, le CXCL-8 (anciennement l'IL-8) et le TNF-α, mais aussi des peptides antimicrobiens comme les h-BD2 et les cathélicidines, et enfin des métalloprotéases (MMP). Ces sécrétions peuvent faire suite à l'activation de récepteurs transmembranaires, les récepteurs Toll-like (TLR), qui vont entrainer des cascades de signalisation intracellulaire tout comme des récepteurs intracellulaires, les « Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein » (Nod). Ces cascades de signalisation entrainent l'activation de facteurs de transcription tels que NF-κB et AP-1 qui provoquent la synthèse des cytokines et des MMP.

L'activation de la production de cytokines peut se faire via les récepteurs Toll-like (TLR), qui font partie du système de reconnaissance immunitaire innée. Dans la peau, la reconnaissance de motifs moléculaires associés à des pathogènes (recognition of pathogen-associated molecular patterns : PAMP) tels que les lipopolysaccharides (LPS), des peptidoglycanes (PGN) ou acide lipotéichoïque (LTA) se fait via des récepteurs appelés PPR pour pattern-recognition receptors. L'activation de ces récepteurs conduit à une série d'événements de signalisation aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires et de peptides antimicrobiens pour éliminer l'agent pathogène (Nagy et al., 2006). Les récepteurs TLR sont des protéines transmembranaires capables d'induire des réponses aux agents pathogènes. Les TLR sont exprimés par diverses cellules du système immunitaire inné, comme les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques mais on les retrouve aussi au niveau des kératinocytes et sébocytes (McInturff et Kim, 2005). Les TLR reconnaissent donc des PAMP qui sont communes à différentes familles de bactéries. Le TLR-2 reconnaît les acides lipotéichoïques (LTA), les peptidoglycanes (PGN), le lipoarabinomannanes (LAM), le zymosane (composant de la membrane des levures) et parfois les lipopolysaccharides (LPS). Il reconnaît en particulier des bactéries Gram-positifs (tel que *P. acnes*) et les levures. TLR-4 est associé à CD14 et se lie principalement aux LPS de bactéries gram-négatif, mais il pourrait reconnaître les bactéries gram-positif via LTA (Jugeau et al., 2005). TLR-4 reconnait également certaines protéines virales et des ligands endogènes telles que les protéines de choc thermique (HSP) et les β-défensines 2 (Kang et al., 2006).

Les sébocytes des glandes sébacées humaines expriment des récepteurs PPR tels que les récepteurs TLR2, TLR4, TLR6 et CD14 (Cluster of differenciation). Lors de la stimulation des sébocytes par LPS, PGN ou LTA, ils libèrent des cytokines (CXCL8 et TNF-α mais pas l'IL-1α) via un mécanisme dépendant des TLR et CD14 (qui servent de co-récepteurs aux TLR), ce qui indique que ces récepteurs sont fonctionnels. En revanche *P. acnes* n'a pas montré d'effet direct sur l'expression des récepteurs TLR2 et TLR4 des sébocytes. En résumé, les sébocytes présentent des récepteurs PRR constitutifs, qui une fois activés entrainent des événements de signalisation conduisant à la sécrétion de cytokines. Cependant, comme l'expression des récepteurs PPR n'est pas régulée à la hausse, il est fort probable que l'activité des sébocytes est limitée pour attirer des cellules effectrices (Nagy et al., 2006).

L'expression des cytokines succède à des cascades de signalisations intracellulaires se produisant suite à l'activation des récepteurs transmembranaires TLR (Figure 23). Ces cascades de signalisation aboutissent à l'activation de deux voies, la voie du NF-κB (nuclear factor-kappa B) et celle des MAPK (mitogen-activated protein kinase). Le NF-κB est un facteur de transcription (facteur entrainant la transcription de l'ADN, c'est-à-dire la copie des régions dites codantes de l'ADN en molécules d'ARN aboutissant à la production de protéines) se trouvant inhibé par l'IκB (Inhibiteur du NF-κB) dans le cytoplasme. La stimulation des TLR entraine l'activation de l'IKK (IκB kinases) qui provoque la dégradation de l'IκB et la libération du NF-κB, qui une fois libre va traverser la membrane nucléaire par translocation pour exercer son rôle de facteur de transcription. La seconde voie est celle des MAPK (JNK, p38 et ERK), qui sont des protéines enzymatiques permettent la transmission de signaux aboutissant après une cascade de phosphorylation à la mise en jeu de facteurs de transcription. La stimulation des TLR entraine l'activation des MKK (MAPK kinase) qui vont rendre les MAPK actives. JNK, p38 et ERK permettent ensuite la translocation des facteurs de transcription AP-1 (Activator Protein) et Elk1. Ces deux voies entrainent l'activation de gènes pro-inflammatoires codant pour des cytokines et des métalloprotéinases matricielles (Kang et al., 2006).

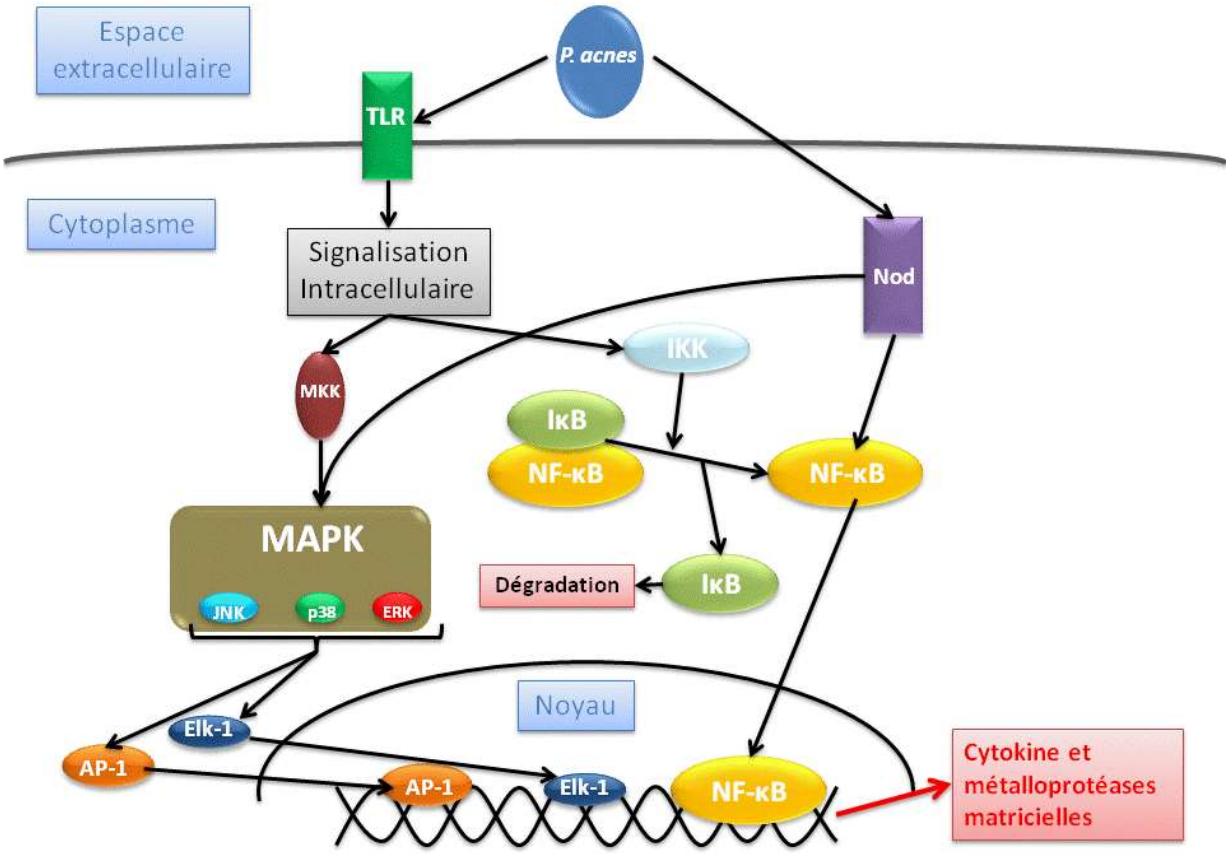

Figure 23 : Mécanisme d'action des récepteurs TLR et Nod après stimulation par *P. acnes*.

Lors de la stimulation des récepteurs TLR par *P. acnes*, les sébocytes synthétisent l'interleukine-8 (Nagy et al., 2006). L'Il-8 est un important médiateur de l'inflammation et un facteur chimiotactique pour les neutrophiles, les basophiles et les lymphocytes T entrainant leur accumulation dans les follicules (Trivedi et al., 2006). Les neutrophiles attirés par l'IL-8 au niveau des lésions libèrent leurs enzymes lysosomiales ce qui conduit à la rupture de l'épithélium folliculaire et ainsi à la réaction inflammatoire (Kim et al., 2002). L'IL-8 favorise aussi la prolifération des kératinocytes, il est donc probable que des niveaux élevés d'IL-8 contribuent à la prolifération excessive des kératinocytes canalaires via les récepteurs à l'IL8 (Nagy et al., 2006).

En plus des TLR, il y a d'autres récepteurs capables de reconnaissance de motifs moléculaires (PAMP), il s'agit notamment des récepteurs Nod1 et Nod2 présents sur la figure 23. Ils sont présents dans de nombreuses cellules et font partie du système immunitaire inné et constituent la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Ce sont des récepteurs cytosoliques des peptidoglycanes qui agissent indépendamment des TLR pour activer le NF-κB et les MAPK (McInturff et Kim, 2005). Ils activent également une troisième voie qui aboutit à l'activation d'un complexe multiprotéique, l'inflammasome, présent chez les macrophages et les cellules dendritiques (voir 1.3.3.3) (Kumar et al., 2011). *P. acnes* possède un peptidoglycane similaire au ligand connu de Nod1 ainsi qu'un motif commun à tous les peptidoglycanes, qui peut déclencher la production de cytokines par Nod2. En revanche, peu d'études portent sur l'interaction entre *P. acnes* et les récepteurs Nod, et la nature des cytokines induites n'est pas connue.
Parce que *P. acnes* peut contenir des ligands pour les récepteurs Nod et TLR, la régulation (via un traitement) de l'une ou l'autre ces voies peut potentiellement réduire la production de cytokines et chimiokines et l'apparition des lésions d'acné (McInturff et Kim, 2005).

Le NF-κB et l'AP-1 sont activés dans les lésions de la peau (papules et pustules) du sujet acnéique. Comme nous l'avons vu sur la Figure 22, ce sont des facteurs de transcription entrainant une cascade de signalisations intracellulaires aboutissant à une réaction inflammatoire et la destruction de la matrice (matière situé entre les cellules). L'activation de NF-κB, entraine la formation de cytokines inflammatoires telles que TNF-α, IL-1β et IL-8 comme le montre la Figure 24. Les cytokines TNF-α et IL-1β amplifient les voies de signalisation de NF-κB (qui a initialement entraîné leur production) via des récepteurs de surfaces cellulaires (formant une boucle autocrine) et stimulent aussi les cellules avoisinantes de manière paracrine. Le TNF-α et l'IL-1β régulent les molécules d'adhésions telles que l'ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule) et le VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule) dans les cellules endothéliales. Les molécules d'adhésion sont nécessaires pour ralentir le flux de circulation des cellules inflammatoires. L'expression de ces molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales est augmentée dans les papules d'acné et pourrait être une conséquence de la présence de TNF-α et l'IL-1β. De plus, la production d'IL-8, connue pour contribuer au recrutement des cellules inflammatoires, est régulée par NF-κB et induite par TNF-α et l'IL-1β. TNF-α et d'IL-1β par l'intermédiaire de leurs récepteurs de surface cellulaires stimulent l'induction et l'activation de AP-1. AP-1 est un régulateur de l'induction de l'expression des métalloprotéases matricielles (MMP) MMP-1, -3,

et -9. Les MMP sont un groupe d'endopeptidases (gélatinases, collagénases, stromélysines, matrilysines) impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire dans les conditions physiologiques et pathologiques (cicatrisation des plaies, inflammation et métastases). Le sébum des patients souffrant d'acné contient plusieurs sortes de MMP, comme la MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 et MMP-13, qui sont issues des kératinocytes et des sébocytes. Les MMP sont synthétisés dans une variété de cellules sous forme de proMMP, qui devient active soit par clivage protéolytique ou par changement de conformation. Ces trois MMP (-1, -3 et -9) régulées par AP-1 sont plus élevées dans les lésions d'acné inflammatoire et ont montré une activité importante sur la dégradation du collagène de la matrice et seraient donc impliqués dans la formation des cicatrices d'acné. MMP-1, -3 et -9 sont principalement présentes dans le derme, bien que synthétisées dans l'épiderme car elles passent facilement la membrane basale pour se retrouver dans le derme (Kang et al., 2005).

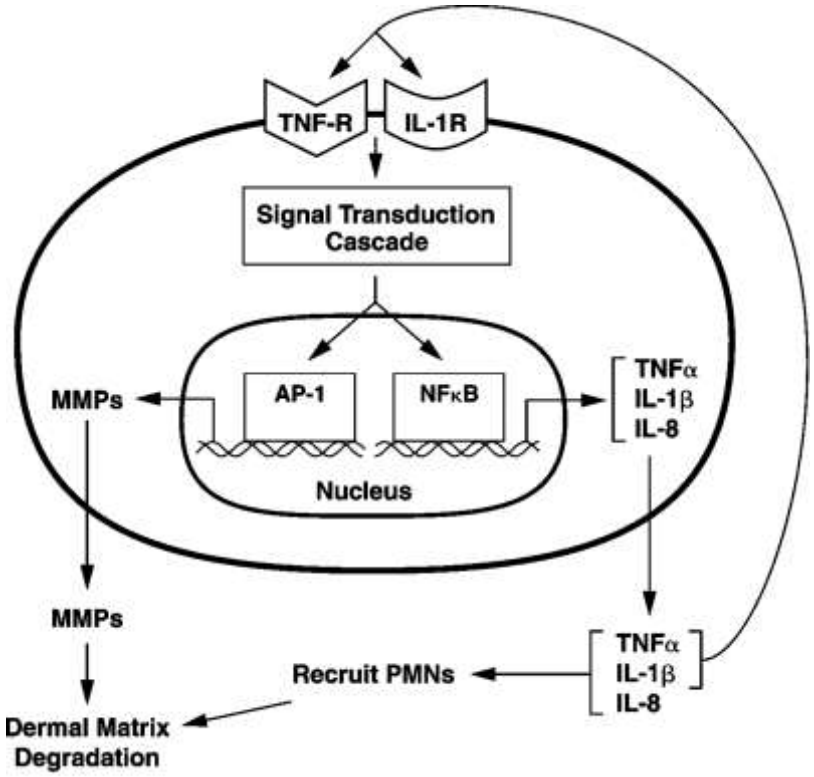

Figure 24 : Possibles mécanismes par lesquels TNF-α et IL-1β amplifient les voies de signalisation de NF-κB et AP-1 (Kang et al., 2005).

1.3.3.2 Induction de l'inflammation via les kératinocytes

Les kératinocytes forment la première barrière défensive et peuvent alerter l'hôte d'un danger par la libération d'un certain nombre de cytokines. Le contact entre *P. acnes* et des kératinocytes viables est susceptible de se produire dans les unités pilo-sébacées où les couches différenciées et mortes de l'épiderme sont plus minces. Cela est important car ce sont les unités pilo-sébacées qui sont affectées dans l'acné vulgaire. Au contact de *P. acnes*, les kératinocytes synthétisent des cytokines, l'IL-1α, l'IL-1β, l'IL-8, le TNF-α et le GM-CSF. Ils

vont également produire des peptides antimicrobiens, hBD-2 et LL-37 ainsi que des métalloprotéinases matricielles (MMP) et des espèces réactives de l'oxygène (ROS).
Pour aboutir à la synthèse de ces différents produits, *P. acnes* stimule plusieurs récepteurs présents chez les kératinocytes : (i) *P. acnes* active ces cellules par les récepteurs TLR et Nod comme chez les sébocytes (Chapitre 1.3.3.1) via les PAMP présents sur cette bactérie. Mais l'activation pourrait également se faire via une protéine de choc thermique (HSP), la GroEL, qui entraine la formation de cytokines par les kératinocytes ; (ii) *P. acnes* stimule également un autre récepteur transmembranaire, le CD36, qui entraine la formation de l'IL-8 ainsi que des espèces réactives de l'oxygène ; (iii) Enfin *P. acnes* entraine l'activation des récepteurs cellulaires PAR-2, via la sécrétion de diverses enzymes (protéases et hyaluronidases) et d'une porphyrine (coproporphyrine III) qui aboutit à la production de cytokines, peptides antimicrobiens et MMP.

Les kératinocytes possèdent comme les sébocytes des récepteurs TLR (Chapitre 1.3.3.1, Figure 23). Ils présentent des récepteurs TLR-2 et en plus faible quantité des récepteurs TLR-4. Une augmentation de l'expression de TLR-2 et TLR-4 a été observée dans l'épiderme des lésions acnéiques inflammatoires avec une prédominance de TLR-2, comme dans la peau saine. Elle est du à *P. acnes*, car en sa présence, les kératinocytes expriment plus de récepteurs TLR-2 et de TLR-4 d'après les études *in vitro* de Jugeau et al. (2005). Chez les kératinocytes, la stimulation de ces récepteurs par *P. acnes* conduit à l'augmentation de l'expression de l'interleukine-8 et de peptides antimicrobiens (voir chapitre 1.3.4.1), les humans β-défensines-2 (hBD-2) (Nagy et al., 2005). Ces peptides antimicrobiens sont capables de stimuler à leur tour les récepteurs TLR, amplifiant la réaction inflammatoire (Grange et al., 2010).
P. acnes en stimulant les TLR-2 entraine également la synthèse de l'IL-1α chez les kératinocytes. La synthèse de l'IL-1α et de l'IL-8 se fait via le facteur de transcription NF-κB (Chapitre 1.3.3.1, Figure 23) (Selway et al., 2013). En stimulant les récepteurs TLR, *P. acnes* induit une réponse inflammatoire et entraine également une hypercornification de l'infundibulum des follicules pilo-sébacé via l'IL-1α et l'IL-8 (Chapitre 1.2), entrainant la formation de comédons (développé dans le chapitre 1.3.5).
Les kératinocytes possèdent également des récepteurs de type Nod et ils suivent le même fonctionnement que celui des sébocytes, aboutissant à la formation de cytokines et de MMP (Chapitre 1.3.3.1, Figure 23) (McInturff et Kim, 2005).

En plus de l'IL-8 et l'IL-1α, *P. acnes* induit la production de TNF-α et de GM-CSF (granulocyte/macrophage colony stimulating factor) par les kératinocytes (Graham et al., 2004). Seul les *P. acnes* vivant ont ce pouvoir d'induction, car les kératinocytes ne répondent pas aux *P. acnes* morts. Une autre étude montre que *P. acnes* induit l'IL-1α, le TNF-α et le GM-CSF mais également l'IL-1β (Schaller et al., 2005).

La sécrétion des cytokines IL-1α, TNF-α ou GM ŔCSF suite à une stimulation de *P. acnes* peut se faire via les protéines de choc thermique (HSP). Les protéines de choc thermique jouent un rôle dans le repliement correct des protéines nouvellement synthétisées et dans la protection contre le stress physiologique. La synthèse des HSP est régulée à la hausse en

réponse à un certain nombre de contraintes, notamment une augmentation de la température, un changement du pH ou de la pression en oxygène, et une limitation des nutriments. Elles empêchent l'agrégation des protéines dénaturées dans les cellules lors de ces changements. Les HSP sont très immunogènes et GroEL (HSP60) et DnaK (HSP70) ont été identifiés comme principales cibles de la réponse immunitaire aux pathogènes bactériens (Farrar et al., 2000). Les protéines du choc thermique sont connues comme étant des ligands des récepteurs TLR, il se pourrait alors que GroEL et DnaK agissent comme ligand pour les récepteurs TLR des kératinocytes (Nagy et al., 2005). Les HSP bactériennes et humaines ne montrent qu'environ 50 % d'homologie, GroEL de *P. acnes* présente 46 % d'homologie avec la HSP60 humaine. Cela soulève alors la possibilité d'une réactivité croisée dans la réponse immunitaire aux HSP bactériennes avec leurs homologues humains permettant d'assurer l'auto-immunité. Ces protéines pourraient être impliquées dans la pathogenèse des maladies inflammatoires, car elles peuvent induire la production de cytokines pro-inflammatoires d'un certain nombre de types de cellules, y compris les kératinocytes, comme les cellules endothéliales et les monocytes. GroEL de *P. acnes* (et également d'*E. coli*) est capable de stimuler la production de cytokines (IL-1α, TNF-α ou GM ŔCSF) par les kératinocytes. Bien que le mécanisme de régulation à la hausse de la production de cytokines ne soit pas clair, il est possible que les événements initiaux impliquent la liaison de *P. acnes* et GroEL à des récepteurs de surface cellulaire tels que les TLR des kératinocytes qui conduit alors à une régulation positive de l'expression de gènes codant pour des cytokines (Graham et al., 2004).

GM-CSF est une cytokine qui fonctionne comme un facteur de croissance des globules blancs. GM-CSF stimule les cellules souches pour produire des granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et les basophiles) et des monocytes (Graham et al., 2004).
Le TNF-α et le GM-CSF peuvent jouer un rôle dans la maturation et la migration des cellules de Langerhans (cellules dendritiques présentatrices d'antigènes) de la peau et dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Cela pourrait conduire à l'infiltration périfolliculaire des lymphocytes T observé dans les premiers stades du développement des lésions inflammatoires (Graham et al., 2004).

Le TNF-α est une cytokine pro-inflammatoire produite en réponse à *P. acnes* et elle joue un rôle essentiel dans la modulation des métalloprotéinases matricielles (MMP) dans le derme. Dans la peau, les principales sources de TNF-α sont les kératinocytes et des cellules inflammatoires tel que les mastocytes, les monocytes ainsi que les macrophages. Les fibroblastes dermiques possèdent des récepteurs pour les TNF-α et ils peuvent produire des TNF-α suite à un stimulus externe tel que l'irradiation UV. TNF-α stimule l'activation des pro-métalloprotéinases matricielles 2 (proMMP-2) par la voie des NF-κB dans les fibroblastes dermiques humains (Choi et al., 2008).

En réponse à *P. acnes*, les kératinocytes peuvent produire des quantités massives de ROS (voir le chapitre 1.3.4.2) via la stimulation des récepteurs CD36 (Cluster of Differenciation 36). Parmi le grand nombre de ROS qui ont été décrits, l'anion superoxyde ($O^{2}\bullet$-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) jouent un rôle de premier plan. D'autre part, l'interaction entre $O^{2}\bullet$- et l'oxyde nitrique (NO), conduit à la formation de peroxynitrites hautement réactifs

($ONOO^{\bullet-}$). Ces ROS ne permettent pas seulement d'éliminer les bactéries, mais génèrent aussi l'inflammation (Figure 25). Les kératinocytes stimulés par *P. acnes* produisent des anions superoxydes ($O^{2}\bullet-$) ainsi que du peroxynitrite ($ONOO\bullet-$). Les ROS produits par les kératinocytes stimulés par *P. acnes* conduisent à la lyse des kératinocytes et limitent la croissance de *P. acnes. P. acnes* stimule deux récepteurs différents, les TLR qui conduisent entre autre à la synthèse de cytokines (Chapitre 1.3.3.1, Figure 23), et les récepteurs CD36 qui sont également des protéines transmembranaires. La stimulation de CD36 entraine l'activation d'une enzyme, la NADPH (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) oxydase 1 (Nox1) qui produit l'anion superoxyde $O^{2}\bullet-$. La Nox1 peut se trouver sur la membrane cytosolique, c'est le cas des cellules phagocytaires, dans ce cas elle réduit l'oxygène à travers la membrane pour générer $O^{2}\bullet-$ et contribuer à la mort de *P. acnes.* On retrouve la Nox1 au niveau du noyau chez les kératinocytes, et l'$O^{2}\bullet-$ quelle produit se couple au NO pour former le peroxynitrite. Le peroxynitrite active p38 et ERK (voie des MAPK) ce qui entraine la formation de l'IL-8. Les médicaments qui traitent l'acné tels que la doxycycline ou les rétinoïdes réduisent la production de $O^{2}\bullet-$ ainsi que d'IL-8 et réduisent le taux de mortalité des kératinocytes (Chapitre 3) (Grange et al., 2009).

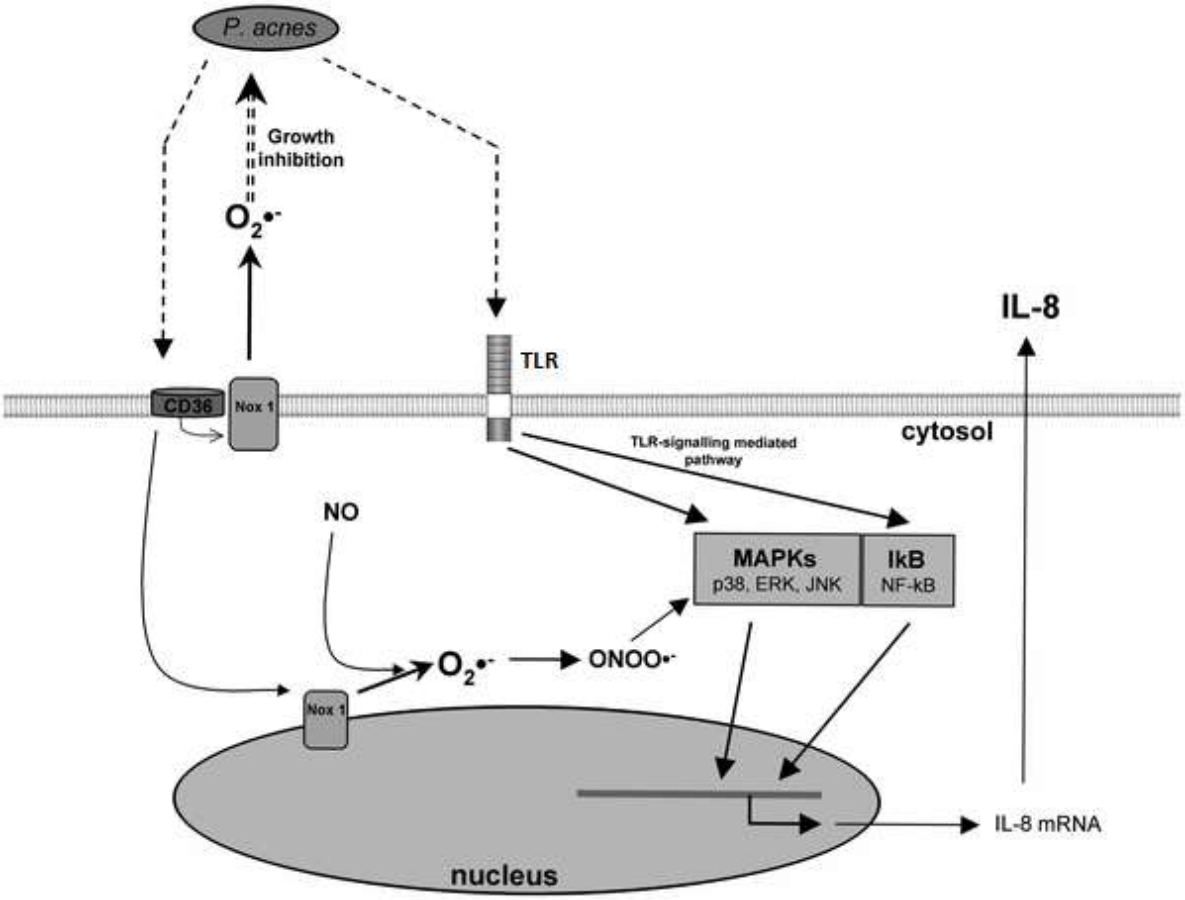

Figure 25 : Possibles mécanismes moléculaires par lequel *P. acnes* induit ROS et la production d'IL-8 dans les kératinocytes (Grange et al., 2009).

P. acnes produit d'autres enzymes telles que des protéases et des hyaluronidases qui contribuent à l'inflammation en provoquant la rupture des parois folliculaires entrainant des lésions dans les tissus avoisinants (Lee et al., 2010). Les protéases extracellulaires sécrétées par *P. acnes* peuvent contribuer à l'inflammation par la dégradation de la matrice et le détachement des kératinocytes par protéolyse entrainant la libération de médiateurs inflammatoires (Lee et al., 2010). En plus de leur effet protéolytique direct, les protéases jouent un certain nombre d'activités biologiques, via l'activation de récepteurs PAR, proteinase-activated receptors. Les PAR sont des récepteurs cellulaires qui fonctionnent comme des capteurs de molécules telles que les protéases sécrétées par divers microorganismes (ex : *P. acnes*). Dans la peau humaine, PAR-2 est abondamment exprimée par les kératinocytes et semble réguler la perméabilité, l'inflammation, le prurit, la pigmentation et la cicatrisation en réponse à diverses protéases endogènes et exogènes (Hansen et al., 2008). Les protéases de *P. acnes* activent les PAR-2 des kératinocytes ce qui contribue à l'augmentation de l'expression de l'IL-1α, l'IL-8, et du TNF-α. La stimulation de ces PAR-2 entraine également une augmentation de deux peptides antimicrobiens, le hBD-2 et le LL-37 synthétisés par les kératinocytes. Enfin, les protéases de *P. acnes* provoquent l'augmentation de métalloprotéinase matricielles, les MMP-1 -2 -3 -9 et -13 via PAR-2. Cette stimulation de PAR-2 entrainerait une cascade de signalisation provoquant l'activation de AP-1 et donc la synthèse des MMP. Les protéases exogènes de *P. acnes* jouent donc un rôle important dans la pathogenèse de l'acné en induisant une réponse inflammatoire et provoquant la formation de cicatrices via les MMP (Lee et al., 2010).

P. acnes est capable de produire une porphyrine, la coproporphyrine III, qui par son effet cytotoxique entraine une réaction inflammatoire. Cette porphyrine induit aussi l'expression de l'IL-8 dans les kératinocytes et entraine une affluence de cellules inflammatoires par chimiotactisme (Schaller et al., 2005). De plus les porphyrines sont des facteurs catalytiques hautement efficaces dans le processus d'oxydation du squalène (Saint-Leger et al., 1986). La coproporphyrine III pourrait donc stimuler l'oxydation du squalène entrainant une réponse inflammatoire des kératinocytes et une production d'IL-6 (décrit dans le chapitre 1.1.2.1).

1.3.3.3 Induction de l'inflammation via les leucocytes et l'immunité innée

P. acnes provoque, via les leucocytes, la synthèse de plusieurs molécules qui participent à la réaction inflammatoire. En activant iNOS et COX-2, les macrophages vont synthétiser du NO et la PGE-2 qui sont des médiateurs pro-inflammatoires. *P. acnes* entraine la synthèse des IL-1β, IL-8 et TNF-α par les monocytes. On trouve également la présence de l'IL-10 associée à ces cytokines dans les lésions d'acné. Les macrophages produisent l'IL-8 et l'IL-12 suite à la stimulation de leurs récepteurs TLR-2 par *P. acnes.* Les récepteurs Nod vont être responsables de la synthèse de l'IL-1β et l'IL-18 via l'inflammasome. Les lymphocytes ainsi que les monocytes produisent l'IL-8, l'IL-12p40 ainsi que l'IFN-γ. L'IFN-γ est produit en partie par la stimulation des lymphocytes Th1 par l'IL-12. D'ailleurs *P. acnes* stimule directement les lymphocytes Th1 et aussi les lymphocytes Th17 provoquant la synthèse de l'IL-17. Les sécrétions de *P. acnes* induisent également une réponse inflammatoire et entraine

la synthèse d'anticorps. Enfin, *P. acnes* active le système du complément en stimulant la formation de C5a.

P. acnes entraine l'activation d'iNOS/NO et COX-2/PGE 2 par les macrophages (Figure 26). L'oxyde nitrique (NO) et la prostaglandine-2 (PGE-2) sont des molécules induites par des stimuli inflammatoires tels que le lipopolysaccharide (LPS), l'acide lipotéique (LTA), et le peptidoglycane (PGN) qui stimulent l'activation de gènes codants pour l' « inducible nitric oxide synthase » (iNOS) et de la cyclo-oxygénase (COX)-2. L'augmentation de la production des ROS, suite à des stimulations par LPS et LTA, joue un rôle important dans l'induction d'iNOS/NO et COX-2/PGE-2. Cette augmentation de ROS est due à l'activation de Nox qui se trouve dans le cytosol (contrairement à la Nox des kératinocytes qui est sur le noyau cellulaire) et qui est lui-même activé par un probable récepteur membranaire non identifié. Nox entraine la synthèse de ROS qui provoque l'activation de NF-κB et des MAPK (comme dans le chapitre 1.3.3.2, Figure 25). Cela entraine une transcription de nombreux gènes dont ceux codant pour iNOS et COX-2 entrainant la synthèse de NO et PGE-2. L'augmentation de la production de NO et PGE-2 entraine des effets délétères comme la septicémie, le cancer et la dégénérescence des neurones. Bien que PGE-2 et NO soient connus comme des médiateurs pro-inflammatoires, leurs effets ne sont pas encore connus sur l'acné (Tsai et al., 2013).

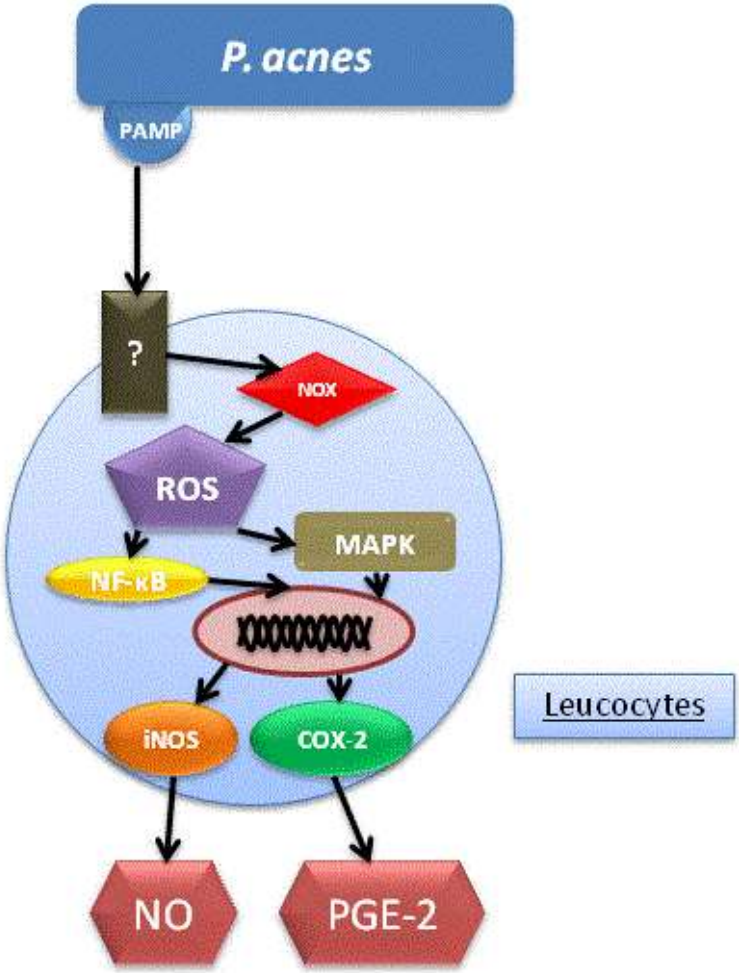

Figure 26 : Mécanismes moléculaires par lequel *P. acnes* induit NO et PGE-2.

P. acnes stimule aussi la production de cytokines inflammatoires par les monocytes. L'augmentation de la concentration en bactéries au contact de monocytes entraine une augmentation dose-dépendante de la concentration en IL-8, IL-1β et TNF-α *in vitro*. Le blocage de CD14, un récepteur pour les LPS et le peptidoglycane, réduit la production de cytokines de plus de 50%. Cela suggère que les LPS et le peptidoglycane sont des facteurs de stimulation des monocytes (Vowels et al., 1995). Kang et al. (2005) ont également retrouvé la présence de l'IL-10 en plus des IL-8, IL-1β et TNF-α dans les lésions d'acné, sans préciser de quel type de cellules provient sa synthèse. L'IL-10 agit comme une cytokine anti-inflammatoire/immunosuppressive auprès des lymphocytes, des macrophages et des kératinocytes et ralentirait le processus d'inflammation dans l'acné (Kang et al., 2005). Une source possible de l'IL-10 peut être les monocytes qui ont montré synthétiser cette cytokine suite à une stimulation par l'α-MSH (Bhardwaj et al., 1996).

Cette sécrétion de cytokines peut se faire comme pour les kératinocytes et les sébocytes par les récepteurs TLR. En effet, TLR-2 est exprimé par les macrophages (qui font partie des monocytes) dans les lésions d'acné. De même, *P. acnes* induit la production de l'IL-12 et l'IL-8 par des monocytes humains via les TLR-2. En revanche, les TLR-4 n'ont aucun effet sur la production d'IL-12 et IL-8 par les monocytes (Kim et al., 2002)

Les récepteurs Nod sont également présents. En plus d'activer le NF-κB et les MAPK, ils forment des inflammasomes. L'inflammasome est un complexe multiprotéique présent dans certains leucocytes (les macrophages et les cellules dendritiques…). Il déclenche le clivage protéolytique de différentes caspases, ce qui entraine la synthèse des cytokines IL-1β et IL-18 ou provoque la mort cellulaire (Kumar et al., 2011). *P. acnes* active la caspase-1 chez les polynucléaires neutrophiles et les monocytes et entraine la synthèse de l'IL-1β et l'IL-18 qui sont deux cytokines pro-inflammatoires (Sahdo et al., 2013).

Une autre étude montre une augmentation de la production de l'interféron gamma (IFN-γ), de l'interleukine-12p40 et de l'IL-8 par des cellules mononuclées (monocytes et lymphocytes) chez des sujets atteints d'acné par rapport à des sujets sains. Ces cellules mononuclées ont été stimulées par des souches de *P. acnes* présentent dans des lésions d'acné mais aussi par des souches présentes chez des sujets sains. Ces différentes souches n'ont montré aucune différence dans la production de cytokines que ce soit chez le sujet acnéique ou chez le sujet témoin. En revanche la production d'interleukine est plus importante chez le sujet acnéique. L'inflammation semble donc être due à la réponse immunitaire de l'hôte plutôt qu'à la souche de *P. acnes* (Sugisaki et al., 2009).

Sous l'influence de l'IL-12 (et IL-18), les lymphocytes T naïfs (lymphocytes T non activés) se différencient en cellules Th1. L'IL-12 est l'une des principales cytokines pro-inflammatoires produite par les monocytes en réponse aux organismes gram-positif et elle a un rôle central dans l'activation des lymphocytes Th1 (T helper ou T CD4+) (Kim et al., 2002). Les cellules Th1 sont présentes dans les lésions inflammatoires d'acné, ce qui atteste de l'activité de l'IL-12. En revanche, *P. acnes* ne stimule pas la production d'IL-18. Les lymphocytes Th1 sécrètent l'interféron-γ (IFN-γ) (Tsutsui et al., 2004). L'IFN-γ est une cytokine essentielle

induisant une réponse immunitaire efficace contre les bactéries et les agents infectieux exogènes.

P. acnes apparaît aussi comme un puissant inducteur des lymphocytes Th1 et Th17 mais pas des Th2. *P. acnes* stimule l'expression de gènes de Th17 codant pour l'IL-17. L'IL-17 est retrouvée dans les lésions d'acné contrairement à la peau saine. L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui agit en synergie avec les IL-1 et les TNF entrainant la destruction de la matrice cellulaire du pathogène. La vitamine A et la vitamine D ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis de la stimulation des Th17 par *P. acnes* (Agak et al., 2013). L'induction des lymphocytes T (pas seulement les T helper) par *P. acnes* peut se faire par reconnaissance antigénique, et il entraine également une augmentation de leur activité mitogénique. Cela déclenche des réponses pro-inflammatoires qui sont associées à l'activation des lymphocytes T et à la sécrétion de cytokines (Jappe et al., 2002).

Des adhésines présentes à la surface de *P. acnes* entrainent aussi une réaction du système immunitaire inné (Holland et al., 2010).

P. acnes sécrète également plusieurs hydrolases comme par exemple une lyase capable de cliver l'acide hyaluronique par hydrolyse entrainant la dégradation du tissu conjonctif. Ces protéines sécrétées par *P. acnes* peuvent être immunoréactives et entrainer une réponse de l'hôte (Holland et al., 2010). C'est le cas de la lipase codée par le gène Geha qui agit comme une facteur chimiotactique en attirant les polynucléaires neutrophiles (Chapitre 1.3.2, Figure 21) (Lee et al., 1982). En effet, ces enzymes exocellulaires ainsi que la paroi et la membrane de *P. acnes* stimulent l'immunité humorale par le biais d'anticorps (Nakatsuji et al., 2008). Les anticorps anti-*P. acnes* sont de la classe des immunoglobulines G (IgG) qui circulent dans le sérum sanguin et s'accumule dans les follicules (Knop et al., 1983). Dans certains cas, il existe une corrélation entre la sévérité de l'acné et les titres d'anticorps dirigés contre *P. acnes* dans le sérum des patients. Malgré ces anticorps, les lésions réapparaissent chez les patients atteints d'acné, cela pourrait s'expliquer par le fait qu'ils ne produisent pas suffisamment d'anticorps protecteurs contre les facteurs de virulence de *P. acnes* pouvant supprimer la progression bactérienne ou en prévention des récidives. La vaccination pourrait atténuer les effets de *P. acnes* (Nakatsuji et al., 2008).

P. acnes active également le système du complément en stimulant la formation de C5a par l'activation des voies classiques et alternatives entrainant une réponse inflammatoire par la production de facteur chimiotactique dépendant de C5 (Grange et al., 2010).

1.3.4 Mécanismes de défense cellulaire engendrés par *P. acnes*

Au contact de *P. acnes,* les sébocytes et les kératinocytes produisent des molécules pour se défendre telles que les peptides antimicrobiens (défensines et cathélicidines) et des ROS.

1.3.4.1 Synthèse de peptides antimicrobiens

Les kératinocytes stimulés par *P. acnes* produisent deux peptides antimicrobiens, le hBD-2 et le LL-37. La hBD-2 est produite suite à la stimulation des récepteurs TLR-2 et TLR-4 ainsi que PAR-2. La LL-37, qui fait partie des cathélicidines, provient uniquement de la stimulation de PAR-2 (voir chapitre 1.3.3.2).

La hBD-2 fait partie des β-défensines qui sont de petites protéines cationiques produites en réponse aux infections microbiennes et qui sont exprimées dans les tissus épithéliaux. Il en existe trois chez l'homme : les β-défensines-1, -2, et-3 (hBD-1, hBD-2 et hBD-3). La hBD-2 contribue à la régulation de l'immunité car elle est chimiotactique pour les cellules dendritiques et les macrophages, elle induit la migration des lymphocytes T CD45RO (LT mémoire) et agit comme un chimio-attractant pour les neutrophiles via les récepteurs CCR6 (Chemokine receptor 6) (Nagy et al., 2005). L'hBD-1 est également régulée à la hausse dans les lésions d'acné, notamment dans les comédons. L'augmentation de cette défensine pourrait venir d'une régulation positive des cytokines pro-inflammatoires IL-1β et TNF-α (Chronnell et al., 2001).

Les cathélicidines sont également synthétisées par les sébocytes et leur expression est augmentée en présence de *P. acnes* ou de calcitriol (forme active de la vitamine D) (Chapitre 1.1.3.5, figure 15). Chez les kératinocytes, les cathélicidines sont produites en réponse à une infection, une inflammation ou au calcitriol. Les cathélicidines sont une famille de peptides antimicrobiens essentiels pour la protection de la peau contre les infections bactériennes chez la souris et ont un rôle dans les maladies de la peau telle que la dermatite atopique. De plus elles ont une activité synergique avec les β-défensines, et elles sont toutes les deux produites par les glandes sébacées humaines contribuant donc à la défense immunitaire de la peau. La LL-37 produite par les sébocytes et les kératinocytes peut tuer la microflore cutanée telle que *S aureus* ou *P. acnes*. Cela montre aussi que la vitamine D a un rôle dans lutte contre l'infection bactérienne (Lee et al., 2008).
Ces peptides antimicrobiens agissent comme des signaux pro-inflammatoires et chimiotactiques déclenchant ainsi une réponse immunitaire innée puis adaptative. *P. acnes* induit l'expression de ces peptides contribuant à la réponse inflammatoire. Ces peptides exercent également un effet antimicrobien permettant de contrôler *P. acnes,* toutefois, l'activité pro-inflammatoire de ces peptides peut aggraver la maladie (Borovaya et al., 2014).

1.3.4.2 Synthèse de ROS

Les kératinocytes produisent des quantités massives de ROS en réponse à *P. acnes,* comme présenté dans le chapitre 1.3.3.2, pour inhiber la croissance bactérienne. En effet, les kératinocytes sont connus pour produire des ROS (reactive oxygen species : espèces réactives de l'oxygène) lors de l'exposition à des composés toxiques tels que l'arsenic inorganique ou aux rayonnements ultraviolets. La production de peroxyde d'hydrogène est augmentée chez les neutrophiles de patients souffrants d'acné. De plus, la diminution de la superoxyde dismutase (SOD) chez les patients ayant des lésions d'acné est corrélée avec la sévérité de

l'acné. Les ROS sont de petites structures moléculaires de courte durée qui sont générées en continu à des niveaux bas au cours du métabolisme aérobie normal. Ils font également partie du processus inflammatoire qui vise à tuer ou d'éliminer les micro-organismes invasifs et / ou éliminer les structures tissulaires endommagées. Produit en grandes quantités, les ROS peuvent conduire à la mort cellulaire par apoptose ou nécrose, alors que pour de faibles quantités, ils stimulent la prolifération cellulaire. Les ROS jouent également un rôle important dans la réaction inflammatoire et dans l'immunité innée en tant que médiateurs cytotoxiques capables de tuer les micro-organismes. Les principales ROS sont décrites dans le chapitre 1.3.3.2. Les ROS interagissent fortement avec une variété de molécules dont les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Pour contrer la surproduction de ROS, la peau est équipée de mécanismes antioxydants comprenant les enzymes anti-oxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD) qui détoxifie $O^{2}\bullet^{-}$, des catalases et la glutathion peroxydase (GPx), qui utilise le glutathion réduit (GSH) pour détoxifier (Grange et al., 2009).

1.3.5 Influence de *P. acnes* sur la formation des comédons

P. acnes détermine la formation des comédons en modifiant la biologie des kératinocytes. Cela peut se faire via le CRH et l'IGF et aboutie à la formation d'un biofilm.

1.3.5.1 Modification de la biologie des kératinocytes

P. acnes, en plus d'induire la production de cytokines inflammatoire par les kératinocytes, peut aussi avoir un rôle sur leur prolifération et leur différentiation :

- *P. acnes* stimule la sécrétion de l'IL-1α qui est impliquée dans le processus de kératinisation (Chapitre 1.2) via la stimulation des récepteurs TLR-2 et PAR-2 (Chapitre 1.3.3.2). Elle entraine également la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8, eux aussi impliqué dans le processus d'hyperkératinisation.

- *P. acnes* a un effet direct sur la prolifération kératinocytaire, sur la durée de vie des kératinocytes, et par conséquent sur la formation des microcomédons. En effet, Jugeau et al. (2005) ont montré, *in vitro*, qu'en présence de fractions membranaires de *P. acnes* contenant du PGN et du LTA, la prolifération des kératinocytes est accrue, attestant d'un effet direct de la bactérie sur les cellules.

- De plus, *P. acnes* interfère, via les intégrines et les filaggrines, dans la modulation de la différenciation et la prolifération des kératinocytes dans l'épiderme (Jarrousse et al., 2007). Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires hétérodimères constitués d'une sous-unité α et une sous-unité β. L'intégrine β1 joue un rôle crucial dans la régulation de l'équilibre entre prolifération et la différenciation terminale de l'épiderme. L'absence de l'intégrine β1 provoque une diminution de 70 % de la prolifération des kératinocytes basales. *P. acnes* induit une augmentation de l'expression de l'intégrine β1 par les kératinocytes en prolifération et une induction de l'expression des intégrines β1, α3, α6 et αVβ6 (marqueur de souffrance kératinocytaire) sur l'épiderme différencié. Ainsi, l'induction de l'intégrine β1 par *P. acnes* peut jouer un rôle dans la formation des micro-comédons en modulant la prolifération des kératinocytes. Les conséquences de l'augmentation des intégrines α3, α6 et αVβ6 sont en revanche mal définies.

La filaggrine est une protéine cationique capable de transformer les filaments de kératine en fibre lors de la formation de l'enveloppe cornée. La filaggrine est synthétisée dans les cellules granulaires (cellules de l'épiderme rempli de filaments de kératine et de grain de kératohyaline) de l'épiderme sous forme d'un précurseur, la profilaggrine, qui s'accumule dans les grains de kératohyaline. Des quantités importantes de filaggrine et de granules de kératohyaline sont présentes dans les couches intermédiaires du canal sébacé de l'infundibulum chez les patients acnéiques, ce qui indique un processus de kératinisation terminal prématuré. *P. acnes* induit une augmentation de l'expression de la filaggrine par les kératinocytes différenciés et la profilaggrine se retrouve totalement transformée en filaggrine. Ainsi, ces résultats suggèrent que *P. acnes* module la phase terminale de la différenciation des kératinocytes. En plus de la filaggrine, le nombre de granules de kératohyaline augmente chez les patients acnéiques. Cela indique un processus de kératinisation terminal prématurée, et suggère que *P. acnes* peut être impliqué dans les lésions d'acnés dès la formation des microcomédons (Jarrousse et al., 2007).

Certaines souches de *P. acnes* peuvent influencer l'expression de l'involucrine qui est (avec la filaggrine) la principale protéine constitutive de la différenciation des kératinocytes. Mais certaines souches n'ont pas d'incidence sur ces niveaux d'expression. La cause de cette différence de réactivité est inconnue. Pour la filaggrine, certaines souches de *P. acnes* influencent également l'expression de l'ARNm dans les kératinocytes. Les transglutaminases (TGase) sont des enzymes également nécessaires dans la différentiation des kératinocytes. Parmi les neuf TGase qui ont été identifiées chez l'homme, TGase 1, 3 et 5 sont connues pour participer à la différenciation des kératinocytes. *P. acnes* augmente les niveaux d'expression d'ARNm de chaque TGase testé (ici TGase 1, 3 et 5). *P. acnes* peut ainsi influencer la kératinisation via ces TGase. Les kératines (K) constituent les principales protéines de filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules épithéliales. K1 et K10 sont trouvés dans l'épiderme suprabasal avec une couche cornée normale. K6 et K16 sont exprimées par le tissu suprabasal présentant une augmentation du renouvellement cellulaire, comme c'est le cas dans la cicatrisation des plaies où la peau est en hyperprolifération. K17 est lui exprimé dans l'épiderme hyperproliferatif alors que K1 et K10 semblent être régulés à la baisse dans la cicatrisation des plaies (Akaza et al., 2009). Il est établi qu'au niveau des comédons on trouve une augmentation de K6, K16 et K17 (Hughes et al., 1996). Une étude sur deux souches de *P. acnes* différentes (JCM 6425 et JCM 6473) a montré des variations dans les niveaux d'expression d'ARNm de certaines kératines. Ces deux souches ont considérablement diminué le niveau d'expression de K1 et K10 et augmenté celui de K17. En revanche, JCM 6425 a augmenté le niveau d'expression de K6 et K16 alors que JCM 6473 a réduit le niveau d'expression de ces deux kératines (Akaza et al., 2009). D'autres études sont nécessaires pour établir un lien entre les résultats d'Akaza et al. (2009) et ceux de Hughes et al. (1996). En revanche les deux souches ont augmenté l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-1α, IL-1β, IL-6 et IL-8 ce qui suggère que l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des kératines n'est pas nécessairement corrélée. Cela montre que *P. acnes* induit l'inflammation mais aussi la différenciation des kératinocytes. En revanche, les kératinocytes peuvent réagir différemment en fonction de type de *P. acnes* (Akaza et al., 2009).

1.3.5.2 Action de *P. acnes* sur l'IGF-1 et le CRH

L'IGF-1 et IGF-1R ont été identifiées comme des cibles de *P. acnes* dans le développement des lésions d'acné. En effet *P. acnes* stimule le système IGF-1/IGF-1R à travers un contact direct avec la membrane des kératinocytes. Cela pourrait se faire via l'acide lipotéichoïque, un composant de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif récemment reconnu pour augmenter la prolifération cellulaire des cellules épithéliales urétérales humaines. La surexpression de l'IGF-1 et l'IGF-1R est associée à une augmentation de Ki-67 (marqueur de prolifération) et de l'expression de la filaggrine dans l'épiderme. Cela atteste du rôle du système IGF-1/IGF-1R dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes et donc du rôle de *P. acnes*. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle *P. acnes* joue un rôle dans la formation de comédons, et que l'un des mécanismes impliqué est le système IGF-1/IGF-1R (Isard et al., 2011).

P. acnes stimule la production de CRH par les kératinocytes. Cette stimulation se fait par contact direct avec *P. acnes* notamment via le peptidoglycane (PGN) et l'acide lipotéichoïque et non grâce aux protéines cytosoliques. Le PGN augmente la production du CRH mais pas autant que *P. acnes*. La corticolibérine promeut la lipogenèse dans les sébocytes humains augmentant la séborrhée (chapitre 1.1.3.3). CRH est un activateur de la différenciation des kératinocytes, elle est également connue pour agir comme un facteur de croissance de la peau par l'activation des récepteurs CRH-R1. Elle est aussi un inhibiteur de l'apoptose de nombreux types cellulaires de la peau telle que les kératinocytes, les fibroblastes et les mélanocytes (Isard et al., 2009). Enfin, CRH a une activité pro-inflammatoire en stimulant la production de TNF-α, d'IL-1β et d'IL-6 via les récepteurs CRH-R1 présents sur les kératinocytes. Cela montre que la CRH peut servir de médiateur autocrine local qui amplifie les réactions inflammatoires aux antigènes bactériens (Zbytek et Slominski, 2007). *P. acnes* agit comme un puissant facteur de stress local à l'origine de la surexpression de la CRH par les kératinocytes. Et comme CRH modifie la différenciation des kératinocytes, cela confirme que l'action de *P. acnes* ne se limite pas à l'inflammation, mais aussi à la formation des lésions acnéiques avec la stimulation du système IGF-1/IGF-1R.

1.3.5.3 Formation d'un biofilm

P. acnes est capable de produire un biofilm (Burkhart et Burkhart, 2006) lui permettant une meilleure adhésion et une meilleure résistance aux traitements antibiotiques. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.3.3.3, *P. acnes* présente des adhésines permettant son adhésion à d'autres bactéries ou aux cellules environnantes. La formation d'un biofilm n'est pas une constante dans les lésions des patients atteints d'acné (Jahns et al., 2012). Lorsqu'il y a formation de biofilms, *P. acnes* forme des colonies compactes de plus de 1000 bactéries dans 70 % des lésions d'acnés inflammatoires. On peut trouver jusqu'à une centaine de ces colonies dans un seul follicule sébacé comme le montre la figure 27. Ces agglomérats de bactéries sont aussi présents dans 16 % des comédons analysés indiquant que les biofims peuvent déjà être présents dans les premiers stades de l'acné (Alexeyev et al., 2012). Une seconde étude à montré la présence de *P. acnes* dans les follicules pilo-sébacées chez

seulement 47 % des patients atteints d'acné (n=38 soit 18 patient) et chez 21% des patients témoins. La présence de biofilm était présente chez 37 % des patients atteints d'acné contre 13 % des patients contrôles. La présence de biofilms est un phénomène plus courant chez les patients atteints d'acné (37 %) que chez les patients témoins (13 %) (Jahns et al., 2012).

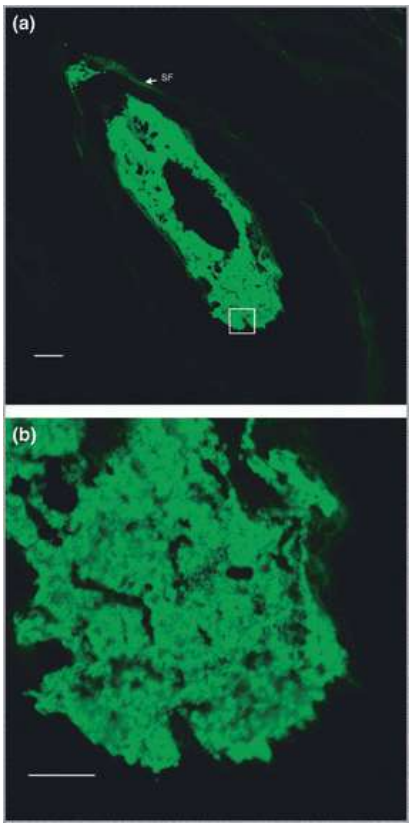

Figure 27 : (a) Image microscopique d'une biopsie de peau d'un patient atteint d'acné marqué avec des anticorps monoclonaux anti-*Propionibacterium acnes* et conjugué avec des anticorps secondaire vert. Barre d'échelle 20 µm (b) Zoom de la zone marquée en (a) Barre d'échelle 10 µm. La flèche suivit de SF montre la limite du follicule sébacé (Jahns et al., 2012).

Ces biofilms pourraient être impliqués dans la formation des comédons car ils résultent de l'adhésion des kératinocytes entre eux conduisant à la formation d'un bouchon formé de cellules et bactéries (Burkhart et Burkhart, 2007). Dans ces biofilms, l'activité de la lipase est significativement augmentée par rapport à une population de *P. acnes* libre. Cette activité de la lipase peut contribuer à l'irritation et l'inflammation (voir chapitre 1.3.2) et les biofilms peuvent ainsi renforcer l'inflammation. Des niveaux élevés d'autoinducer-2 (AI-2) sont également retrouvés dans les biofilms. L'AI-2 est une molécule de communication cellulaire appartenant au système de détection du quorum sensing (système qui renseigne chaque bactérie sur la densité de la population de sa propre espèce ou d'autres espèces, permettant d'adapter son comportement). Le rôle exact de cette augmentation de la production AI-2 dans les biofilms de *P. acnes* n'est pas clair, mais elle pourrait contribuer à une augmentation de l'expression des gènes de virulences particuliers, ce qui contribue encore à la pathogenèse de l'acné (Coenye et al., 2007).

1.3.6 Influence des souches de *P. acnes* sur la pathogenèse

Toutes les souches de *P. acnes* n'ont pas le même pouvoir pathogène. *P. acnes* est classé, grâce à son génome, en différents groupes qui n'ont pas les mêmes répercussions sur l'inflammation. La comparaison entre deux souches de *P. acnes* montre des variations génomiques telles que la présence d'un plasmide, d'îlots génétiques associés au pouvoir pathogènes ou encore de pseudogènes.

Il existe plusieurs groupes phylogénétiques distincts de *P. acnes* appelés type IA1, IA2, IB, IC, II et III (Jasson et al., 2013). Ces types de *P. acnes* n'auraient pas la même incidence sur l'acné. En effet le type III aurait le potentiel pro-inflammatoire le plus puissant en stimulant PAR-2, le TNF-α et MMP-13 alors que le groupe IB n'aurait qu'un rôle marginal dans la stimulation des réponses immunitaires. Des variations existent également au niveau des récepteurs TLR-2, certaines souches de *P. acnes* peuvent réguler à la baisse ces récepteurs alors que d'autres souches peuvent l'augmenter (Chapitre 1.3.3). Les différents groupes de *P. acnes* influence aussi la sécrétion de TNF-α et TGF-β. Alors que *P. acnes* de type III et de type IA1 augmentent la production de TNF-α et TGF-β, *P. acnes* de type IC augmente uniquement la production de TNF-α et diminue celle de TGF-β. TGF-β étant une cytokine anti-inflammatoire connue pour inhiber la croissance de l'épithélium et pour stimuler la croissance des fibroblastes. Ainsi, en modulant différemment le rapport TNF-α/TGF-β, les souches peuvent jouer un rôle différent à la fois dans l'intensité des lésions inflammatoires et dans la formation de cicatrices (Jasson et al., 2013).

Afin de déterminer si les variations génomiques chez des souches distinctes de *P. acnes* peuvent expliquer leurs différences dans les propriétés de virulence, une comparaison détaillée du génome des souches HL096PA1 et KPA171202 a été effectuée (Kasimatis et al., 2013). HL096PA1 est une souche de type IA fortement associée à l'acné et résistante à plusieurs antibiotiques dont la tétracycline, la clindamycine et l'érythromycine. KPA171202 est une souche de type IB qui n'est pas particulièrement associée à l'acné. Plusieurs éléments génétiques spécifiques à HL096PA1 ont été identifiés et associés potentiellement à la virulence accrue de la souche. En effet, HL096PA1 présente un plasmide qui est absent de KPA17202. Ce plasmide porte un locus permettant une meilleur adhérence de *P. acnes* pouvant potentiellement entrainer une meilleure colonisation et la formation de biofilms. De plus, HL096PA1 contient deux îlots génomiques associés à des souches qui présentent une virulence accrue dans l'acné. On note également une grande inversion de génome chez HL096PA1, ce qui est caractéristique des bactéries pathogènes qui présentent un degré élevé de réarrangement génomique. Enfin, on trouve 5 fois plus de pseudogènes (gènes inactifs) chez HL096PA1 que chez KPA171202. Les pseudogènes ont tendance à être plus abondants chez les espèces bactériennes qui se sont récemment adaptées à un hôte eucaryote ou à un mode de vie pathogène. Ainsi l'identification de nombreux pseudogènes chez HL096PA1 suggère une meilleure adaptation de cette souche à son hôte et un possible pouvoir pathogène. Ces différences permettent de mieux comprendre la complexité des variations génétiques entre les différentes souches de *P. acnes* et soutiennent l'existence de souches spécifiques associés à la pathogenèse de l'acné (Kasimatis et al., 2013).

1.4 Inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir son intégrité. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique dont le but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Paradoxalement, les agents pathogènes contre lesquels le système immunitaire tente de lutter aboutissent souvent à des réponses inflammatoires qui conduisent à des états pathologiques, comme *Pityrosporum ovale* dans la dermatite séborrhéique ou comme *P. acnes* dans l'acné (Grange et al., 2010).

La séquence exacte des événements dans la pathogenèse de l'acné reste incertaine. Des sujets de controverses portent sur la place des événements inflammatoires, à savoir si ils se produisent avant ou après la formation de comédons, et sur le rôle de *P. acnes* dans ces événements.

Pour y réponde, les données concernant la réponse inflammatoire sont présentées en 5 items :

- Le premier décrit l'apparition d'événements inflammatoires avant même la formation de lésions. Il détaille également les premiers éléments inflammatoires présents lors du développement d'une lésion d'acné. Il montre aussi que les lésions inflammatoires ne proviennent pas forcément d'un comédon préexistant.
- Le second item identifie la place de *P. acnes*, notamment sa faible implication dans l'initiation de la réaction inflammatoire.
- La troisième partie est consacrée aux différents éléments (cytokines, récepteurs, enzymes…) présents lors de la réaction inflammatoire chez les patients atteints d'acné.
- Le quatrième item montre l'importance de la glande sébacée dans l'initiation de la réaction inflammatoire.
- Enfin, les différentes lésions inflammatoires, à savoir les papules, les pustules et les nodules sont décrites.

1.4.1 Initiation de l'inflammation

L'inflammation n'est pas seulement phénomène qui succède à l'hyperkératinisation et à l'infection par *P. acnes.* En effet, des événements inflammatoires se produisent avant l'apparition des lésions visibles. De plus, les lésions inflammatoires ne proviennent pas obligatoirement d'un comédon mais peuvent directement émerger au niveau de la peau saine sans signes cliniques annonciateurs.

Un nombre important de facteurs inflammatoires est retrouvé autour de follicules pilo-sébacés normaux dans la peau saine du dos de patient atteints d'acné. Autour de ces follicules, il y a un grand nombre de lymphocytes T CD4+, supérieur au niveau retrouvé dans la peau d'une personne non acnéique, et également de nombreux macrophages. En revanche, les neutrophiles sont absents et les lymphocytes T CD8+ sont présents en faible quantité (nombre semblable à une peau normale). La présence de lymphocytes CD4+ et l'absence de neutrophiles suggère une réponse inflammatoire spécifique (comme une réponse à un

antigène), par opposition à une réponse non spécifique entraîné par le système immunitaire inné. Par contre, l'absence apparente d'une augmentation de l'expression de HLA-DR (Human Leukocyte Antigen du gène DR), qui permet la présentation d'antigènes au système immunitaire, dans l'infiltrat cellulaire montre un manque d'activation cellulaire. La diminution du nombre de cellules de Langerhans dans le derme et surtout l'épiderme suggère que ces cellules ont migré vers les ganglions lymphatiques. Conjointement, est notée une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion telles que la VCAM-1 (Vascular cell adhesion protein 1), l'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) et l'E-sélectine (également appelée ELAM-1 : endothelial-leukocyte adhesion molecule 1) facilitant le recrutement cellulaire des lymphocytes. L'augmentation du nombre de lymphocytes et macrophages ainsi que l'expression de molécules d'adhésion se produit avant les événements d'hyperprolifération, de différenciation anormale et de formation du comédon montrant que l'inflammation intervient dans les premiers stades de l'acné. De même, on a une augmentation de 6 intégrines autour de ces follicules sains ce qui pourrait être le signe d'une réponse inflammatoire ou être lié à une hyperprolifération des kératinocytes à venir (Chapitres 1.2). En comparant la peau de patients sans acné et la peau sans lésions de patients atteints d'acné, l'expression de l'IL-1α est 3 fois plus importante chez le patient acnéique et celle de son récepteur l'IL-1RTII (récepteurs de type TT de l'IL-1α) l'est 30 fois. Cette augmentation de l'activité de l'IL-1α peut avoir initié la régulation positive de l'expression des molécules d'adhésion ainsi que la migration cellulaire des lymphocytes CD4+ et des macrophages. Les causes de l'augmentation de l'IL-1α ne sont pas expliquées, elles pourraient provenir des kératinocytes, en réponse aux modifications de la composition du sébum chez le patient acnéique (Chapitre 1.2) (Jeremy et al., 2003).

En résumé, chez le patient atteint d'acné, les signes de l'initiation de l'inflammation dans les follicules pilo-sébacés sains sont une progression du :

- Nombre de lymphocytes CD4+ et de macrophages
- L'expression de molécules d'adhésion VCAM-1, ICAM-1 et E-sélectine
- L'expression de l'IL-1α et l'IL-1RTII
- L'expression de 6 intégrines

L'étude le Layton et al. (1998) permet d'identifier les différents paramètres présents au cours du développement de l'inflammation et de déterminer les mécanismes d'apparition des lésions d'acné (Tableau 5) :

- Les cellules mononuclées (lymphocytes et monocytes) étaient présentes systématiquement dans les lésions de plus de 24 h, et souvent présente dans les lésions de 6 h. Les cellules polynucléées n'étaient présentes que dans 20 % des lésions de 6 h et les neutrophiles n'apparaissent que dans les lésions de 24 h ou plus.
- Les cellules présentes dans les infiltrats dermiques péri-vasculaires des lésions de 6 à 72 h étaient principalement des lymphocytes CD3+ et CD4+. Les lymphocytes CD8+ représentaient une faible proportion des cellules infiltrées et n'ont été identifiés que dans 50 % des lésions de 6 h mais ont augmenté à 90 % à 72 h. Les lésions contenaient de faibles quantités de cellules CD1+ bien que présentes dans 70 % des biopsies (probablement des cellules de Langerhans).

- Concernant l'infiltrat péri canalaire à 6 h, les cellules CD4+ représentaient le type de cellules majoritaires, suivis des CD3+ et avec la présence de quelques cellules CD1+ et CD8+. Après 48 h les lymphocytes CD3+ et CD4+ étaient présents dans 100 % des biopsies.

Tableau 5 : Proportion de cellules immunitaires (%) associées aux lésions d'acné de 6, 24, 48 et 72 h (Layton et al., 1998).

		6 h	24 h	48 h	72 h
Cellules polynucléaires		20	+	+	+
Neutrophiles		0	+	+	+
Cellules mononucléaires	Péri vasculaire/ Derme	90	100	100	100
	Péri canalaire	70	100	100	100
Cellules de Langerhans (CD1+)	Péri vasculaire/ Derme	70	60	100	90
	Péri canalaire	80	90	100	60
Lymphocytes T (CD3+)	Péri vasculaire/ Derme	90	80	100	100
	Péri canalaire	70	100	100	100
Lymphocytes Th (CD4+)	Péri vasculaire/ Derme	80	90	100	100
	Péri canalaire	70	100	100	100
Lymphocytes Tc (CD8+)	Péri vasculaire/ Derme	50	30	66.6	90
	Péri canalaire	60	70	78	90

Cette même étude montre que les molécules d'adhésion ICAM-1, VCAM-1 et E-sélectines ainsi que le HLA-DR sont identifiées dans les lésions :

- L'expression d'E-sélectine a été constamment élevée dans ces lésions de la 6ème à la 72ème heure. Les E-sélectines sont connues pour être induites par les cytokines pro-inflammatoires IL-1β et TNF-α et cette stimulation est transitoire avec un pic à 4-6 h et un retour à la normal en 24 à 48 h *in vitro* (Collins et al., 1995). *In vivo*, la stimulation par ces cytokines a due être constante pour garder des niveaux élevés d'E-sélectine.
- Les VCAM-1 sont exprimés aux abords des vaisseaux sanguins et de quelques cellules du derme dans les lésions d'acné indépendamment de leur âge. Elles sont connues pour être inductibles par l'IL-1β, l'IL-4, le TNF-α et l'IFN-γ (Collins et al., 1995).
- Les ICAM-1 sont fortement exprimées autour des lésions de tout âge. Ces ICAM-1 peuvent être induites par TNF-α et l'IFN-γ mais pas par l'IL-1β (Collins et al., 1995).
- On retrouve également une expression rapide de HLA-DR par toutes les cellules associées aux lésions d'acné. HLA-DR est induit par l'IFN-γ (cytokine provenant des lymphocytes T) mais pas le TNF-α, indiquant la présence de l'IFN-γ dans les lésions inflammatoires précoces et sa possible implication dans l'augmentation de l'ICAM-1 et de HLA-DR (Layton et al., 1998).

Les lésions inflammatoires de l'acné (papules, pustules, nodules) ne proviennent pas systématiquement d'un comédon. Ainsi, une étude comparative de photographies de peau du visage de 25 patients atteints d'acné inflammatoire, prises à 2 semaines d'intervalle pendant 3 mois, montre que 28 % des lésions inflammatoires sont apparues à partir d'une peau d'apparence saine et que 72 % des lésions inflammatoires proviennent d'un comédon ou

d'une cicatrice (Figure 28). Cette étude montre ainsi que l'initiation des événements inflammatoires survient tôt dans le processus pathogénique et avant la détection clinique de la lésion d'acné. Cependant, il est possible que ces 28 % de lésions se soit développées à partir de microcomédons invisibles à l'œil nu ou bien, l'intervalle de photographie étant de 2 semaines, le comédons a pu se former et a ensuite progressé rapidement vers une lésion inflammatoire dans cet intervalle de temps (Do et al., 2008).

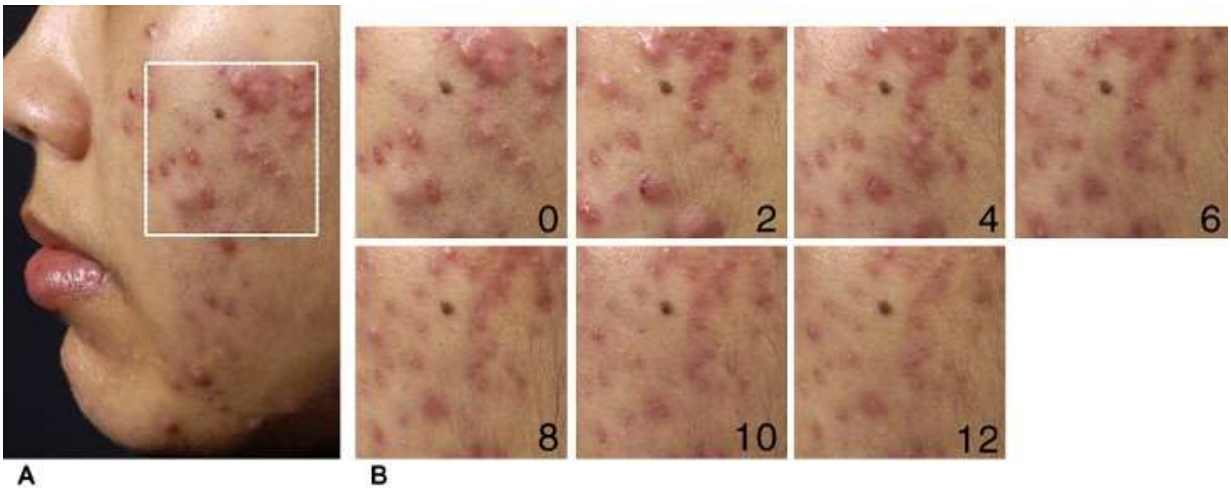

Figure 28 : Exemple d'une série de photographie de la peau du visage d'une patiente atteinte d'acné inflammatoire.
A : Après alignement numérique des photos, une zone d'intérêt présentant un nombre important de lésions d'acné est choisie (cadre blanc)
B : Photos de la zone d'intérêt au cours des semaines 0, 2, 4, 6, 8, 10 et 12 permettant de caractériser et compter les différentes lésions et de les suivre au fil du temps.

1.4.2 Place de *P. acnes* et des autres bactéries

P. acnes participe activement à la réaction inflammatoire via une somme de mécanismes (activation des récepteurs TLR, des récepteurs Nod, stimulation via les HSP…) décrits au chapitre 1.3.3. Cette bactérie en colonisant le follicule pilosébacé, joue un rôle essentiel dans le déclenchement de la réaction inflammatoire et dans l'apparition des lésions inflammatoires (Ballanger-Desolneux et Dreno, 2011). Cependant, la présence de cette bactérie ne semble pas être un élément indispensable à la formation de lésions inflammatoire ou non inflammatoire.

De fait, il est difficile de savoir si *P. acnes* est un agent causal dans le développement des lésions d'acné qu'elles soient inflammatoires ou non. En effet *P. acnes* est un commensal normal de la peau que l'on retrouve chez quasiment 100 % des adultes mais qui n'est pas présent dans tous les follicules pilo-sébacés (Shaheen et Gonzalez, 2011). En effet, la présence de cette bactérie ne semble pas obligatoire pour la comédogenèse comme le prouve un certain nombre d'études montrant que *P. acnes* est absent dans une certaine fraction des lésions d'acné non inflammatoires. De même, *P. acnes* n'est probablement pas nécessaire pour l'initiation de l'inflammation, car il n'est pas isolé dans 100 % des lésions

inflammatoires et certaines études montrent une proportion de lésions inflammatoires stériles. Ces observations peuvent s'expliquer via deux paramètres :

- Le microenvironnement des follicules pilo-sébacés normaux ou acnéiques est important pour la colonisation et la sécrétion d'enzymes extracellulaires par les micro-organismes. En effet la pression en dioxygène et dioxyde de carbone, la disponibilité en eau ou encore le pH sont des facteurs qui peuvent différer d'un follicule pilo-sébacé à l'autre et influencer la colonisation et la production d'enzymes par les micro-organismes. Il semblerait que le microenvironnement d'un microcomédon soit plus approprié à la croissance bactérienne par rapport à un follicule sain ce qui pourrait expliquer la colonisation plus importante de ces lésions. Le microenvironnement des microcomédons peut également être plus approprié pour la production d'enzymes extracellulaires par les micro-organismes et plus particulièrement *P. acnes* ce qui aggraverait la comédogenèse (Shaheen et Gonzalez, 2011).

- La colonisation des follicules pilo-sébacés est une fonction du temps. En comparant des papules à J1 et J3, on trouve 10 % de papules non colonisées à J1 ce qui suggère que les lésions précoces pourraient être exemptes de toute colonisation microbienne au début de l'inflammation. En revanche à J3, toutes les lésions sont colonisées et on constate également une augmentation de la densité microbienne (bien que la différence soit non significative). Les lésions inflammatoires pourraient donc fournir un environnement enrichi pour la colonisation et la prolifération des micro-organismes cutanés. *P. acnes* peut provoquer une intensification du processus inflammatoire dans les lésions d'acné mais sa présence n'est pas une condition pour l'initiation de l'inflammation. Il n'existe aucune preuve irréfutable prouvant que *P. acnes* initie la comédogenèse ou l'inflammation dans l'acné (Shaheen et Gonzalez, 2011). Une réponse inflammatoire se produisant en l'absence de *P. acnes* suggère que le processus inflammatoire est entraîné par des voies immunochimiques indépendantes de *P. acnes* (Tanghetti, 2013). La glande sébacée et le sébum ont un rôle important dans l'initiation de la réaction l'inflammation (voir le chapitre 1.4.4).

Le rôle des autres micro-organismes (*Staphylococcus* et *Malassezia*) dans la pathogenèse de l'acné n'est pas exclu (Shaheen et Gonzalez, 2011). Cependant la colonisation par *Staphylococcus aureus* ne montre pas de différence significative du taux de colonisation entre un groupe atteint d'acné (n=166) et un groupe sain (n=158) (Khorvash et al., 2012).

1.4.3 Expression de médiateurs inflammatoires

Les cytokines constituent une famille de médiateurs pro-inflammatoires et immunorégulateurs, sécrétées principalement par les cellules effectrices du système immunitaire. Trois études ou groupes d'études décrits ci-après ont ainsi évoqué que :

- L'IL-1α participe à la formation des comédons et à la réaction inflammation chez les patients acnéiques.

- Parmi les 211 gènes surexprimés dans les lésions d'acnés, 41 sont des gènes impliqués dans l'inflammation, on y retrouve des gènes codant pour des cytokines ou leurs récepteurs, des métalloprotéases, des enzymes…

- Les niveaux d'ARNm de 4 cytokines augmentent fortement, l'IL-1β, l'IL-10, TNF-α et surtout l'IL-8.

L'IL-1α induit une hyperkératinisation (Chapitre 1.2), mais elle peut également induire une réaction inflammatoire. En effet, l'injection intradermique d'IL-1α entraine une réaction inflammatoire avec un érythème persistant au moins 24 h et un infiltrat leucocytaire ainsi qu'une augmentation de neutrophiles, monocytes et lymphocytes T CD4+ (Camp et al., 1990). L'IL-1α est présente dans 76 % des comédons ouverts. De plus, dans 58 % des comédons, elle dépasse les 100 pg/mg qui est un niveau supérieur à celui nécessaire pour induire une réaction pro-inflammatoire (Ingham et al., 1992). La source de cette cytokine pourrait être l'infundibulum suite aux modifications de la composition du sébum (Chapitre 1.2). Une autre cytokine, le TNFα et le facteur de croissance EGF (epidermal growth factor), provoquent la désorganisation des kératinocytes présent dans le canal pilo-sébacé entraînant une rupture de celui-ci similaire à celle observée dans les lésions d'acnés sévères. Collectivement, ces données suggèrent fortement que les médiateurs inflammatoires sont présents et capables de promouvoir la comédogenèse au sein du follicule pilo-sébacé (Guy et al., 1996).

Dans les lésions de la peau de patients atteints d'acné, 211 gènes sont régulés à la hausse et une proportion importante est impliquée dans les voies qui régulent l'inflammation (Trivedi et al., 2006). Ce constat fait suite à des biopsies pratiquées sur le dos de lésions inflammatoires (papules) et de peau du dos saine chez 6 patients atteints d'acnés analysés via des puces à ADN. Parmi ces 211 gènes, la majorité codait pour des protéines impliquées dans l'inflammation et le remodelage de la matrice. Concernant l'inflammation, le gène codant pour l'IL-8 a une expression augmentée de 52 fois et celui de la chimiokine CXCL-2 de 18 fois (Tableau 6). Les gènes de l'IL1-5F et L'IL1-9F sont également régulés à la hausse, ce sont des cytokines faisant partie de la famille des interleukines-1 (comme l'IL-1α ou IL-1F1 et l'IL-1β ou IL-1F2). Enfin, plusieurs gènes de récepteurs de cytokines sont augmentés à avoir l'IL-7R, l'IL-13R et le CCR1 (chemokine réceptor 1). Pour ce qui est du remodelage de la matrice, les gènes de MMP-1 et de la MMP-3 sont exprimés respectivement 92 et 64 fois plus dans les lésions inflammatoires.

Tableau 6 : Gènes les plus surexprimés dans les lésions inflammatoires par rapport à la peau saine (valeurs statistiques) (Trivedi et al., 2006).

Symbole du gène	IL-8	CXCL-2	IL1-5F	IL1-9F	IL-7R	IL-13R	CCR1
Régulation à la hausse (en nombre de fois)	52	18	De 1 à 3	3	De 1 à 3	De 1 à 3	4

Symbole du gène	MMP-1	MMP-3	Granulysine	DEFB4	granzyme B	GPR65
Régulation à la hausse (en nombre de fois)	92	64	2	33	10	2.7

De plus, les gènes de plusieurs peptides antimicrobiens sont significativement augmentés dans les lésions d'acné par rapport à la peau d'aspect normale. Il s'agit de la granulysine et du gène DEFB4 qui code pour l'hBD-2 (Chapitre 1.3.4.1). La granulysine est un peptide antimicrobien qui fonctionne à la fois comme un agent cytotoxique contre les bactéries pathogènes et comme facteur chimiotactique pour les monocytes afin de produire des cytokines. Elle serait alors utile pour tuer *P. acnes* et jouerait un rôle dans l'inflammation.

Enfin, des gènes impliqués dans l'apoptose et le système immunitaire sont également régulés à la hausse. Il s'agit notamment du granzyme B qui est une enzyme présente dans les granules des cellules immunitaires cytotoxiques tels que les lymphocytes T cytolytique, et sert à la lyse cellulaire en association aux perforines, ainsi que du GPR65 qui est impliqué dans la différenciation et l'apoptose des lymphocytes T (Trivedi et al., 2006).

L'analyse des niveaux d'ARNm (par PCR quantitative), dans des pustules du dos, de 5 gènes impliqués dans l'inflammation montre également une surexpression de ces gènes dans les lésions d'acnés inflammatoire comme le montre le tableau 7 (Trivedi et al., 2006).

Tableau 7: Régulation à la hausse de 5 ARNm impliqués dans l'acné inflammation (Trivedi et al., 2006).

ARNm	Régulation à la hausse
MMP-1	x170
MMP-3	x165
IL-8	x181
DEFB4	x167
Granzyme B	x16

La quantification des niveaux d'ARNm de plusieurs gènes codant pour des cytokines dans des lésions d'acné inflammatoires de la face montre des variations par rapport à la peau saine d'un patient atteint d'acné. Certaines cytokines sont régulées à la hausse (Tableau 8), comme TNF-α, l'IL-1β, l'IL-8 et l'IL-10. En revanche, d'autres niveaux de transcription de gènes codant pour des cytokines ne sont pas plus élevés dans les lésions d'acnés inflammatoires, c'est le cas de l'IFN-γ, IL-1α, IL-2, IL-4, IL-5, IL-12 et de l'IL-15 (Kang et al., 2005).

Tableau 8 : Régulation à la hausse de l'ARNm de cytokines dans les lésions d'acné inflammatoires (Kang et al., 2005).

ARNm	Régulation à la hausse
TNF-α	x2.6
IL-1β	x16
IL-8	x3015
IL-10	x46

Le niveau élevé de l'IL-8 (Tableaux 7 et 8) permet le recrutement de cellules inflammatoires notamment des neutrophiles. L'IL8 peut provenir de l'activation du NF-κB qui est activé dans les lésions d'acné (Kang et al., 2005). De plus NF-κB induit la synthèse de TNF-α et IL-1β qui amplifient l'activation de NF-κB et ainsi la synthèse de l'IL-8 pouvant expliquer la régulation à la hausse de ces 3 cytokines (Figure 23).

1.4.4 Rôle du sébum et des sébocytes lors de l'inflammation

P. acnes n'est pas indispensable pour la formation de lésions d'acné (Chapitre 1.4.2), et l'inflammation intervient même avant l'apparition de lésions (Chapitre 1.4.1). La cause de cette réaction inflammatoire précoce peut donc être associée à la glande sébacée et au sébum (Tableau 9). Les sébocytes et les kératinocytes sécrètent deux exopeptidases qui semblent contribuer à la réaction inflammatoire (Thielitz et al., 2007).

L'augmentation de la sécrétion de sébum n'est pas la cause du développement des lésions d'acné (Chapitre 1.1.2). En revanche les changements dans la composition des lipides du sébum peuvent déclencher une cascade inflammatoire précoce (Tableau 9) dans le développement des lésions d'acné (Tanghetti, 2013) :

- L'un de ces lipides, le peroxyde de squalène (Chapitre 1.1.2.1), entraine la formation de l'IL-6 via le NF-κB. Il stimule également la LOX-5 entrainant la production de LTB4. LTB4 est chimiotactique pour les neutrophiles et les monocytes/macrophages et permet leur recrutement sur les sites inflammatoires. LTB4 induit la production de l'IL-8 par les neutrophiles et de l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et de TNFα par les monocytes et les macrophages. Le LTB4 a également une action sur les lymphocytes, il augmente la prolifération des lymphocytes CD8+ et diminue celle des lymphocytes CD4+. De plus il entraine la synthèse de l'IL-2, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et de l'IFN-γ par les lymphocytes T. Enfin, le LTB4 se lie aux recepteurs PPARα, se qui entraine sa dégradation et un contrôle de la réaction inflammatoire qu'il a engendré (Crooks et Stockley, 1998).
- La diminution de l'acide linoléique (LA) provoque une augmentation de la phagocytose et de la production de ROS (Chapitre 1.1.2.2).

- L'augmentation d'acide palmitique entraine une sécrétion de l'IL-1β, de l'IL-6 et du TNF-α par les kératinocytes, attestant également d'événements inflammatoires précoces (Chapitre 1.1.2.2). Cette sécrétion fait suite à l'activation du NF-κB et à sa translocation vers le noyau après activation d'IKK comme on le voit sur la figure 23. PPARα exerce quant à lui un rôle de modulateur dans le contrôle de la réponse inflammatoire par antagonisme des voies de signalisation de NF-κB comme c'était le cas avec le peroxyde de squalène (Chapitre 1.1.2.1, Figure 6). De plus, l'excès de PA induit la prolifération des kératinocytes comme décrit dans les chapitres 1.1.2.2 et 1.2 (Zhou et al., 2013).

- La modification de la composition du sébum irrite et précipite la libération d'IL-1α à partir de kératinocytes infundibulaires (Chapitre 1.2)

- La régulation positive de l'hBD-2 par certains acides gras (Chapitre 1.3.2) détermine le chimiotactisme de cellules immunitaires contribuant à la réaction inflammatoire (chapitre 1.3.4.1).

Les sébocytes contribuent également à la réaction inflammatoire (Tableau 9) suite à la stimulation de leurs récepteurs (Chapitre 1.1.3):

- Les neuropeptides tels que le CRH et la substance P entrainent l'augmentation de l'expression de cytokines (IL-1, IL-6, IL-8 et TNFα).

- La stimulation des récepteurs PPARγ provoque la synthèse de la COX-2 et PGE 2 (médiateurs pro-inflammatoires).

- Le 5α-DHT entraine la synthèse de l'IL-1α, l'IL-6 et le TNF-α.

- L'α-MSH agit plutôt comme un modulateur de la réponse inflammatoire en réduisant la réaction inflammatoire.

Les sébocytes et les kératinocytes expriment également des exopeptidases, la dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) et amino-peptidase N (APN), qui affectent de nombreux processus biologiques, notamment la croissance cellulaire, la production de cytokines, ou encore l'activation des lymphocytes T. Ces deux exopeptidases sont régulées à la hausse dans les kératinocytes lors de troubles hyperprolifératifs de la peau tels que le psoriasis. L'inhibition pharmacologique de ces deux peptidases diminue considérablement la prolifération, la différentiation et la production de cytokines par les sébocytes et les kératinocytes. Cette inhibition augmente également faiblement l'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-1RA (antagoniste aux récepteurs de l'IL-1) (Thielitz et al., 2007). Ces données suggèrent un rôle du DP-IV et APN au niveau des glandes sébacées et un rôle pro-inflammatoire dans la pathogenèse.

Tableau 9 : Cytokines intervenant dans l'initiation de l'inflammation dans les lésions d'acné et provenant de la stimulation des sébocytes ou du sébum.

Cytokines	Inducteurs	Conséquences
IL-1α	Changement de la composition du sébum devenue irritant pour les kératinocytes SP DHT	Induction : - CD4+ - Macrophage - E-sélectine - VCAM-1
IL-1β	SP LA	Phase initiale de l'inflammation : Recrutement et activation des monocytes, macrophages et LT Induction : - E-sélectine - VCAM-1
IL-6	CRH LA Peroxyde de squalène SP DHT	Phase initiale de l'inflammation
IL-8	CRH	Chimiotactisme des neutrophiles, basophiles et LT
TNF-α	SP LA DHT	Induction : - E-sélectine - VCAM-1 - ICAM-1 - Phase initiale de l'inflammation
IFNγ	?	Induction : - ICAM-1 - HLA-DR - Activation des macrophages

1.4.5 Manifestations cliniques

Les lésions inflammatoires proviennent généralement de la transformation d'un comédon, bien que ce ne soit pas toujours le cas (Chapitre 1.4.1, figure 28). En effet, les points noirs et les points blancs peuvent soit libérer leur contenu à la surface de la peau et guérir, soit la paroi du follicule se rompt et donne une lésion inflammatoire (Figure 29). Cette rupture peut être causée de manière aléatoire ou suite à une manipulation (Ballanger-Desolneux et Dreno, 2011). Cette rupture entraine une réaction inflammatoire, avec un afflux de leucocytes (Tableau 5).

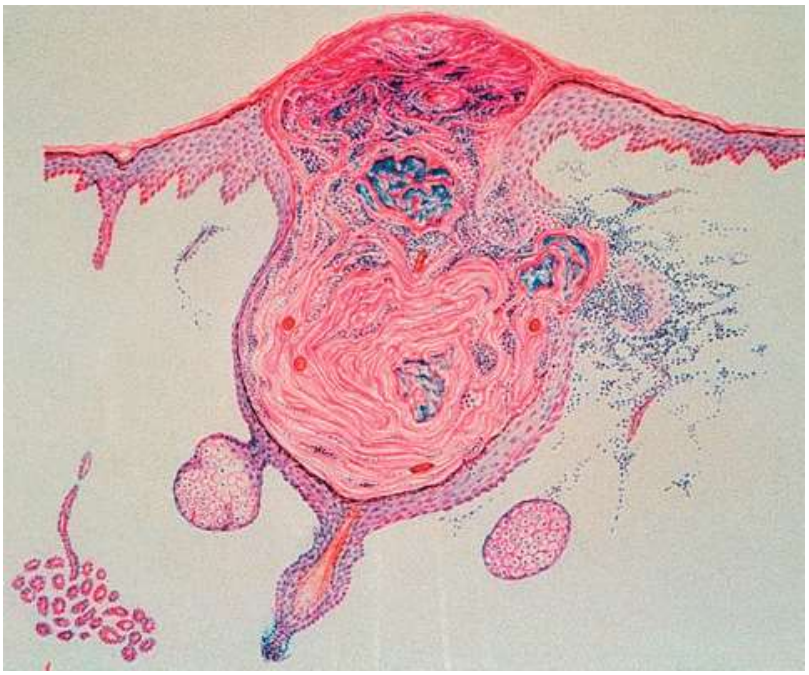

Figure 29: Rupture de la paroi folliculaire donnant une lésion inflammatoire (Degitz et al., 2007).

Les papules (Figure 30) sont des lésions inflammatoires, d'un diamètre inférieur à 5 mm, généralement issues d'un microkyste mais elles peuvent apparaitre sans la présence d'une lésion annonciatrice. Elles se présentent comme des élévations rouges, fermes, quelquefois douloureuses, pouvant évoluer vers la résorption ou la formation de pustules.
Les pustules sont habituellement des papules au sommet desquelles apparaît un contenu purulent jaune (Figure 31). L'association de ces lésions donne lieu à une acné dite papulo-pustuleuse (Figure 32).

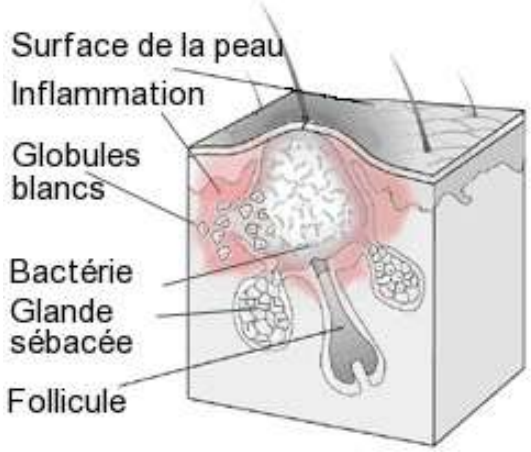

Figure 30: Schéma d'une papule (http://www.acne.org/whatisacne.html)

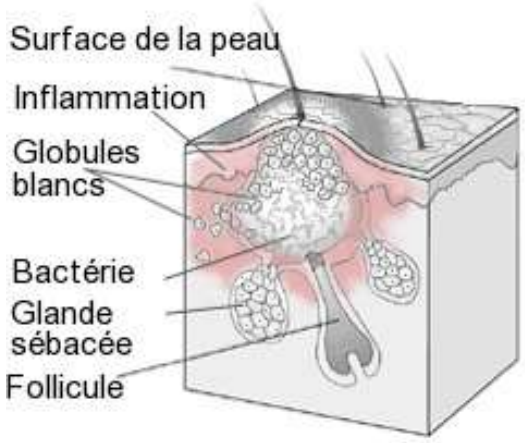

Figure 31: Schéma d'une pustule (http://www.acne.org/whatisacne.html)

Les nodules (Figure 33) sont des lésions inflammatoires profondes (dermiques) ayant souvent une évolution vers l'abcédation, la rupture et la formation de cicatrices. Un nodule d'acné a par convention un diamètre supérieur à 5 mm (CEDEF, 2012).

Figure 32: Acné papulo-pustuleuse du visage (CEDEF, 2012).

Figure 33: Acné nodulaire de la face (CEDEF, 2012).

1.5 Stades

Les différents stades de l'acné sont gradés via des facteurs séméiologiques tels que l'aspect, le nombre des lésions, leur densité et la surface atteinte. La publication de recommandations par l'AFSSAPS (AFSSAPS, 2007) pour la prise en charge de l'acné a défini les modalités d'utilisation des traitements, mais ne fait pas reposer les choix thérapeutique sur une classification de la sévérité claire, simple et reproductible. En effet, l'AFSSAPS classe la sévérité de l'acné en trois niveaux : mineure, moyenne et sévère sans qu'il existe de consensus sur la définition des limites entre ces trois niveaux. Le GEA (Global Evaluation Acne) groupe a créé une échelle (Tableau 10) de l'acné (Dréno et al., 2011) qui permet d'appliquer les recommandations de l'AFSSAPS sous forme d'un algorithme de traitement (qui sera traité dans le chapitre 4 « stratégie thérapeutique »). Cet algorithme a été créé pour servir aux dermatologues dans leur pratique quotidienne (Auffret et al., 2011).

L'échelle GEA est basée sur une évaluation globale de l'acné juvénile du visage. Elle divise l'acné en six grades qui vont du grade 0 (pas de lésions) au grade 5 (acné très sévère). Les éléments cliniques les plus discriminants de chaque grade sont soulignés dans le Tableau 10 (Auffret et al., 2011). Cette échelle est proche de celle qui est aujourd'hui conseillée par la FDA (Food and Drug Administration) pour la réalisation d'essais thérapeutiques (AFSSAPS, 2007).

Tableau 10 : Gradation de la sévérité de l'acné (Auffret et al., 2011).

Grades	Sévérité de l'acné
0	Pas de lésion : Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1 **(Figure 34 Annexe 1)**	Pratiquement pas de lésion : Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2 **(Figure 35 Annexe 2)**	Légère : Facilement identifiable : moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulopustules
3 **(Figure 36 Annexe 3)**	Moyenne : Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulopustules et nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent
4 **(Figure 37 Annexe 4)**	Sévère : Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulopustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
5 **(Figure 38 Annexe 5)**	Très sévère : Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

Figure 34: Patiente atteinte d'une acné de grade 1 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 1) (Auffret et al., 2011).

Figure 35 : Patient atteint d'une acné de grade 2 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 2) (Auffret et al., 2011).

Figure 36 : Patiente atteinte d'une acné de grade 3 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 3) (Auffret et al., 2011).

Figure 37 : Patiente atteinte d'une acné de grade 4 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 4) (Auffret et al., 2011).

Figure 38 : Patiente atteinte d'une acné de grade 5 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 5) (Auffret et al., 2011).

1.6 Conclusion

Bien que la pathogenèse de l'acné ne soit toujours pas clairement établie, la perception de la maladie a évolué ces dernières années, et la recherche a permis d'apporter de nouvelles pièces au puzzle de la pathogenèse. La glande sébacée semble jouer un rôle central, elle est connue pour sa production accrue de sébum, mais ce sont les changements de la composition et de la qualité du sébum qui semblent entrainer l'initiation de la réaction inflammatoire. En effet, la libération de cytokines pro-inflammatoires assure le recrutement des cellules appartenant au système immunitaire. Parmi ces cytokines, l'IL-1α joue un rôle important dans le processus d'hyperkératinisation, et sa libération est influencée par les modifications subies par le sébum. En revanche, le rôle de *P. acnes* semble être plus modeste lors des premiers stades de la pathologie. Cependant, *P. acnes* peut amplifier le processus inflammatoire, la formation des comédons et la sécrétion de sébum, ainsi qu'influencer la biologie des sébocytes, mais il n'est pas une condition indispensable pour la formation de lésions d'acné comme en atteste son absence de certains follicules pilo-sébacés et de certaines lésions inflammatoires.

2 Facteurs de risques et facteurs influençant les lésions d'acné

Il a été postulé que le patrimoine génétique mais aussi les différents modes de vie peuvent influencer l'apparition ou l'aggravation de l'acné (Di Landro et al., 2012). Le rôle des principaux facteurs décrits dans la littérature et présentés dans ce chapitre sont (i) l'alimentation, (ii) le stress, (iii) le tabac, (iv) la génétique, (v) le soleil et (vi) l'hygiène et les cosmétiques.

2.1 L'alimentation

Plusieurs observations épidémiologiques ont montré que les populations vivant dans des villages ruraux avaient une faible prévalence d'acné. Ainsi, les Inuits canadiens, les habitants d'Okinawa avant la seconde guerre mondiale et les populations zouloues n'avaient pas d'acné. Mais la prévalence de l'acné a augmenté chez les Inuits canadiens après acculturation avec les pays voisins et l'adoption d'aliments transformés, de la viande et des produits laitiers en grande quantité. Chez les habitants d'Okinawa, la prévalence de l'acné a augmenté avec la hausse de la consommation de produits d'origine animale. Enfin, chez les populations zouloues, l'augmentation des cas d'acné a été attribuée à la migration des populations des villages ruraux vers les villes, avec une adoption du régime alimentaire citadin (Burris et al., 2013).
La nutrition sous contrôle médical comme traitement potentiel de l'acné n'est pas nouvelle, bien que la littérature examinant l'alimentation et l'acné au cours des 100 dernières années soit mitigée. À la fin des années 1800 et au début des années 1900, le régime alimentaire a été couramment utilisé comme traitement d'appoint pour l'acné. Pendant les années 1960, cependant, la relation entre l'alimentation et l'acné est apparue sans réalité. Enfin, au cours des dernières années, les dermatologues et les diététiciens ont revisité l'idée et se sont de nouveau intéressés au rôle de la nutrition dans l'acné et son traitement (Burris et al., 2013).

2.1.1 Les premières études de la fin du XIXème au milieu du XXème siècle

Le rôle de la nutrithérapie médicale (MNT : medical nutrition therapy) pour aider à gérer l'acné n'est pas nouvelle. Les premières recherches ont signalé une association entre l'alimentation et l'acné, en particulier le chocolat, le sucre et la graisse (Barkley, 1885; Stelwageon, 1909). De même, Campbell (1931) a suggéré un lien entre l'intolérance au glucose et l'acné. Par conséquent, dans le cadre du traitement de l'acné, les recommandations médicales étaient de limiter la consommation de glucides et d'aliments riches en sucre, comme le chocolat, ainsi que des graisses et des boissons gazeuses (Bowe et al., 2010). Plus tard, la gravité de l'acné a été associée à la consommation fréquente de lait, et la recommandation a été d'éviter la consommation de produits laitiers (Robinson, 1949).

2.1.2 Changement des recommandations durant les années 70

Au cours de la seconde moitié du 20ème siècle, deux études importantes ont réfuté l'association entre l'alimentation et l'acné (Fulton et al., 1969; Anderson et al., 1971). Ces deux études sont souvent citées dans la littérature pour contester le lien entre acné et alimentation, mais leur méthodologie comporterait plusieurs erreurs selon Burris et al. (2013). Ainsi, Fulton et al. (1969) ont évalué l'aggravation ou l'amélioration de l'acné chez un groupe de sujets atteints d'acné (n=65) et consommant ou non chaque jour 1 barre de chocolat (durée de l'étude : 11 semaines). En fonction de l'augmentation ou de la diminution du nombre total de lésions (variations de 30 %), ils ont conclu que la consommation de chocolat n'avait pas d'influences sur l'acné. Mais le résultat de cette étude ne tient pas compte de plusieurs éléments :

- La durée de l'étude est sans doute trop courte, il faut au moins 12 semaines pour la formation et l'évolution d'un comédon (Bowe et al., 2010).
- La barre placebo qui ne contenait pas de chocolat (groupe témoin) est un contrôle inapproprié car elle contient autant de sucres et de matières grasses que la barre de chocolat (Burris et al., 2013).
- La gravité des lésions n'est pas évoquée. Si les lésions d'acné d'un patient passent d'une prédominance de comédons à des lésions inflammatoires au cour de l'étude, mais que le nombre de lésions ne change pas, le patient est compté comme n'ayant pas subi d'aggravation de son acné, alors que des changements cliniques significatifs sont présents (Bowe et al., 2010).
- Enfin, le fait de baser les résultats sur une augmentation ou une diminution stricte des lésions de 30 % ne tient pas compte des patients ayant une diminution ou une augmentation de 29 % de leurs lésions (Burris et al., 2013).

L'étude d'Anderson et al. (1971) examine les habitudes alimentaires d'un groupe de 27 sujets atteints d'acné. Les participants ont été divisés en petits groupes de taille inconnue et sont chargés de consommer quotidiennement une grande quantité soit de chocolat, de lait, d'arachides grillées ou de boisons gazeuses. Après seulement 1 semaine, les participants n'ont pas présenté de nouvelles éruptions d'acné, ce qui a conduit à la conclusion que l'alimentation n'a pas d'influence sur le développement de l'acné. Encore une fois, la méthodologie comporte plusieurs limites : durée de l'étude trop courte, petite taille de l'échantillon, nombre de participants par groupe non rapporté, absence d'un groupe témoin (Burris et al., 2013).

Ces deux études ont conduit à un consensus général qui n'établissait pas de liens entre l'alimentation et l'acné. En plus des limites dans la conception de ces études, certaines notions n'existaient pas encore, comme l'index glycémique (IG) et la charge glycémique (CG) ou le temps nécessaire pour le développement et l'évolution de l'acné. Mais malgré ces défauts, la relation entre alimentation et acné ne semble pas avoir été étudiée pendant près de 30 ans.

2.1.3 Les années 2000

Le nouvel intérêt du rôle de l'alimentation dans l'acné vient de nos progrès dans la compréhension de la pathogenèse, de nouvelles preuves épidémiologiques soutenant un lien entre l'alimentation et l'acné ainsi qu'une analyse critique approfondie des premières études (Burris et al., 2013). Les études concernant l'alimentation et l'acné se sont multipliées durant les années 2000. Elles concernant essentiellement le rôle (i) des produits laitiers, (ii) de l'apport glucidique, (iii) de l'apport en lipides, (iv) et plus généralement du rôle du régime occidental et son impact sur la kinase mTORC1 et le facteur de transcription nucléaire FoxO1.

2.1.3.1 Les produits laitiers

Plusieurs études ont établi un lien entre la consommation de produits laitiers et l'acné.

Abedamowo et al. (2005, 2006, 2008) ainsi que Di Landro et al. (2012) ont publié 4 études qui montrent toutes une relation entre les produits laitiers et l'acné. Les études d'Abedamowo et al. (2005) et Di Landro et al. (2012) montrent que la consommation globale de lait est corrélée à l'acné, en particulier la consommation de lait écrémé. Il est donc peu probable que le risque soit lié à la teneur en matière grasse du lait. Cette idée est renforcée par le fait que dans l'étude de Di Landro et al. (2012), la consommation d'une autre source de graisses animales comme le bœuf n'a pas montré d'impact sur l'acné (Di Landro et al., 2012). Cependant ces études ne permettent pas de conclure solidement sur un lien entre la consommation de lait et l'acné car elles présentent plusieurs limites. En effet, l'étude d'Abedamowo et al. (2005) est rétrospective et fait appel à des souvenirs lointains de 10 années et donc imprécis ; de plus certains facteurs ne sont pas pris en compte tels que la nationalité, l'hérédité ou encore l'origine socio-économique. Les études d'Abedamowo et al. (2006 et 2008) sont basées sur une auto-évaluation et non par des médecins. Les limites de l'étude de Di Landro et al. (2012) sont l'inclusion de patients avec une légère acné dans le groupe témoin, le caractère rétrospectif de l'étude ou encore l'auto-évaluation des prises alimentaires.

Une étude de Kim et al. (2010) portant sur la consommation de lait fermenté enrichi en lactoferrine montre une réduction clinique des lésions d'acné. La lactoferrine fait partie des protéines du lactosérum (petit-lait). Elle est connue pour avoir des activités anti-inflammatoires et antibactériennes *in vitro*. L'étude, randomisée et en double aveugle, incluait 56 sujets souffrant d'acné sur une période de 12 semaines. Un groupe reçoit un lait fermenté enrichie en lactoferrine, le second un lait fermenté non enrichi. Les participants ayant consommé le lait enrichi ont montré une amélioration de l'acné (Figure 39), une réduction de la production de sébum et une modification de sa composition avec une diminution des triglycérides, ainsi qu'une diminution du nombre total de leurs lésions.

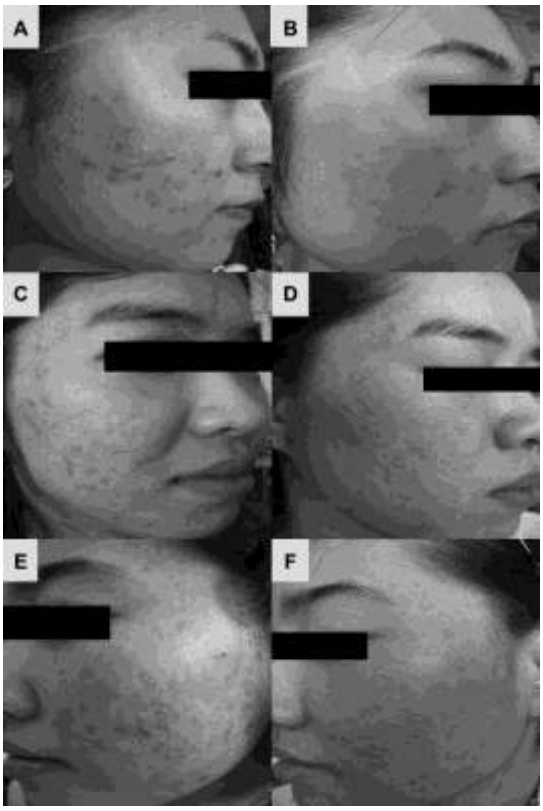

Figure 39 : Photographies de 3 sujets appartenant au groupe ayant consommé du lait enrichi en lactoferrine et présentant une diminution clinique de leur acné. A : sujet 1 (t=0), B : sujet 1 (t=12 semaines), C : sujet 2 (t=0), D : sujet 2 (t=12 semaines), E : sujet 3 (t=0), F : sujet 3 (t=12semaines) (Kim et al., 2010).

Pour expliquer ce lien entre la consommation de produits laitiers et l'acné, plusieurs hypothèses ont été posées.

Premièrement, Adebamowo et al. (2006) ont suggéré que la teneur hormonale du lait ainsi que l'augmentation de l'IGF-1 pouvaient être responsables de l'aggravation de l'acné :

- Le lait contient des œstrogènes, de la progestérone, des précurseurs androgéniques tels que l'androstènedione et la déhydroépiandrostérone ainsi que des stéroïdes comme la dihydrotestostérone réduits par la 5α réductase. Certaines de ces molécules sont directement impliquées dans la pathogenèse de l'acné en stimulant la prolifération des sébocytes, la lipogenèse (en présence d'un agoniste des récepteurs PPAR) et l'induction de cytokines pro-inflammatoires (Chapitre 1.1.3).

- Le lait contient également des molécules qui peuvent agir sur l'unité pilo-sébacée comme l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1). D'ailleurs la consommation de lait, notamment le lait écrémé, est associée à une augmentation plasmatique d'IGF-1. Cette augmentation peut faire suite soit à une réaction endogène secondaire à l'ingestion de lait, soit par absorption direct de l'IGF-1 présente dans le lait (elle possède la même séquence d'acide aminés de l'IGF-1 humaine) et qui n'est pas digérée car protégée par plusieurs protéines de lait. L'IGF-1 provoque une augmentation de la synthèse d'androgènes, stimule la 5α-réductase, et stimule la lipogenèse via la synthèse de SREBP-1 (Chapitre 1.1.3.2). L'IGF-1 stimule également la prolifération des kératinocytes (Chapitre 1.2) conduisant à la formation de comédons.

Deuxièmement, la corrélation entre le lait et l'acné pourrait être liée à la concentration en iode dans le lait. Il est établi que l'iode peut aggraver les lésions d'acné. L'iode provient de la supplémentation des aliments destinés aux animaux ainsi que de l'utilisation de l'iodophore (solution antiseptique à base d'iode) pour la désinfection des pis de vaches et du matériel de traite. La concentration en iode varie en fonction du pays, de l'emplacement géographique et de la saison. La teneur en iode n'ayant pas été mesurée lors des précédentes études, il est nécessaire d'attendre de futures études pour pouvoir conclure (Arbesman, 2005).

Troisièmement, d'autres d'explications sont également données pour justifier que la consommation de lait écrémé est mieux corrélée avec l'acné que la consommation de lait entier. Adebamowo et al. (2005) supposent que la biodisponibilité du ou des facteurs responsables de l'aggravation de l'acné augmente lorsque le produit est moins chargé en matière grasse. De plus, le lait entier contient plus d'œstrogènes, qui sont des facteurs protecteurs contre l'acné (chapitre 1.1.3.1), que le lait écrémé. Le fait d'écrémer le lait peut modifier sa composition en hormone et le rendre de ce fait plus comédogène.

Les rares études sur ce facteur suggèrent que la gravité de l'acné est liée à la consommation de lait. L'hypothèse d'Adebamowo et al. (2006) concernant l'impact de l'IGF-1 sur l'acné a été récemment confirmée par la découverte de mTORC1 et FoxO1 décrit dans le chapitre 2.1.3.4.

2.1.3.2 L'apport glucidique

L'ingestion de glucides est apparue comme une hypothèse plausible contribuant en partie à l'acné. En 2002, une étude transversale a été réalisée sur 1300 sujets appartenant à deux populations, une provenant des îles Kitava en Papouasie-Nouvelle-Guinée et la seconde, des Achés, qui sont des chasseurs-cueilleurs du Paraguay ne présentant aucun cas d'acné. Cette absence de cas d'acné est apparue comme une conséquence directe de leur régime alimentaire faible en aliments ayant un indice glycémique élevé (voir le paragraphe qui suit) et l'absence d'aliments raffinés (Cordain et al., 2002). Mais d'autres facteurs peuvent également intervenir, comme le patrimoine génétique de ces populations ou leur environnement. La conclusion de Cordain et al. (2002) aurait pu être renforcée en introduisant une alimentation riche en aliments à index glycémique élevé et en observant l'impact que cela aurait eu sur l'acné, mais cela aurait été déontologiquement parlant très controversé.

L'indice glycémique (IG), développé en 1981, est une comparaison relative du potentiel de divers aliments à faire augmenter la glycémie, basé sur des quantités égales de glucides dans les aliments (Bowe et al., 2010). Cependant, l'IG indique la vitesse d'absorption du sucre après ingestion d'un aliment mais ne tient pas compte de la quantité de glucides que contient cet aliment. Aussi, le concept de charge glycémique (CG) a été développé en 1997, il permet d'évaluer la capacité à élever la glycémie d'une portion courante d'un aliment (Bowe et al., 2010).

$$CG = [\ IG \times \text{Quantité de glucide d'une portion d'aliments (g)}\ ] / 100$$

La CG prend en compte à la fois la qualité et la quantité de glucides ingérés. La CG est basse quand elle est inférieure ou égale à 10, modérée quand elle se situe entre 11 et 19, et élevée si elle est supérieur ou égale à 20. A titre d'exemple, une portion de corn flakes (30 g) dont l'IG est de 82, contient 25 g de glucides. La charge glycémique est de (82x25) / 100 = 20,5.

La consommation d'aliments à charge glycémique élevée entraine une hyperinsulinémie et une cascade de réponses endocriniennes qui peuvent influencer le développement de l'acné par l'IGF-1 (Chapitre 1.1.3.2) et l' « IGF binding protein 3 » (IGFBP-3). Une insulinémie élevée entraine une augmentation des taux circulant d'IGF-1, qui est un puissant mitogène pour tous les tissus de l'organisme. L'IGFBP-3 inhibe la prolifération cellulaire en se fixant sur les récepteurs de l'IGF-1. Mais les taux d'IGFBP-3 sont réduits par des niveaux élevés d'insuline ou par l'ingestion de glucides à IG élevé, ce qui contribue à la prolifération cellulaire dans les follicules pilo-sébacés (Cordain et al., 2003).

↑Insuline ➔ ↑IGF-1 ↓IGFBP-3 ➔ ↑ prolifération des kératinocytes

Plusieurs études ont été réalisées pour établir une relation entre la charge glycémique et l'acné. En comparant deux groupes, le premier consommant des aliments à CG faible et le seconde des aliments à forte CG, on note chez les sujets qui ont une alimentation à faible CG :

- Une diminution du nombre total de lésions inflammatoires (Figure 40) (Smith et al., 2007a ,b ; Know et al., 2012).

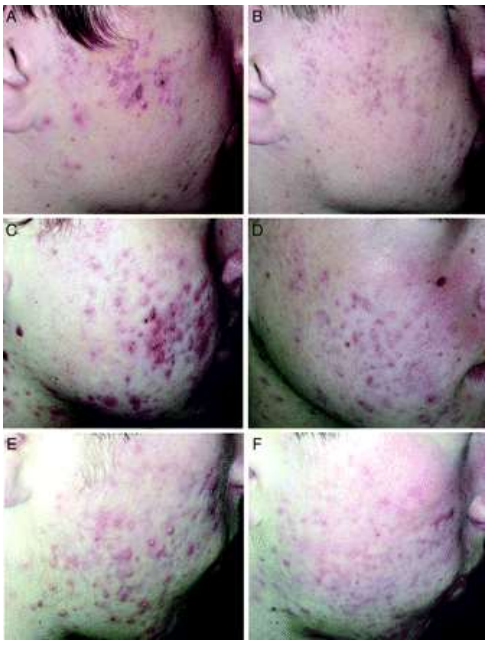

Figure 40 : Photographies de 3 sujets appartenant au groupe ayant consommé des aliments à CG faible et présentant une diminution clinique de leur acné. A : sujet 1 (t=0), B : sujet 2 (t=12 semaines), C : sujet 2 (t=0), D : sujet 2 (t=12 semaines), E : sujet 3 (t=0), F : sujet 3 (t=12semaines) (Smith et al., 2007).

- Une diminution du nombre total de lésions non inflammatoires (Know et al., 2012).
- Une amélioration globale de l'acné du visage (Reynolds et al., 2010).
- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline (Smith et al., 2007a, 2007b, 2008b).

- Une perte de poids et une diminution de l'IMC (Smith et al., 2007a, 2007b).
- Une diminution des concentrations en androgènes (Smith et al., 2007b, 2008b).
- Une augmentation de l'IGFBP-3 (Smith et al., 2008b).
- Une augmentation du ratio acide gras saturé / acide gras insaturé (avec une augmentation des acides gras saturés et une diminution des acides gras insaturés) (Chapitre 1.1.2.3). Chez le patient acnéique ce ratio est diminué, car l'augmentation de la sécrétion de sébum est associée à une augmentation de la proportion d'acides gras mono-insaturés (ex : l'acide sapiénique). Cela suggère le rôle possible d'une désaturase intervenant dans la lipogenèse et aggravant l'acné. A cet égard, Smith et al. (2008a) ont également montré une augmentation de la part d'acides gras insaturés chez les patients atteints d'acné (chapitre 1.1.2.3).
- Une diminution de la taille des glandes sébacées (Know et al., 2012).
- Une diminution de l'expression de SREBP-1, connue pour entrainer la lipogenèse (Know et al., 2012).

Enfin, Kaymak et al. (2007) n'ont pas trouvé de relation entre la CG des aliments et l'acné. Lors d'une étude transversale, en mesurant la glycémie à jeun, l'insuline, l'IGF-1, l'IGFBP-3 chez des étudiants avec acné (n=49) et sans acné (n=42), aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes concernant la glycémie, le taux d'insuline, l'IG et la CG des aliments consommés. Les auteurs ont conclu que ces variables ne sont pas impliqués dans la pathogenèse de l'acné. En revanche, l'IG global était plus élevé chez les patients acnéiques qui ont développé la pathologie depuis plus de 2 ans que chez les patients avec une pathologie inférieure à 2 ans (Kaymak et al., 2007). Les limites de cette étude sont son caractère rétrospectif, le fait que la charge glycémique n'a pas été calculée pour la consommation de viande, de volaille, de poisson, de légumes et de produits laitiers dont le fromage. En petites quantités, ces aliments n'affectent que peu la GC, mais de plus grandes quantités peuvent influencer de manière importante la réponse glycémique postprandiale, en particulier les produits laitiers. Cependant l'étude a montré que les taux d'IGF-1 étaient plus élevés et les taux d'IGFBP-3 étaient plus faibles chez les sujets atteints d'acné confirmant les résultats de Smith et al. (2008b).

Toutefois, bien que l'étude de Kaymak et al. (2007) n'aille pas dans ce sens, on peut penser que la consommation d'aliments à charge glycémique élevée contribue à l'acné. Cependant, d'autres études plus significatives restent indispensables, du fait des limites présentées par les précédentes, notamment au niveau de la taille et de la nature des échantillons. En effets, les études ont présenté des échantillons relativement faibles allant de 12 à 58 sujets et concernaient exclusivement des hommes. De plus, le régime à faible charge glycémique a permis aux sujets de perdre du poids, de consommer plus d'aliments riches en fibres et moins d'aliments gras. Les changements obtenus ne peuvent donc pas être uniquement attribués à la GC faible mais à l'ensemble des variations alimentaires. Les découvertes plus récentes sur mTORC1 et FoxO1 permettent d'établir et de comprendre le lien entre aliment à charge glycémique élevé et acné (Chapitre 2.3.3.4).

2.1.3.3 L'apport en lipides

Cordain et al. (2002) ont suggéré que l'alimentation des Achés et des habitants de Kitava (décrits dans le Chapitre 2.1.3.2), faible en GC, diminue l'hyperinsulinémie et diminue la prévalence de l'acné. Mais cette observation peut être influencée à l'ensemble du régime de ces populations et notamment la consommation de lipides. En effet, lors de cette étude, ils consommaient peu d'aliments transformés, de produits laitiers et de graisse mais beaucoup de fruits et légumes ainsi que du poisson. Ces populations, vivant de la chasse et la cueillette, ont traditionnellement un ratio d'acides gras ω3/ω6 proche de 1, alors que celui des nations occidentalisées est d'environ 1/20. Ainsi, la consommation d'aliments riches en acides gras ω3, ou la faible consommation de lipides totaux pourrait influencer l'apparition de l'acné. Quelques études ont cherché à déterminer la relation entre la consommation de lipides et l'acné.

Rubin et al. (2008) ont montré une diminution du développement de l'acné chez des patients supplémentés en acides gras ω3 EPA (acide eicosapentaénoïque) et antioxydants (Figure 41). En revanche, l'étude de Khayef et al. (2012) n'a pas montré de changement significatif chez l'ensemble des patients ayant consommé de l'EPA, mais les huiles de poisson ont semblé entrainer une amélioration de l'acné chez les patients atteints d'acné modérée à sévère. Les principales limites de l'étude sont la taille de l'échantillon (13 sujets) et l'absence d'un groupe témoin.

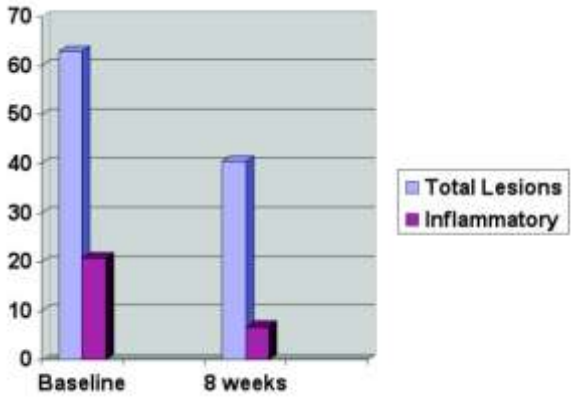

Figure 41: Variation du nombre total de lésions d'acné et de lésions inflammatoires chez 5 sujets après 8 semaines d'une supplémentation en EPA et antioxydants (Rubin et al., 2008).

Di Landro et al. (2012) ont montré une association entre la consommation de lait et la prévalence de l'acné (chapitre 2.1.3.1) mais ils ont également regardé l'impact de la consommation fréquente de poisson sur l'acné. Après ajustement des facteurs confondant, les chercheurs ont déterminé que la consommation de poisson était associée négativement à l'acné, indiquant que la consommation fréquente d'acide gras ω3 a un effet protecteur sur l'acné. En plus des limites précédemment évoquées, les chercheurs n'ont pas indiqué le type de poisson consommé, ce qui ne permet pas de déterminer si la diminution de la prévalence de l'acné est due à la quantité total d'ω3 ou à la consommation fréquente de poisson. L'étude

ne fournit pas non plus d'informations sur la quantité de poisson nécessaire à la diminution de l'acné.

Wu et al. (2007) n'ont pas trouvé d'association entre un régime riche en graisses ou une consommation fréquente de fruits de mer et l'acné, ce qui suggère que la graisse totale et les acides gras ω3 n'influent pas sur l'acné. A l'inverse, Wei et al. (2010) révèlent une association entre l'acné et la consommation d'aliments riches en lipides, ainsi que la consommation fréquente d'aliments frits.

En conclusion, peu d'études ont été réalisées sur le lien entre la consommation d'aliments gras et l'acné et les résultats obtenus ne sont pas similaires. Il est donc difficile de conclure sur une relation acné/lipides totaux. En dépits de résultats contradictoires, les acides gras oméga 3 semblent bénéfique pour réduire l'acné, mais d'autres études sont indispensables pour pouvoir établir un réel lien.

2.1.3.4 Le rôle du régime occidental sur mTORC1 et FoxO1

Bien que de nombreuses études montrent un lien entre la prise de produits laitiers (Chapitre 2.1.3.1) ainsi que d'aliments à charge glycémique élevée et l'acné (Chapitre 2.1.3.2), le rôle de l'alimentation dans l'acné est sujet à controverse. Ces dernières années, la compréhension des voies de signalisation des nutriments composant le régime alimentaire occidental impliqué dans la pathogenèse de l'acné s'est améliorée avec la découverte de la kinase mTORC1 et facteur de transcription nucléaire FoxO1.
Le régime occidental est caractérisé par une consommation d'aliments à charge glycémique importante composée de riz blanc, pain blanc, céréales raffinés ; une grosse consommation de matière grasse ainsi qu'une ingestion élevée de viandes et de laitages. Ce chapitre analyse les moyens et les mécanismes d'activation de mTORC1 (a) et de FoxO1 (c), ainsi que les conséquences de l'activation de mTORC1 (b) et FoxO1 (d) et leur impact sur l'acné. Le paragraphe (e) concerne la régulation de mTORC1 et de l'énergie cellulaire par FoxO1. Enfin, la dernière partie (f) s'intéresse à l'impact du régime occidental sur l'activité de mTORC1 et FoxO1 et les conséquences sur l'acné notamment chez les adolescents.

(a) Des découvertes récentes dans le domaine de la biologie moléculaire ont établi le rôle clé d'une kinase sensible aux nutriments, la « mammalian target of rapamycin complex 1 » (mTORC1) qui permet la régulation des cellules (Melnik, 2012a). Les voies de signalisation via mTORC1 stimulent la transcription et la traduction de gènes, la synthèse de protéines et de lipides ainsi que la croissance et la prolifération cellulaire des sébocytes. Dans les cellules des mammifères, il existe deux complexes de mTOR, mTORC1 et mTORC2. Seul mTORC1 joue un rôle dans la détection des nutriments cellulaires, des acides aminés et de l'ATP, lui permettant de réguler la croissance et la prolifération cellulaire. La plupart des fonctions de mTORC1 peuvent être inhibées par la rapamycine, un macrolide synthétisé par *Streptomyces hygroscopicus*. La kinase mTORC1 est un point central de convergence dans la signalisation cellulaire. Elle intègre de nombreux signaux intra- et extracellulaires tels que des facteurs de croissance (insuline et IGF-1), l'énergie (glucose, le rapport AMP/ATP régulant l'AMPK), et

surtout la disponibilité des acides aminés, en particulier la leucine qui fait partie des acides aminés essentiels à chaine ramifiée (« branched-chain amino acid » (BCAA)) et qui joue un rôle crucial dans l'activation de mTORC1. C'est d'ailleurs le lait qui fournit les plus grandes quantités de leucine par rapport à toutes les autres protéines animales afin d'optimiser l'activation de mTORC1 pendant la période de croissance postnatale (Melnik, 2012a).
L'activation de mTORC1 se fait via un régime alimentaire occidental chez les patients atteints d'acné. La leucine, l'IGF-1, l'insuline et le glucose activent mTORC1 en synergie via différents mécanismes cellulaires (Figure 42) (Melnik, 2012a et 2012b) :

- La leucine entre dans les cellules via les transporteurs LAT (L-type amino acid transporter) et favorise l'action de protéines Rag qui sont des GTPase (Guanosine triphosphate-ase) qui activent mTORC1 par translocation de la forme inactive de mTORC1.
- Le glucose entre dans les cellules via les transporteurs GLUT (glucose transporter) et entraine une augmentation de la concentration cellulaire en adénosine triphosphate (ATP), ce qui provoque une suppression de l'AMPK (AMP-activated protein kinase). Une faible activité de l'AMPK altère l'effet inhibiteur de TSC2 (Tuberous sclerosis), favorisant ainsi l'activation de Rheb (Ras homolog enriched in brain) qui sert d'activateur final pour mTORC1. Rheb est une protéine de liaison au GTP (Guanosine triphosphate) qui est régulée par les protéines TSC-1 (ou harmartine) et TSC-2 (ou tubérine) qui forment un hétérodimère. TSC-1 stabilise TSC-2 qui hydrolyse le GTP en GDP (guanosine diphosphate) permettant l'inactivation de Rheb car elle a besoin de GTP. L'AMPK est un capteur d'énergie essentiel qui joue un rôle clé dans la régulation de mTORC1. Lors de conditions déficitaires en énergie, comme la privation de glucose, les niveaux d'ATP diminuent et ceux d'AMP augmentent, entrainant l'activation de l'AMPK. L'AMPK phosphoryle TSC2, supprimant ainsi l'activité de mTORC1. Au contraire, une énergie abondante fournie par un régime alimentaire hypercalorique avec une grande charge glycémique, comme le régime occidental, réduit l'activité de l'AMPK et stimule la signalisation de mTORC1.
- De fortes concentrations en insuline et IGF-1 stimulent les récepteurs IGF-1R (IGF-1 receptor) et IR (insulin receptor) provoquant l'activation de l'Akt/PKB (protéine kinase B) via IRS-1 (insulin receptor substrate-1). L'activation de l'Akt entraine une réduction de la fonction inhibitrice de TSC1/TSC2 sur la protéine Rheb, conduisant à l'activation de mTORC1.
- La 5α-dihydrotestosérone (5α-DHT) active mTORC1 directement et augmente l'absorption cellulaire de leucine. En effet, la 5α-DHT stimule l'absorption de BCAA (dont fait partie la leucine) dans les fibres musculaires striées. La 5α-DHT augmente l'expression des transporteurs LAT permettant le transport de la leucine dans le cytoplasme des cellules. Il est donc concevable que la 5α-DHT favorise l'absorption de BCAA par les glandes sébacées (Hamdi et Mutungi, 2011). La testostérone induit une hypertrophie des cardiomyocytes en augmentant la phosphorylation de mTORC1, S6K1 et 4EBP. En revanche, il n'y a pas d'études sur les glandes sébacées, mais ces résultats laissent penser que la testostérone a également un rôle sur l'hypertrophie des glandes sébacées (Melnik, 2012a).

La leucine provient de la consommation de produits laitiers et de viande, une consommation importante de ces produits entraine donc une activation de mTORC1. La consommation de

lait et de produits laitiers provoque également une augmentation des concentrations en insuline et IGF-1, tout comme les aliments à charge glycémique élevé. De plus, les aliments à CG élevée entrainent une augmentation de la glycémie. Tous ces produits provoquent l'activation de mTORC-1 (Melnik, 2012a). L'activation maximale de mTORC1 n'est obtenue que lorsque les deux voies d'activation régies par Rheb et Rag sont actives. C'est pourquoi la présence seule de leucine ou d'insuline/IGF-1 n'est pas suffisante pour activer mTORC1 au maximum. D'ailleurs, l'insuline seule n'est pas suffisante pour activer la voie de mTORC1 lorsque les cellules sont privées d'acides aminés (Melnik, 2012a).

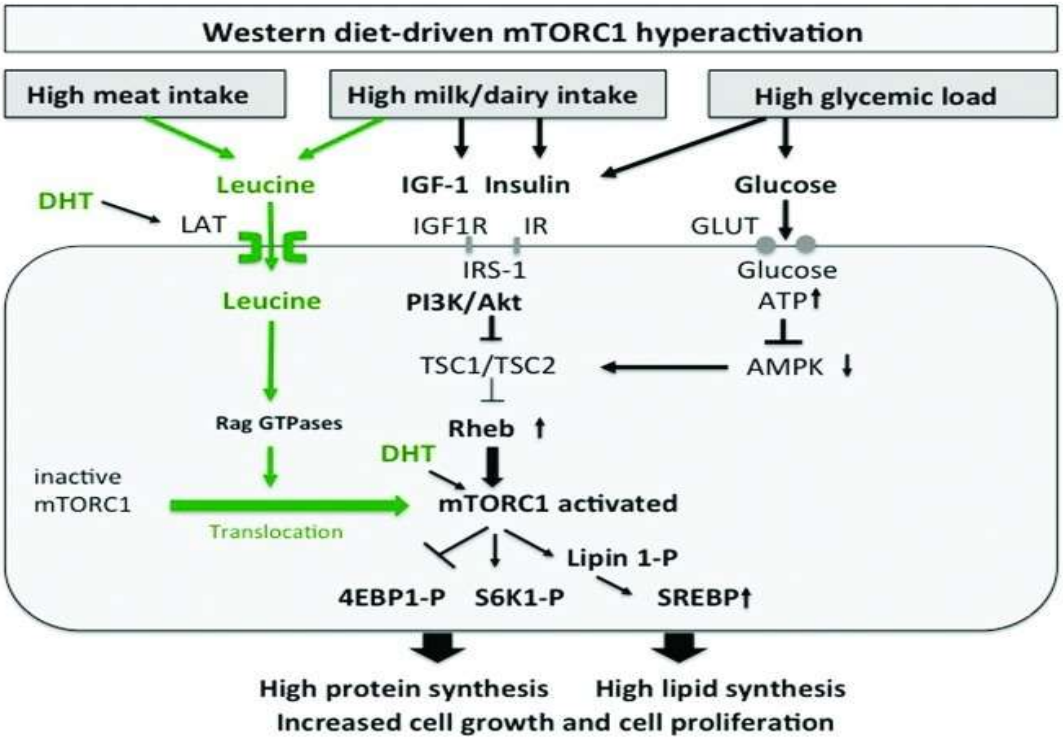

Figure 42: Les voies de signalisation de mTORC1 avec un régime occidental (Melnik, 2012a) Abréviations: IGF-1: insulin-like growth factor-1 ; IGF1R: IGF-1 receptor ; IR: insulin receptor ; IRS-1: insulin receptor substrate-1 ; PI3K phosphoinositol-3 kinase ; Akt: Akt kinase ; AMPK: AMP-activated kinase ; TSC1: hamartin ; TSC2: tuberin ; Rheb: ras homolog enriched in brain ; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1 ; 4EBP1: 4E-binding protein ; S6K1: S6 kinase 1 ; LAT3: L-type amino acid transporter-3 ; GLUT: glucose transporter ; SREBP: sterol regulatory binding protein ; DHT: dihydrotestostérone.

(b) Une fois activé, mTORC1 entraine la synthèse de protéines par l'intermédiaire de S6K1 (S6 kinase) et 4EBP1 (4E-binding protein) et de lipides par phosphorylation de la lipin-1 qui induit la lipogenèse via SREBP-1 (Figure 42). Il en résulte une stimulation de la croissance et de la prolifération des sébocytes. S6K1 exerce également un rétrocontrôle négatif en phosphorylant IRS-1. Cela réduit la sensibilité des récepteurs IRS-1 et donc la signalisation par l'insuline et IGF-1. C'est l'un des principaux mécanismes qui explique la résistance à l'insuline lors de la puberté, du diabète de type 2, d'obésité ou d'hyperandrogénie (Melnik, 2012a).

La protéine mTORC1 semble également jouer un rôle sur la comédogenèse. En effet, l'activation de la voie des PI3K/Akt/mTORC1 entraine la prolifération des kératinocytes, phénomène impliqué dans la formation des comédons (Chapitre 1.2) (Melnik, 2012a).
La lipogenèse est également régulée par mTORC1. En présence de mTORC1, lipin-1 est phosphorylée ce qui l'empêche de pénétrer dans le noyau cellulaire et de déplacer SREBP-1 des sites de promotion de la synthèse de lipides (Figure 43). En l'absence de facteur de croissances, mTORC1 est inactivé, et lipin-1 est dans le noyau cellulaire empêchant l'action de SREBP-1 et donc la synthèse de lipides. Par cette voie, l'apport alimentaire peut directement impacter la lipogenèse (Melnik, 2012a).

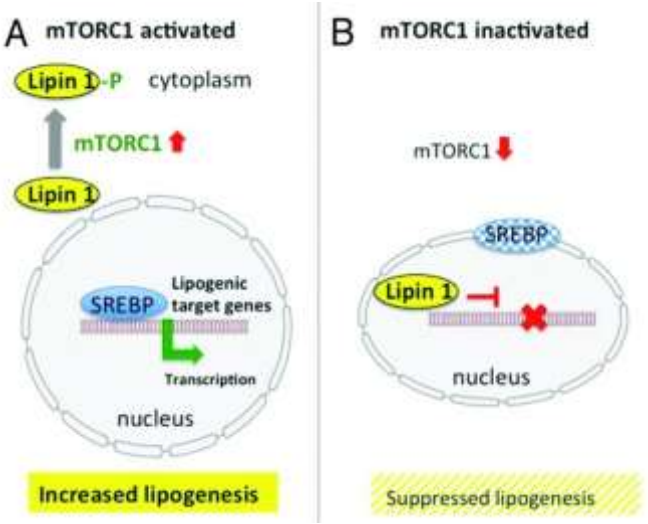

Figure 43: Régulation de la synthèse de lipides par mTORC1 via lipin-1 et SREBP.

La signalisation de mTORC1 joue un rôle dans les mécanismes inflammatoires. Elle participe à la régulation de l'homéostasie des lymphocytes T et est liée à leur différenciation, leur métabolisme ainsi que leur fonctionnement. Les lymphocytes T en présence d'antagonistes de la leucine ou de glucose ont montré une inhibition du fonctionnement de mTORC1 accompagné d'un arrêt du cycle cellulaire en G1 ainsi qu'une diminution des mécanismes immunitaires. La kinase mTORC1 semble aussi être impliquée dans la signalisation pro-inflammatoire des kératinocytes. En effet, des kératinocytes traités par TNF-α activent l'activité transcriptionnelle de NF-κB via mTORC1. Cela entraine la synthèse des cytokines pro-inflammatoires TNF-α, IL-6, IL-8, IL-17, IL-20, IL-22 et IL-23. En revanche, un inhibiteur de mTORC1 tel que la rapamycine inhibe la dégradation de l'IkB (Chapitre 1.3.3.1, Figure 23) induite par TNF-α, réduisant ainsi l'activité transcriptionnelle de NF-κB. Ces observations montrent que la consommation de protéines de lait et animales conduit à des mécanismes d'activation des lymphocytes T et des kératinocytes via mTORC1, contribuant à la réaction inflammatoire (Melnik, 2012a).

(c) La régulation cellulaire implique également un facteur de transcription nucléaire, la protéine FoxO1, qui interfère avec les voies de signalisation de mTORC1. La FoxO1 est un membre de la sous famille O des « forkhead box » (Fox) qui régulent l'activité de nombreux gènes impliqués dans la pathogenèse de l'acné, elle est présente dans tous les tissus des

mammifères, notamment les glandes sébacées. La FoxO1 régule l'activation des récepteurs aux androgènes, la prolifération des kératinocytes, la lipogenèse sébacée et l'inflammation.

Pour exercer son activité, FoxO1 doit se trouver dans le noyau cellulaire. Mais des facteurs de croissance, tels que l'insuline et l'IGF-1, vont entrainer sa dégradation (Figure 44). En effet, après stimulation de leurs récepteurs, ces facteurs de croissance entrainent l'activation par phosphorylation de PI3K (phosphoinositide-3 kinase) ainsi que de la kinase Akt. Akt phosphorylée réalise une translocation à travers le noyau pour, à son tour, phosphoryler FoxO1, qui en réponse quitte le noyau cellulaire pour se retrouver dans le cytosol où elle sera dégradée par les protéasomes. L'absence de FoxO1 dans le noyau modifie la régulation de gènes et de récepteurs cellulaires impliqués dans la pathogenèse de l'acné. L'activation de PI3K peut également se faire via les récepteurs toll-like 2 (TLR-2) (Chapitre 1.3.3.1). L'activation des récepteurs TLR-2 par *P. acnes* entraine la phosphorylation de PI3K et Akt et la destruction de FoxO1 par les mécanismes décrits précédemment (Melnik, 2010).

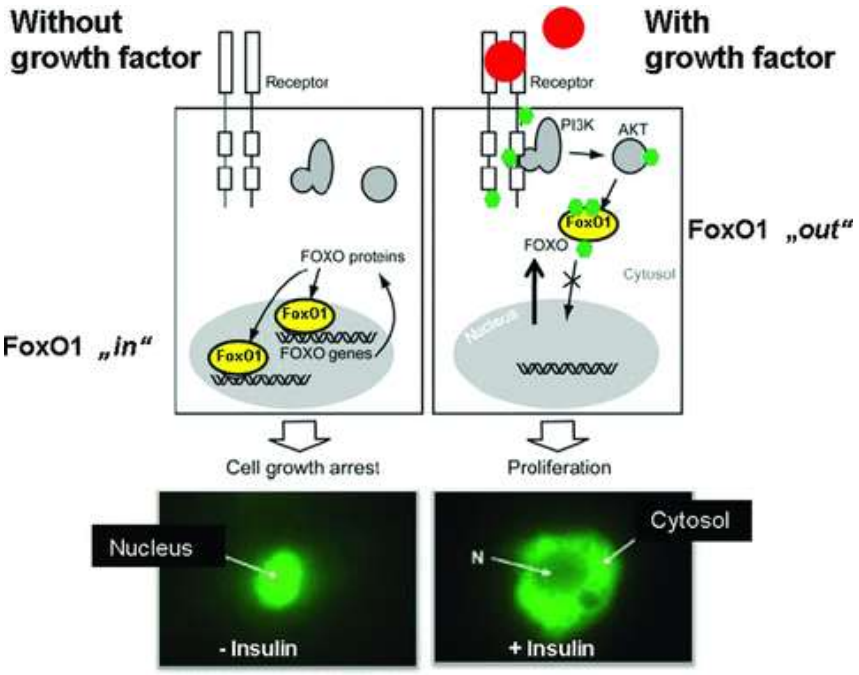

Figure 44: Régulation de FoxO1 par des facteurs de croissance via PI3K/Akt. La partie haute de la figure est un schéma des mécanismes induits par la présence ou l'absence de facteurs de croissance. La partie du dessous est un marquage fluorescent de FoxO1 prouvant qu'en présence d'insuline il y a une fuite de celle-ci vers le cytosol (Melnik, 2010).

(d) L'IGF-1 fait partie des facteurs de croissance, et par conséquent supprime la FoxO1 du noyau cellulaire. L'augmentation des taux sériques d'IGF-1 est observée chez les adultes souffrant d'acné et lors de la puberté sous l'influence de l'hormone de croissance (GH). Les taux sériques d'IGF-1 sont en corrélation avec la quantité de sébum sur le visage. Si la concentration d'IGF-1 augmente, la quantité de sébum sécrété est plus importante (Chapitre 1.1.3.2). Cela peut s'expliquer par plusieurs mécanismes faisant intervenir la FoxO1 :

- FoxO1 interagit au niveau des noyaux cellulaires avec les récepteurs des androgènes (AR). Ces récepteurs sont activés par la testostérone et le 5α-DHT ce qui entraine l'expression de gènes cibles des androgènes. FoxO1 détecte les changements métaboliques et régule le métabolisme des AR. FoxO1 se fixe sur une partie des récepteurs aux androgènes appelé TAD (transcription activation domain) qui est la partie la plus importante pour l'activité transcriptionnelle de ces récepteurs (Figure 45). Par ce mécanisme, FoxO1 réduit l'expression des gènes cibles des AR. Mais l'activation de PI3K/Akt par des facteurs de croissances (insuline et IGF-1) entraine une atténuation de la fonction répressive de FoxO1 sur les AR. L'absence de FoxO1 permet le rapprochement de deux zones clé (AF-1 : activation factor 1 et LBD : ligand binding domain) au sein des AR leur permettant d'exercer leur activité transcriptionnelle comme c'est le cas dans les sébocytes (Melnik, 2010). Les conséquences sont la prolifération et la différenciation des sébocytes, ainsi qu'une régulation à la hausse et une activation de SREBP-1 entrainant la lipogenèse (Chapitre 1.1.3.1, Tableau 4). Cela confirme l'influence de l'IGF-1 décrite précédemment (Chapitre 1.1.3.2), qui est reconnu pour stimuler la transduction du signal des récepteurs aux androgènes et augmenter l'expression de l'ARNm ainsi que la synthèse de SREBP-1 qui pourrait alors être due à l'inactivation de FoxO1.

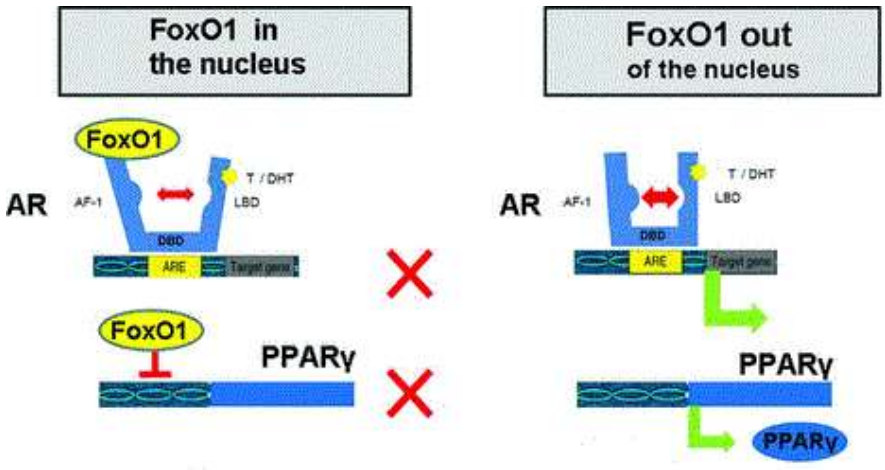

Figure 45 : Action de FoxO1 sur AR et PPARγ (Melnik, 2010).

- Les récepteurs PPARγ (Chapitre 1.1.3.4) sont aussi réprimés par FoxO1 (Figure 45). En effet, FoxO1 se fixe et réprime le promoteur de PPARγ inhibant ainsi la synthèse et le fonctionnement des récepteurs PPARγ. Les facteurs de croissance inhibent l'action de FoxO1 par les mécanismes décrits précédemment (Figure 44) et permettent la transcription de PPARγ (Melnik, 2010). Les récepteurs PPARγ jouent un rôle sur la différenciation, la lipogenèse et probablement sur les réactions inflammatoires des sébocytes (Chapitre 1.1..3.4). Ces récepteurs sont également impliqués dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes (Chapitre 1.2).

- Les récepteurs LXR couplés aux récepteurs RXR sont connus pour leur impact sur l'augmentation de la lipogenèse (Chapitre 1.1.3.4, Tableau 4). Ensemble, ces récepteurs activent le promoteur de SREBP1c, permettant sa synthèse. Mais la présence de FoxO1 supprime l'activité de LXR et RXR empêchant l'activation du promoteur de SREBP1c. Ainsi,

FoxO1, quand elle est présente dans le noyau, régule l'expression de SREBP1c et par conséquent la lipogenèse. Les facteurs de croissance empêchent la répression de LXR et RXR par FoxO1, entrainant la synthèse de SREBP1 et la lipogenèse (Melnik, 2010).

L'IGF-1, en faisant disparaitre FoxO1 du noyau, entraine une lipogenèse induite par PPARγ et LXRα via SREBP-1. Une augmentation de la synthèse de lipides fournit un milieu favorable pour la croissance de *P. acnes* et la formation de biofilms (Chapitre 1.3.2). La présence et la multiplication de *P. acnes* permet la stimulation des récepteurs TLR-2, qui à leur tour entrainent une diminution de l'activité de FoxO1 générant un « cercle vicieux », permettant l'augmentation de la lipogenèse. D'autant plus que *P. acnes* stimule le système IGF-1/IGF-1R à travers un contact direct avec la membrane des kératinocytes (Chapitre 1.3.5.2). D'ailleurs la présence de *P. acnes* est associée à l'augmentation de la lipogenèse (Chapitre 1.3.2).

FoxO1 inhibe également l'expression du récepteur de l'hormone de croissance (GHR) au niveau du foie, ce qui réduit la synthèse et la sécrétion de l'IGF-1 induite par GH. De plus, FoxO1 induit l'expression hépatique d'IGFBP-1, ce qui réduit la biodisponibilité de l'IGF-1 libre. Ces mécanismes sont neutralisés par la présence de facteurs de croissances (insuline et IGF-1) qui sont conséquent au régime occidental. D'ailleurs, la réduction des niveaux d'IGF-1 entraîne une réduction de la croissance générale et des glandes sébacée ainsi qu'une diminution de la synthèse de lipides (Melnik et Zouboulis, 2013).

La protéine FoxO1 peut également avoir un rôle sur la comédogenèse car elle régule des gènes contrôlant le cycle cellulaire. Quand elle se trouve dans le noyau cellulaire, elle induit des gènes qui inhibent le cycle cellulaire (p27KIP1 et p21WAF1), elle favorise l'apoptose (via les ligands de FAS qui un récepteur membranaire des TNF, de la protéine Bim et de la cytokine TRAIL), et diminue le stress oxydatif en se liant au promoteur de la superoxyde dismutase et de la catalase. Quand elle est inhibée, elle permet la prolifération des sébocytes et des kératinocytes. FoxO1 réprime également un certain nombre de gènes codant pour des métalloprotéinases matricielles (MMP). Ces MMP sont présentes dans le sébum des patients souffrant d'acné et sont sécrétées par les sébocytes et les kératinocytes (Chapitre 1.3.3.2). La suppression du contrôle qu'exerce la FoxO1 sur les gènes contrôlant le cycle cellulaire et les MMP, par des facteurs de croissance, pourrait expliquer la prolifération cellulaire accrue des kératinocytes induisant la comédogenèse ainsi que la présence de MMP dans le sébum (Melnik, 2010).

Tout comme mTORC1, FoxO1 participe à la réaction inflammatoire en supprimant les substrats énergétiques nécessaires à l'activation des lymphocytes T. En revanche, une carence en FoxO1 *in vivo* conduit à l'activation et la différenciation des LT (Melnik et Zouboulis, 2013).

En résumé, les facteurs de croissance au contact de leurs récepteurs activent PI3K et Akt, entrainant l'activation de mTORC1 et l'inhibition de l'activité de FoxO1. Cela a pour conséquence la prolifération et la différenciation des sébocytes, l'activation de la lipogenèse,

la prolifération des kératinocytes ainsi que l'induction d'une réponse inflammatoire via les lymphocytes T, les cytokines et les MMP.

(e) L'activation de FoxO1 permet également de réguler le fonctionnement de mTORC1 et de l'énergie cellulaire. En effet, une augmentation de l'activité de FoxO1 induit l'expression des protéines sestrin-3, ce qui active l'AMPK. L'AMPK renforce l'activité de TSC-2 et conduit à l'inhibition de mTORC1. L'activité de FoxO1 est renforcée lors de conditions de stress oxydatif ou par des traitements tels que l'isotrétinoïne ou le peroxyde de benzoyle. En effet, lors d'un stress oxydatif, les kinases JNK et MST1 sont phosphorylées et elles phosphorylent à leur tour FoxO1, favorisant sa localisation nucléaire, malgré la phosphorylation par Akt (Figure 46). La phosphorylation de JNK et MST1 prédomine à la phosphorylation inhibitrice d'Akt (Hay, 2011).
FoxO1 participe à la défense contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) en induisant l'expression de l'hème oxygénase 1 (HO-1) permettant de réduire la production mitochondriale de ROS. De plus, la sestrin-3 participe à la réduction du stress oxydatif car c'est un capteur de ROS (Melnik et Zouboulis, 2013). Ainsi l'inhibition de FoxO1 par la consommation d'aliments appartenant au régime occidental participe à l'augmentation du stress oxydatif.

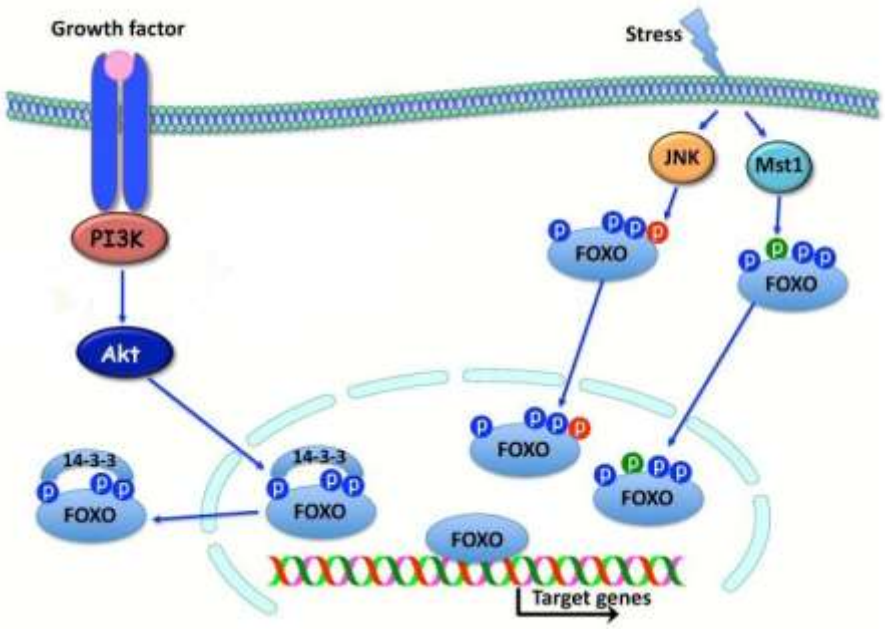

Figure 46: La régulation de l'activité de FoxO par l'activation d'Akt, JNK et MST1 (Hay, 2011).

FoxO1 permet également de maintenir un équilibre énergétique dans les cellules. Elle coordonne l'activité de mTORC1 qui est un grand consommateur d'énergie pour produire protéines et lipides, et de l'Akt qui permet de produire de l'énergie. En effet, FoxO1 réduit l'activité de mTORC1 mais amplifie Akt, qui à son tour active mTORC1, permettant un équilibre de la balance énergétique dans les cellules (Figure 47). Cela permet à FoxO1 lors de conditions de stress d'empêcher une pénurie d'énergie, en diminuant l'activité de mTORC1 et en augmentant la production d'énergie par Akt (Chen et al., 2010).

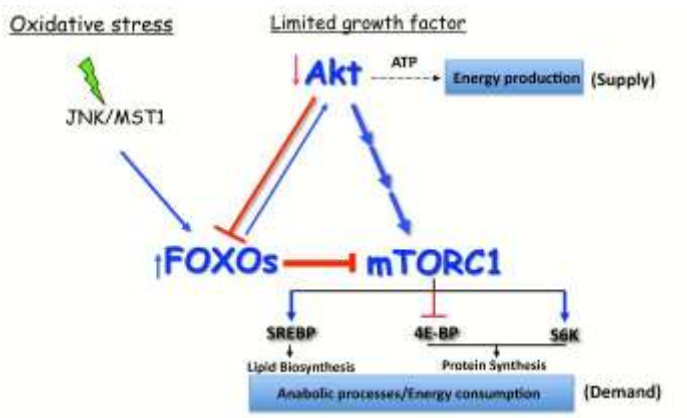

Figure 47: Mécanisme du maintien de l'homéostasie énergétique par FoxO. Dans des conditions de stress, ou d'absence de facteurs de croissance, FoxO est activée et inhibe la consommation d'énergie par mTORC1 mais facilite la production d'énergie par Akt (Hay, 2011).

(f) Pour étudier la relation entre l'alimentation et l'acné, Jung et al. (2010) ont comparé un groupe de patients atteints d'acné et des sujets sains. L'étude a montré que la consommation de poisson et de légumes était plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe acnéique. En revanche, la consommation de nouilles instantanées, d'algues, de boisons gazeuses, de fromage fondu, de collations, de porc, de poulet, de noix était plus élevée chez les patients acnéiques que chez les témoins. Parmi les patients atteints d'acné, certains indiquent que l'apport alimentaire est un facteur aggravant de leur acné. Dans ce groupe de patients, le taux sérique d'IGF-1 est de 543,9 ± 56,4 ng / mL alors que dans le groupe des patients ne déclarant pas de modification de leur acné par l'alimentation, le taux sérique d'IGF-1 est de 391,3 ± 118,2 ng / mL.

Cette étude, ainsi que les études citées dans le chapitre 2.2.3, montrent un réel impact de l'alimentation dite occidentale sur l'acné et s'explique par son impact sur mTORC1 et FoxO1. En effet, le régime alimentaire occidental stimule les trois principales voies conduisant à l'activation de mTORC1 (Figure 42) et l'inactivation de FoxO1 (Figure 44). Ce type de régime fournit une énergie abondante et des quantités importantes de glucose et de lipides conduisant à l'augmentation de la signalisation de mTORC1 via la diminution de l'AMPK. Les apports importants en aliments à charge glycémique élevée entrainent une augmentation de la glycémie et de l'insuline, ce qui contribue à l'activation de mTORC1. Malgré des efforts en matière de prévention, la consommation annuelle totale de sucre augmente encore dans le monde entier. Les protéines de lait contribuent de manière importante à la signalisation de mTORC1 et FoxO1 via l'insuline et l'IGF-1 (Melnik, 2012a). La consommation de lait (mais pas de viande) augmente le taux d'IGF-1 et d'insuline sérique ainsi qu'une résistance à l'insuline chez les enfants de 8 ans (Hoppe et al., 2005). La résistance à l'insuline peut être due à la phosphorylation de l'IRS-1 par S6K1. La consommation de protéines laitières est également associée à une augmentation de l'IGF-1 chez les adultes (Crowe et al., 2009).

La leucine est l'acide aminé le plus efficace pour permettre l'activation de mTORC1, il est nécessaire pour la croissance, on la retrouve logiquement en grande quantité dans les

protéines de lait. Les protéines du lactosérum sont considérées comme les « protéines du début de la vie » et sont composées de leucine à 14 %. A titre de comparaison, 100 g de rumsteack ou de gouda contient environ 2,4 g de leucine alors que 100 g de chou blanc ne contiennent que 0,056g de leucine et 100 g de pommes en contiennent 0,016g. Cela illustre les différences importantes de quantité de leucine fournies par une alimentation à base de protéines de viande ou de produits laitiers par rapport à un régime végétarien/végétalien. L'augmentation de la consommation de viandes et de produit laitiers dans le régime occidental fournit des quantités abondantes de leucine pour l'activation de mTORC1. Les protéines issues de la viande activent mTORC1 uniquement par la leucine, alors que les protéines de lait active mTORC1 par la leucine mais également par l'IGF-1 et l'insuline. De plus les protéines de lait sont souvent associées à des produits sucrés comme dans les flocons de maïs, le chocolat ou la glace, potentialisant l'activation de mTORC1. De surcroît, la leucine stimulée par l'insuline peut être convertie en lipides tels que les acides gras et le cholestérol dans les adipocytes et les glandes sébacées. Par conséquent, le régime alimentaire occidental riche en leucine (entre 1950 et 2010, la consommation annuelle par habitant de leucine d'origine animale a triplé en Allemagne), peut influer la lipogenèse via l'augmentation de mTORC1 et via la synthèse de lipides à partir de leucine (Melnik, 2012a).
La consommation d'un régime alimentaire occidental, en entrainant l'activation de mTORC1 et l'inhibition de FoxO1, joue sur trois des facteurs impliqués dans l'acné (Chapitre 1) : l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé, et l'inflammation.

C'est notamment le cas chez les adolescents. En effet, l'activation de mTORC1 et l'inhibition de FoxO1 par l'alimentation est renforcée par la sécrétion d'IGF-1 et d'androgènes due à la puberté (Figure 47). Lors de la puberté, la sécrétion de GH par l'hypophyse est indispensable à la croissance, et se fixe sur les GHR présents sur le foie, entrainant la sécrétion de l'IGF-1. Cette sécrétion accrue d'IGF-1 stimule l'activation des récepteurs des androgènes via la suppression de FoxO1 (Figure 45) ainsi que la synthèse d'androgènes au niveau des surrénales et des gonades et stimule la 5α-réductase (Chapitre 1.1.3.2). Les adolescents consommant un régime de type occidental voient s'amplifier les voies conduisant à l'activation de mTORC1 et l'inhibition de FoxO1 ainsi que l'action des androgènes débouchant sur l'acné (Figure 48). De plus, les adolescents présentent l'apport le plus élevé en protéines (et donc en leucine) comparativement à de jeunes enfants ou des personnes âgées. Les adolescents et les jeunes adultes des pays occidentaux consomment les plus grandes quantités de protéines totales, ce qui correspond à la prévalence de l'acné montrant un point culminant pendant la puberté et persistant jusqu'à la trentaine (Melnik, 2012a). Cependant, il n'y a pas d'acné chez les adolescents Kitava (dont le régime alimentaire est dit paléolithique) pendant la puberté (Cordain et al., 2002). Ainsi, il semble il y avoir un seuil pour l'activation de mTORC1 et l'inhibition de FoxO1 qui est clairement dépassé lors de la consommation d'un régime occidental chez les adolescents pendant la puberté (Melnik, 2012a).

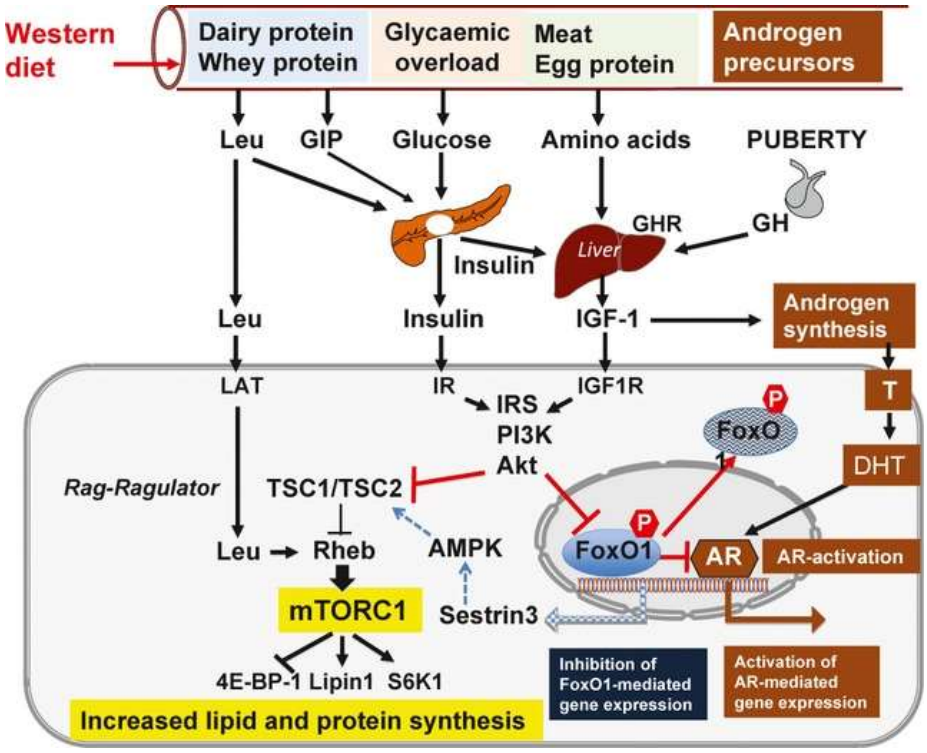

Figure 48 : Rôle du régime occidental et de la puberté (via l'hormone de croissance et les androgènes) sur l'activation de mTORC1, l'inhibition de FoxO1 et la synthèse d'androgènes (Melnik et Zouboulis, 2013). Abréviations: AR: androgen receptor ; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide ; GH: growth hormone ; GHR: GH receptor ; Leu: leucine ; LAT: L-type amino acid transporter ; IR: insulin receptor ; IRS: insulin receptor substrate ; PI3K: phosphoinositol-3 kinase ; Akt: Akt kinase (protein kinase B) ; FoxO: forkhead box transcription factor class O ; TSC: tuberous sclerosis complex ; Rheb: ras-homolog enriched in brain ; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1 ; AMPK: AMP kinase ; T: testosterone ; DHT: dihydrotestostérone.

L'épidémie d'acné dans les sociétés occidentalisées doit être considérée comme une maladie dépendante de mTORC1 et FoxO1 promue par le régime alimentaire occidental. Chez les patients acnéiques, il convient de restreindre la stimulation des principales voies d'activation de mTORC1 en réduisant :

- L'apport calorique total (glucidique et lipidique)
- La consommation de protéines laitières
- La consommation de protéines animales

Actuellement, il n'y a pas de recommandations de régimes chez les patients atteints d'acné. Pour l'ANSM, les « résultats vont dans le sens d'une absence de lien entre alimentation et l'acné », mais ce rapport date de 2007, et depuis beaucoup de progrès on été faits dans la compréhension des mécanismes impliquant l'alimentation et de nouvelles études épidémiologiques ont été publiées.

2.1.3.5 Le chocolat

Peu d'études ont examiné le rôle du chocolat dans l'étiologie de l'acné. Grant et Anderson (1965), Fulton et al. (1969), Anderson et al. (1971) et Di Landro et al. (2012) n'ont trouvé aucun effet du chocolat sur l'acné. Block et al. (2011) ont évalué le rôle de la consommation de barres de chocolat 100% cacao sur l'acné pendant 7 jours. Ils ont trouvé une augmentation significative du nombre de lésions acnéiformes au 4ème et au 7ème jour (Figure 49) ainsi qu'une forte corrélation entre la quantité de chocolat consommée et le nombre de lésions développés. La petite taille de l'échantillon (n=10), la durée de l'étude et l'absence de groupe placebo sont les principales limites de cette étude. Aussi, il est difficile de conclure sur le rôle du chocolat vis-à-vis de l'acné en raison du faible nombre d'études.

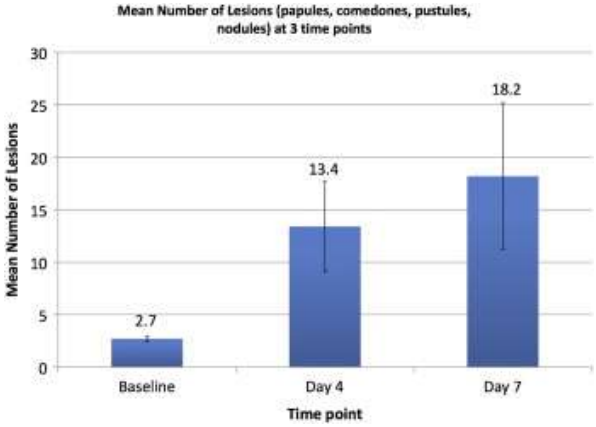

Figure 49 : Effet de la consommation de chocolat sur le nombre moyen de lésions acnéiformes (comédons, papules, pustules…) (n=10) (Block et al., 2011).

2.1.3.6 Le zinc, la vitamine A, les fibres et l'iode

Certains éléments présents dans l'alimentation peuvent influer l'acné tel que le zinc, la vitamine A, les fibres alimentaires ou l'iode (Bowe et al., 2010).

Le zinc est un élément chimique essentiel pour le bon développement et le fonctionnement de la peau. Les patients atteints d'acné ont un faible niveau de Zn sérique. Une supplémentation en Zn par voie orale est efficace dans le traitement de l'acné sévère et inflammatoire, plus que dans l'acné léger à modéré (Bowe et al., 2010). Le zinc a des effets sur les 4 facteurs impliqués dans l'acné, ils sont décrits dans le chapitre 3.7.

Les sources de vitamine A dans l'alimentation sont soit la vitamine A préformée que l'on retrouve dans l'huile de foie de poisson, le lait, le beurre, la margarine et les céréales ou la provitamine A contenue dans les sources végétales (carottes, abricot, tomates, laitues, épinard…). La vitamine A est efficace dans le traitement de l'acné à doses élevées (300 000 UI par jour pour les femmes et 400 000-500 000 UI quotidienne pour les hommes) (Kligman et al., 1981). Mais l'hypervitaminose A présente d'importants effets secondaires tels qu'une hépatotoxicité, une tératogénicité ou une diminution de la minéralisation osseuse pouvant conduire à l'ostéoporose, l'alopécie, la xérose ou encore un syndrome d'hypertension intracrânienne (Bowe et al., 2010). Des médicaments dérivés de la vitamine A sont cependant

utilisés dans le traitement de l'acné et sont décrits dans le chapitre 3.4 qui concerne les rétinoïdes.

Les fibres alimentaires ne semblent jamais avoir fait l'objet d'une étude spécifique. Cependant, Kaufman (1983) a rapporté une amélioration significative de l'acné chez les patients consommant 30 g de céréales à haute teneur en fibres (13 g de fibres par portion) tous les jours. De plus, Smith et al. (2007a) ont rapporté une amélioration de l'acné chez les patients consommant un régime à faible charge glycémique (Chapitre 2.1.3.2). Il a été suggéré que la consommation quotidienne de quantités importantes de fibres alimentaires pourrait avoir un rôle dans l'amélioration de l'acné (Bowe et al., 2010).

Enfin, l'iode a longtemps été considéré comme une cause de l'acné, mais il n'y a pas d'études soutenant cette hypothèse. Des algues riches en iode ou des médicaments peuvent provoquer des éruptions acnéiformes avec principalement des pustules. Par contre, Hitch et Greenburg (1961) ont constaté qu'une consommation riche en fruits de mer et poisson et donc en iode, réduit la prévalence de l'acné, mais ils n'ont pas tenu compte de l'apport en oméga 3 qui semble être un facteur protecteur (Chapitre2.1.3.3). Plus récemment, Abedamowo et al. (2005) ont émis l'hypothèse que l'iode contenue dans le lait pourrait expliquer l'aggravation de l'acné chez les patients consommant des produits laitiers.

2.2 Le stress

Le stress est fréquemment invoqué par les patients comme un facteur déclenchant des poussées d'acné (Bhate et Williams, 2013). En effet, des études (Chiu et al., 2003 ; Yosipovitch et al., 2007) confirment le rôle du stress dans l'aggravation de l'acné. Cela peut être dû à la sécrétion de CRH, de la β-ED, de l'α-MSH et de la substance P (Chapitre 1.1.3, 1.1.4). En revanche, la production de sébum n'est pas augmentée lors du stress.

Une étude réalisée en France par Poli et al. (2002) rapporte que 50% des femmes acnéiques pensent que le stress est une des causes de leur acné. Le stress est également un facteur aggravant l'acné pour 82 % des patients coréens interrogés dans l'étude de Suh et al. (2011).

Chiu et al. (2003) ont recherché le rôle du stress chez 19 étudiants californiens âgés en moyenne de 22 ans (7 hommes et 12 femmes). La gravité de l'acné était quantifiée par l'échelle de Leeds et le niveau de stress était mesuré par la « Perceived stress scale » comprenant 14 items. La gravité de l'acné et le niveau de stress ont été évalués une première fois à distance des examens, puis une deuxième fois au moment des examens. Les résultats montrent que l'acné (très modérée chez ces sujets) et le stress augmentent conjointement et significativement en période d'examen, avec une bonne corrélation entre les deux (Figure 50). Les résultats n'étaient pas modifiés en prenant en compte des facteurs de confusion potentiels comme le nombre d'heures de sommeil ou les modifications de l'alimentation.

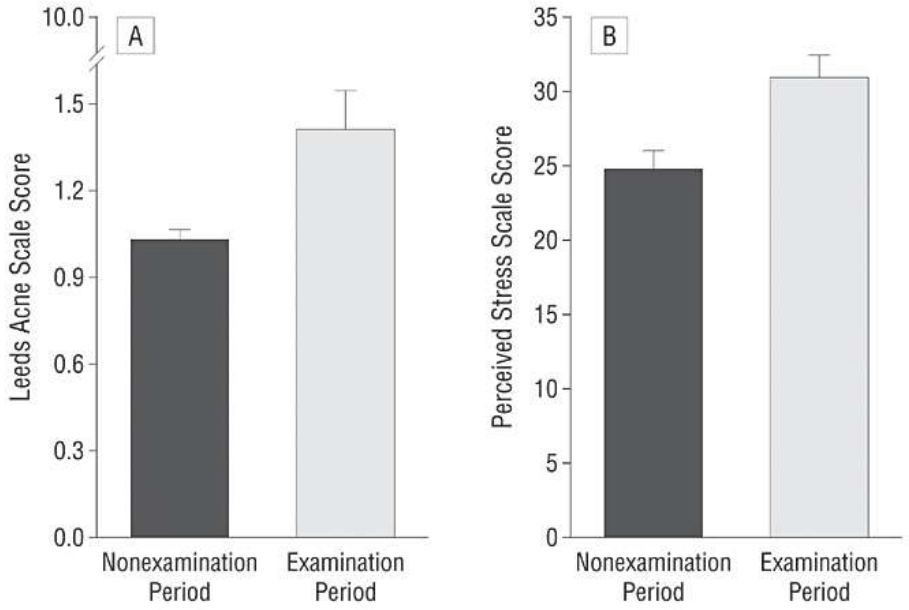

Figure 50 : Niveaux de stress et d'acné obtenue pendant des périodes sans examens et avec examens. A : Score selon à l'échelle de Leeds B : Score à l'échelle « Perceived stress scale » (n=19 étudiants) (Chiu et al., 2003).

Pour expliquer cette relation, Yosipovitch et al. (2007) ont étudié le lien entre le stress et la production de sébum. Ils ont trouvé une corrélation entre le stress et la gravité de l'acné mais il n'y a pas eu de différence dans la production de sébum au cours du stress. Pour Makrantonaki et al. (2011), l'effet du stress sur l'acné provient de la sécrétion de deux neuropeptides, le CRH et de la substance P. En effet, le CRH est sécrété par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse au stress. Il se fixe sur des récepteurs présents sur les sébocytes pour induire la lipogenèse, la synthèse d'IL-6, d'IL-8 et de la 3β-HSD (Chapitre 1.1.3.3(a), Tableau 4). La substance P est également produite en période de stress et provoque une induction de la prolifération, de la différentiation ainsi que de la lipogenèse des sébocytes. De plus, elle entraine une augmentation de l'expression de l'IL-1, l'IL-6, TNFα et PPARγ, participant à la réaction inflammatoire (Chapitre 1.1.3.3(e), Tableau 4).

2.3 Le tabac

Les données épidémiologiques concernant le tabac et l'acné sont contradictoires :

- Pour Schäfer et al. (2001), l'acné est associée à la consommation de tabac. Dans une étude menée chez 896 sujets, la prévalence de l'acné était significativement plus élevée chez les fumeurs actifs par rapport aux non fumeurs (40,8% vs 25,2%). Dans cette étude, il existait une corrélation positive entre la prévalence de l'acné, sa gravité, et le nombre de cigarettes fumées. Capitanio et al. (2009) ont également établi une « forte corrélation » entre la consommation de cigarette et l'acné. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients fumeurs, qu'ils soient acnéiques ou pas, ont un sébum plus riche en peroxyde de squalène (Chapitre

1.1.2.1) et réduit en squalène. Les fumeurs présentent également une réduction de moitié de la vitamine E (qui est une des principales vitamines anti-oxydantes) dans le sébum, par rapport aux sujets non fumeurs, notamment de l'α-tocophérol (qui est une forme de la vitamine E) qui est le principal antioxydant transporté par le sébum à la surface de la peau. Yang et al. (2014) ont également trouvé un taux de peroxyde de lipides plus important dans les comédons des patients fumeurs par rapport aux patients non fumeurs. Ils ont également trouvé une augmentation des taux de l'IL-1α dans ces comédons. Cela pourrait être une conséquence du stress oxydatif induit par le tabac. Le peroxyde de squalène (Chapitre 1.1.2.1) et l'IL-1α (Chapitre 1.2) sont tous les deux biens identifiés dans la pathogenèse de l'acné et pourraient expliquer l'action du tabac sur l'acné.

- Plusieurs études (Firooz et al., 2005 ; Ghodsi et al., 2009 ; Jemec et al., 2002 ; Karciauskiene et al., 2014) montrent qu'il n'existe aucun lien entre la consommation de tabac et l'acné.

- D'autres étude (Klaz et al., 2006 ; Mills et al, 1993) montrent au contraire un effet protecteur du tabac contre l'acné. L'étude de Klaz et al. (2006) montre une prévalence d'acné sévère significativement moins importante parmi les sujets fumeurs par rapport aux sujets non fumeurs (0,71% *versus* 1,01%). Il existait de plus une relation inverse très significative entre le nombre de cigarettes fumées et la prévalence d'acné sévère au-delà de 20 cigarettes/jour (Figure 51). En effet, la prévalence d'acné sévère diminue avec l'augmentation du nombre de cigarettes fumées par jour.

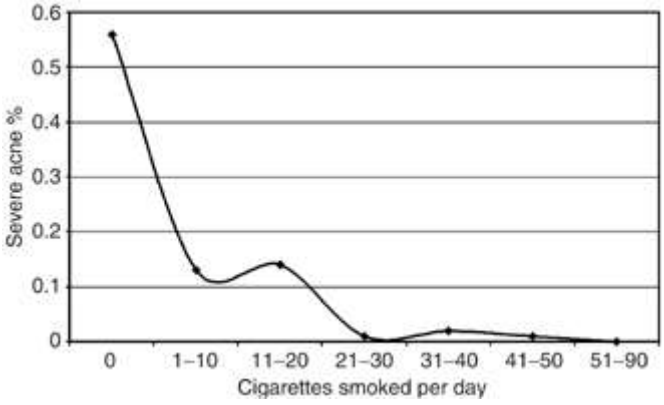

Figure 51 : Relation entre la prévalence de l'acné sévère et le nombre de cigarettes fumées par jour (n = 237) (Klaz et al., 2006).

Håkonsen et al. (2013) se sont intéressés à l'exposition prénatale au tabac. Ils ont observé que les hommes exposés à une quantité supérieure ou égale à 15 cigarettes par jour lors de la grossesse de leur mère développaient une acné plus précoce de 3,1 mois en moyenne.

En conclusion, ces rapports contradictoires, interdisent d'établir actuellement une corrélation entre la consommation de tabac et la prévalence de l'acné. En revanche, le tabac provoque une oxydation du sébum notamment en réduisant le taux de la vitamine E, et il entraine une augmentation de l'IL-1α dans les comédons.

2.4 Génétique

Le patrimoine génétique est un facteur de risque encore mal connu. Le rôle de l'hérédité dans la pathogenèse de l'acné a été établi dès la seconde moitié du XXème siècle et des précisions ont été apportées dans les années 2000. C'est d'ailleurs aux alentours de cette période qu'a commencé la recherche des gènes pouvant influencer l'acné. Seule une poignée de gènes sont présentés comme prédisposant à l'acné pour le moment. Ils regroupent des gènes impliqués dans l'inflammation (TNF-α, TNF-R, IL-1α, IL-4R, TLR-2 et MUC1), dans le métabolisme des androgènes ainsi que les gènes du cytochrome P450 1A1 et de l'IGF-1.

2.4.1 Le rôle de l'hérédité

L'hérédité est un facteur de risque de l'acné connu depuis des dizaines d'années (Niermann, 1958 ; Hecht, 1960 ; Friedman, 1984). Les facteurs génétiques peuvent expliquer l'absence d'acné dans les populations des îles Kitava et chez les Achés (Chapitre 2.1.3.2), mais d'autres facteurs interviennent tels que la nutrition (Chapitre 2.1) et l'environnement avec l'exemple du stress (Chapitre 2.2). Plus récemment, en analysant des populations de jumeaux homozygotes et dizygotes, Bataille et al. (2002) ont confirmé que l'acné est une maladie hautement héréditaire. Walton et al. (1988) ont eux montré que l'excrétion du sébum pouvait être sous contrôle génétique. D'autres études montrent que chez les patients présentant des antécédents familiaux d'acné (par comparaison à des patients sans antécédents familiaux):

- L'acné est d'apparition plus précoce (Ballanger et al., 2006).
- Le nombre de lésions rétentionnelles est plus important (Ballanger et al., 2006 ; Ghodsi et al., 2009).
- Le traitement est plus compliqué, avec un nombre important de changement de thérapeutique systémique ainsi qu'un risque accru de rechute après traitement par rétinoïdes (Ballanger et al., 2006 ; Ghodsi et al., 2009).
- La gravité de l'acné est plus importante (Evans et al., 2005 ; Ghodsi et al., 2009).
- L'hérédité maternelle a un impact plus important sur l'acné que l'hérédité paternelle (Ballanger et al., 2006 ; Ghodsi et al., 2009).

2.4.2 Rôle du polymorphisme des gènes impliqués dans l'inflammation

Le rôle de l'inflammation est bien établi dans la pathogenèse de l'acné (Chapitre 1.3.3 et 1.4) et le polymorphisme de certains gènes peut influer sur la réaction inflammatoire. C'est le cas des gènes codant pour (a) des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α et son récepteur TNF-R2, l'interleukine-1α et le récepteur de l'IL-4 (IL-4R), ainsi que pour (b) les récepteurs TLR-2, impliqués dans l'inflammation induite par *P. acnes* (Chapitre 1.3.3). Enfin, (c) le gène de la mucine MUC1, qui a un rôle anti-inflammatoire, peut être associé à l'acné sévère. Ces trois aspects (a), (b), et (c) sont décrits ci-dessous :

(a) Le polymorphisme G>A en position 308 du promoteur du gène codant le TNF-α est lié à plusieurs maladies inflammatoires chroniques, et a donné lieu à des études pour évaluer son

impact sur l'acné (Baz et al., 2008). Ce gène est situé sur le chromosome 6 (6p21.3) et ce polymorphisme est un SNP (Single Nucleotide Polymorphism). C'est un type de polymorphisme de l'ADN dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases. Les résultats de plusieurs études montrent un lien entre le polymorphisme de TNF-α et l'acné, mais ne s'accordent pas sur les génotypes. Ces études n'ont pas associé ce polymorphisme à la gravité de l'acné. Pour Baz et al. (2008), le génotype GA est augmenté chez les patients acnéiques. Al-Shobaili et al. (2013) concluent que le génotype GG chez les femmes et AA chez les hommes pourrait augmenter le risque d'acné. Enfin, l'étude de Szabó et al. (2011) a montré que la présence de l'allèle A en position 308 chez la femme est corrélé à l'acné alors que ce n'est pas le cas chez l'homme. Une méta-analyse recensant toutes les études sur le polymorphisme 308 G/A et le risque d'acné montre que ce polymorphisme contribue à l'acné en particulier dans les populations caucasiennes (Yang et al., 2014). En revanche, d'autres études sur des populations d'ethnies différentes sont nécessaires pour valider ces résultats.

Il existe également un polymorphisme C>T en position 857 sur le gène codant le TNF-α (Szabó et al., 2011). La présence de l'allèle majeur C est associée à l'acné, et les chances de développer l'acné sont augmentées pour les homozygotes C/C. De plus, la diminution de la fréquence de l'allèle mineur T est observée chez les patients présentant les plus graves symptômes de l'acné (Figure 52).

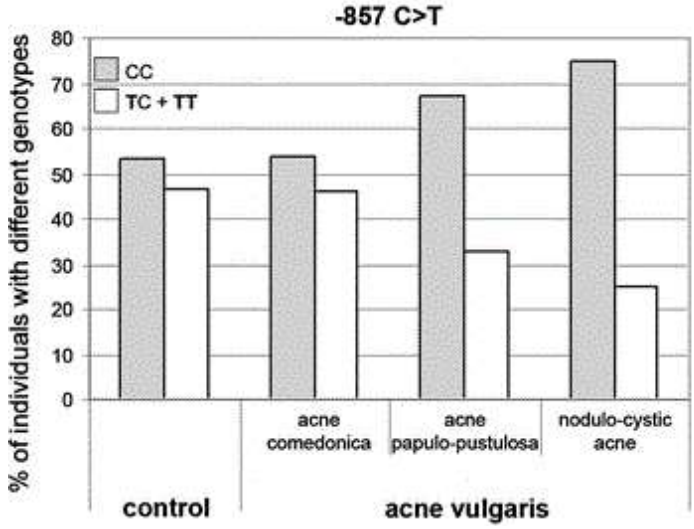

Figure 52 : Répartition des différents génotypes dans le groupe contrôle et le groupe avec acné (Szabó et al., 2011).

De la même façon, il existe un polymorphisme du gène codant pour le récepteur TNF-R2. La présence de l'allèle 196R dans le polymorphisme 196R/M est un facteur de risque de l'acné modérée à sévère (Szabó et al., 2011).

L'interleukine-1α est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathogenèse de l'acné (Chapitre 1.2 et 1.3.3) codée par le gène de l'interleukine-1A (IL1A). Une SNP en position 4845 G>T sur le gène IL1A est associée à l'acné. En effet, la présence de l'allèle mineur T est associée à la sévérité des symptômes de l'acné inflammatoire, notamment chez les

homozygotes T/T (Figure 53). Cette même mutation était déjà associée à diverses maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, polypose nasale, …) ce qui suggère des similitudes dans la pathogenèse moléculaire de ces maladies et celle de l'acné (Szabó et al., 2010). Une seconde SNP en position 889 C>T sur le gène IL1A est associée à l'acné. Chez les patients d'origine polonaise, le génotype TT est un facteur prédisposant pour l'acné d'après Sobjanek et al. (2013).

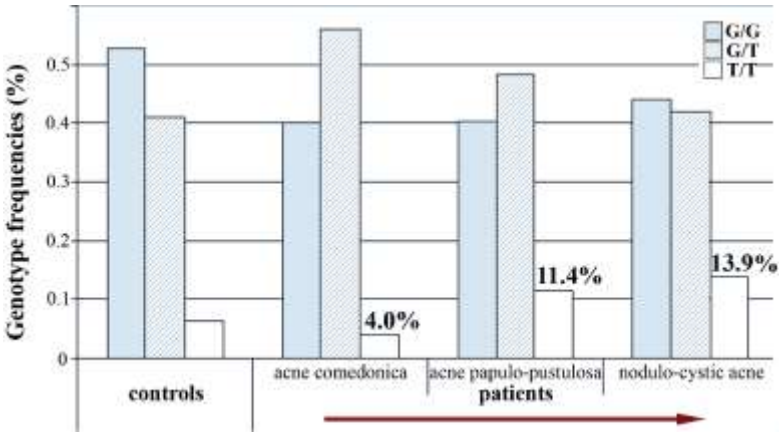

Figure 53 : Fréquence des génotypes de l'IL1A 4845 G>T chez les sujets témoins et les sous-groupes de patients souffrant d'acné. Le pourcentage de types sauvages (naturels) homozygotes G/G est à peu près constant à l'intérieur des sous-groupes d'acné. En revanche, le pourcentage d'individus porteurs de l'allèle mineur dans une forme homozygote T/T est corrélé avec la sévérité de l'acné (acné vulgaire: 4,0 %, l'acné papulo-pustuleuse: 11,6 %, l'acné nodulo-kystique: 13,9 %). La flèche rouge indique l'augmentation de la gravité des symptômes inflammatoires dans les sous-groupes d'acné (Szabó et al., 2010).

Le polymorphisme du gène codant pour l'IL-4R influence l'apparition de l'acné mais pas sa gravité. Une étude menée par Al Robaee et al. (2012) sur deux polymorphismes, le premier concerne le gène de l'IL-4 (590 T/C) et le second le gène de l'IL-4R (Q551R A/G). Le polymorphisme du gène de l'IL-4 n'a pas montré de corrélation avec l'acné alors que la présence de l'allèle G sur le gène de l'IL-4R était significativement plus élevée dans un groupe de patients atteints d'acné que dans un groupe non atteint. D'ailleurs les niveaux de transcription du gène de l'IL-4 ne sont pas plus élevés dans les lésions d'acné d'inflammatoire que dans la peau saine (Kang et al., 2005, Chapitre 1.4.3) ce qui confirme que son polymorphisme n'a pas d'intérêt pour l'apparition ou la gravité de l'acné.

Sobjanek et al. (2013) ont également étudié le rôle sur l'acné d'une SNP sur le gène codant l'IL-8 (251 T>A). Leurs résultats n'ont pas montré de lien entre ce polymorphisme et l'acné.

(b) Il existe un polymorphisme du gène codant pour les récepteurs TLR-2. Ces récepteurs sont stimulés par *P. acnes* ce qui entraine la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de peptides antimicrobiens (Chapitre 1.3.3.1). Sur le gène de TLR-2, le polymorphisme est situé en position 753 et concerne une mutation de l'arginine (Arg) en glutamine (Gln). Ce polymorphisme est connu pour jouer un rôle dans de nombreuses maladies inflammatoires telles que la dermatite atopique sévère, l'uvéite, la kératite, la lèpre, l'asthme... Mais il peut

également être considéré comme un marqueur génétique important pour les patients souffrant d'acné. En effet, la présence de l'allèle 753Gln est plus élevée chez les patients souffrant d'acné que dans un groupe de contrôle, c'est d'autant vrai chez les patients souffrant d'acné sévère (Tian et al., 2010).

(c) Un polymorphisme sur le gène codant pour MUC1 (Mucin1) est associé à l'acné sévère. MUC1 est une mucine, c'est-à-dire une glycoprotéine de haut poids moléculaire exprimé par différentes cellules épithéliales, qui peut être sécrétée ou attachée à la membrane cellulaire. MUC1 est attachée à la surface cellulaire et est impliquée dans divers processus au cours d'infection par des agents pathogènes. MUC1 a une action anti-inflammatoire, car elle interfère avec le facteur nucléaire NF-κB lors de l'action de l'agent pathogène. Le gène de MUC1 possède un minisatellite ou VNTR (Variable Number Tandem Repeats) composé d'une répétition d'une séquence de 20 acides aminés. Une longueur importante de ce minisatellite est associé à l'acné sévère (Ando et al., 1998).

2.4.3 Les androgènes

Le polymorphisme des gènes impliqués dans la régulation des androgènes est associé à l'acné. Il concerne, (a) le gène des récepteurs AR, (b) le gène CYP 17 codant pour le cytochrome P450c17α ainsi que (c) les gènes HSD3B1 et HSD17B3 codant deux enzymes, respectivement 3β-HSD et 17β-HSB.

(a) Les androgènes se lient à un récepteur intracellulaire (récepteur des androgènes : AR). Lors de la liaison, le complexe ligand-récepteur AR est activé et subit une translocation vers le noyau pour réguler l'expression de gènes. Le gène codant pour l'AR est situé sur le chromosome X et il est très polymorphe. Le domaine N-terminal du récepteur AR contient un tronçon de polyglutamine formant un tube, codé par une répétition d'un triplet CAG (Cytosine-Adénosine-Guanine) (Figure 54) de longueur variable, et également une bande de polyglycine codée par une séquence répétée d'un triplet de GGN (N représente un nucléotide quelconque). Une relation existe entre la longueur du tronçon et l'expression du récepteurs AR (Yang et al., 2009). En effet, plus le nombre de polyglutamine est important, plus la transcription du récepteur AR est faible. L'effet de la répétition de GGN est moins clair mais elle a aussi des effets dans la pathogenèse de maladies. Yang et al. (2009) ont observé une relation significative entre la longueur des répétitions de CAG et le risque d'acné chez les hommes. En effet, les patients atteints d'acné avaient en moyenne moins de répétition du segment CAG que les patients non acnéiques (20,61 répétitions de moyenne contre 22,07). Des résultats similaires ont été publiés par Pang et al. (2008) qui ont déclaré que les patients hommes porteurs de moins de 23 répétitions ont un risque plus élevé de souffrir d'acné. Ils ont, contrairement à Yang et al. (2009), établi une association dans la population féminine, à savoir que les femmes portants moins de 24 répétitions présentaient un risque accru de développer de l'acné. Par contre, une étude antérieure menée par Sawaya et Shalita (1998) n'avait pas fait de lien entre la longueur de la répétition de CAG et l'acné chez les caucasiens. Ces différents résultats peuvent provenir de la différence génétique entre les deux populations

étudiés. En ce qui concerne le nombre de répétition de GGN, leur nombre n'a pas été associé à l'acné (Pang et al., 2008).

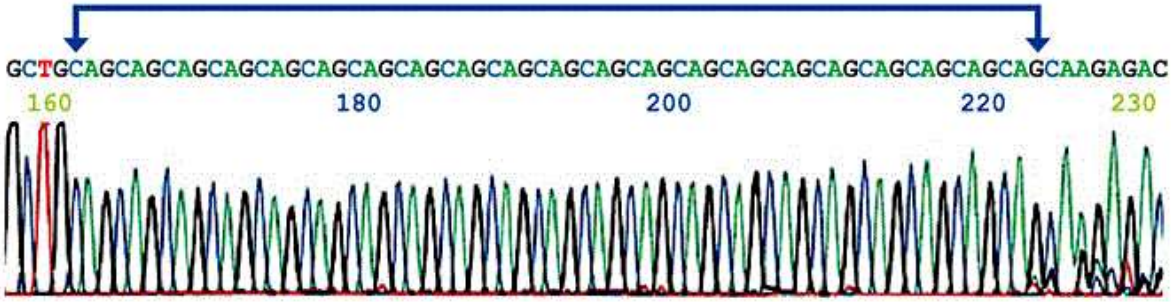

Figure 54 : Séquençage du gène codant pour le récepteur aux androgènes (AR) avec une séquence de 21 répétition du triplet CAG (Yang et al., 2009).

(b) Le polymorphisme du gène CYP17, situé sur le chromosome 10q24.3, codant pour le cytochrome P450c17α est également impliqué dans l'acné sévère. Le cytochrome P450c17α est une enzyme clé dans la biosynthèse des androgènes. Elle catalyse la production de DHEA et de l'androstènedione ainsi que de la testostérone via la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase (17β-HSD) (Arora et al., 2011). Il existe sur ce gène un polymorphisme impliquant une SNP de T en C proche du site d'initiation de la traduction (34 bp en amont). La présence de la base C entraine une activité prolongée du promoteur du gène CYP17 qui détermine un taux accru d'ARNm CYP17. Par conséquent, ce polymorphisme peut influencer l'activité du cytochrome P450c17α et ainsi la synthèse des stéroïdes sexuels et le niveau d'androgènes sérique. L'étude montre que la fréquence des homozygotes CYP17 34 C/C et de l'allèle C est significativement plus élevée dans la dans un groupe de patients atteints d'acné que dans un groupe de patients témoins (He et al., 2006).

(c) L'étude de Yang et al. (2013) s'est intéressée aux gènes HSD3B1 et HSD17B3 codant pour les enzymes 3β-HSD et 17β-HSB. Le gène HSD3B1 code l'enzyme 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD) qui transforme la DHEA en androstènedione (Figure 10). Après avoir analysé différents halotypes (groupes d'allèles) pour chacun des deux gènes il est apparu que deux halotypes, AAT pour HSBD3B1 et l'halotype « H8 » (GGAAGGAAAA) pour HSBD17B3 sont significativement associés à des risques accrus d'acné.

2.4.4 Cytochrome 1A

Paraskevaidis et al. (1998) ont d'étudié deux mutations du gène codant le cytochrome P450 1A impliqué dans le métabolisme de la vitamine A et des rétinoïdes endogènes car la vitamine A et ses métabolites sont nécessaires pour la prolifération et la différenciation des sébocytes. La première mutation du gène CYP1A1 est appelé m1 et concerne le changement de la thymine en cytosine en position 6235. La seconde (m2) est un remplacement de l'adénine par la guanine en position 4889. Ces deux mutations entrainent une activité accrue du CYP1A1 et une moindre efficacité de la vitamine A et des rétinoïdes. Seule la mutation m1 est corrélée à l'acné. Effectivement, elle entraine un métabolisme plus rapide de la vitamine A et des rétinoïdes en composés inactifs. Le déficit des rétinoïdes naturels peut conduire à une

différenciation sébocytaire anormal ainsi qu'a une hyperkératinisation du canal folliculaire conduisant au développement de l'acné chez certains patients (Paraskevaidis et al., 1998).

2.4.5 L'IGF-1

Le polymorphisme du gène codant pour l'IGF-1 est associé à l'acné et à sa gravité. Il est rapporté par Tasli et al. (2013) qu'un microsatellite hautement polymorphe, composé d'une répétition de cytosine et adénosine (CA), présent sur le gène de l'IGF-1 influence les taux d'IGF-1 circulant. En effet, les porteurs d'allèles de 192 et/ou 194 pb (paire de base) présentent des taux d'IGF-1 circulants plus importants que les porteurs d'allèles <192 pb ou >194 pb. Tasli et al. (2013) ont trouvé que les porteurs d'allèle contenant 192-194 pb étaient plus importants dans un groupe de patients acnéiques que dans un groupe témoin sans acné. De plus, la fréquence des 192-194 pb était plus importante chez les patients atteints d'acné sévère que chez les patients atteints d'acné légère à modérée. Les auteurs ont conclu que le polymorphisme de l'IGF-1 (CA) peut contribuer à une prédisposition à l'acné. Ces résultats montrent que des taux importants d'IGF-1 circulant contribuent à l'apparition et à la gravité de l'acné (en accord avec les résultats d'études des chapitres 1.1.3.2 et 2.3.3.4).

2.5 Le soleil

Le soleil apporte un bénéfice sur les lésions d'acné, notamment grâce à la lumière bleu-rouge. L'AFSSAPS (2007) décrit également une amélioration de l'acné avec le soleil, mais avec un effet rebond durant l'automne. L'effet de la lumière bleue peut venir de son action antibactérienne sur *P. acnes*, et celui de la lumière rouge de son pouvoir anti-inflammatoire.

Les auteurs d'une étude en Arabie saoudite (Al-Ameer et Al-Akloby, 2002) ont constaté que les nouveaux cas d'acné augmentaient au cours de l'hiver et ont conclu que cela était dû à l'effet favorable de la lumière UV sur l'acné pendant les mois chauds. L'étude de Gfesser et Worret (1996) s'est intéressée à l'impact des saisons sur l'acné. Durant l'été, l'acné est aggravée pour un tiers des personnes interrogées, améliorée pour un second tiers, et reste identique pour le dernier tiers. La plupart des essais visant à étudier les effets du soleil sur l'acné sont conduits avec des sources lumineuses artificielles standards pour limiter la variabilité des essais en milieu naturel. Sigurdsson et al. (1997) ont testé l'effet de la lumière sur l'acné avec trois sources lumineuses différentes (le spectre visible dans sa totalité, la lumière violette et la lumière verte). Ces trois sources ont réduit l'acné, notamment la violette, ce qui les a amené à conclure que la lumière améliore l'aspect clinique de l'acné et pourrait même servir de traitement. Hamilton et al. (2009) ont passé en revue 10 études faites durant les années 2000 sur la lumière et l'acné, en fonction de la longueur d'onde. Une amélioration de l'acné est observée après exposition à la lumière rouge, bleu, bleu-rouge et infrarouge (IR). Les UVA et UVB ont eux un effet bénéfique marginal sur l'acné (Magin et al., 2005), d'autant plus qu'ils transforment le squalène en peroxyde de squalène (1.1.2.1). En revanche il n'y a pas d'amélioration après exposition à la lumière verte ou jaune (Hamilton et al., 2009). Pour l'AFSSAPS (2007), le soleil améliore les lésions d'acné, notamment du dos.

Mais il induit aussi un épaississement de la couche cornée à l'origine souvent d'un rebond sous la forme de lésions rétentionnelles à l'automne, encore que ce point n'ait à ce jour jamais été confirmé par des études épidémiologiques appropriées. Qui plus est, certains traitements médicamenteux tels que les tétracyclines et l'isotrétinoïne entrainent une photosensibilité empêchant l'exposition au soleil sans protection.

L'effet bénéfique de la lumière sur l'acné pourrait venir de son action sur *P. acnes*. En effet, *P. acnes* produit et accumule des porphyrines, tel que la coproporphyrine III (Chapitre 1.3.3.2), qui absorbent l'énergie de la lumière. Elles absorbent le spectre de la lumière bleue et la lumière proche des ultraviolets (UV). L'exposition à ces longueurs d'onde génère par réaction avec les porphyrines des radicaux libres qui provoquent la destruction bactérienne en oxydant les lipides de la paroi cellulaire. La lumière bleue est la longueur d'onde visible la plus efficace pour la photoactivation des porphyrines. Cependant, elle a une mauvaise pénétration dans les profondeurs de la peau. La lumière rouge pénètre plus profondément dans la peau, jusqu'aux glandes sébacées et elle a une activité anti-inflammatoire en agissant sur la libération de cytokines par les macrophages. De ce fait, l'exposition à une combinaison de lumière rouge et bleu pour le traitement de l'acné, notamment des lésions inflammatoires s'avère intéressante (Rai et Natarajan, 2013).

Il y a donc peu de preuves que la lumière naturelle soit bénéfique ou néfaste pour les patients atteints d'acné. Mais les études avec une lumière artificielle semblent montrer une amélioration de l'acné pour certaines longueurs d'ondes (rouge, bleu, IR).

2.6 Hygiène de la peau et cosmétiques

D'une manière générale, chez les patients consultant pour des dermatoses (dont l'acné) apparemment causées par des cosmétiques, seuls 31 % des cas pourraient effectivement être associés à ces produits (Duarte et Campos Lage, 2007).

L'hygiène de la peau peut être perçue comme un facteur provoquant ou aggravant l'acné pour les patients acnéiques (Tan et al., 2001). Une revue de 11 études, réalisée par Magin et al. (2005), montre qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour déclarer que le nettoyage de la peau cause, guérit ou aggrave l'acné. Plus récemment, Choi et al. (2006) ont comparé 3 groupes de patients atteints d'acné se lavant le visage 1, 2 ou 4 fois par jour avec un savon doux non médicamenteux. Le groupe se lavant le visage une seule fois par jour a vu son acné s'aggraver, contrairement au groupe qui s'est lavé le visage 2 fois par jour, et qui a eu une réduction de son acné. Le groupe aux 4 lavages par jour n'a ni aggravé ni amélioré son acné. Ils ont conclu qu'il y intérêt à se laver le visage deux fois par jour et que le fait de trop se laver le visage n'entraine pas et n'aggrave pas l'acné. Par ailleurs, il n'y a aucun lien entre la transpiration et l'acné sur le tronc comme l'a montré l'étude de Short et al. (2008). En prenant en compte ces publications, il est difficile de conseiller le nettoyage comme un moyen de lutter contre l'acné, et il n'y a aucune preuve solide pour affirmer que le manque d'hygiène cause ou aggrave l'acné.

Par contre, l'utilisation de cosmétiques gras et occlusifs favorise l'apparition et constitue un facteur d'aggravation de l'acné sur les zones d'application de ces produits (AFSSAPS, 2007). Le terme « d'acné cosmétique » est utilisé dans cette situation. Ce terme vient de Kligman et Mills (1972) qui ont inventé ce concept. Ces auteurs ont recensé les ingrédients utilisés dans les cométiques qui entrainent une éruption acnéiforme comme des petits comédons, des papules ou des pustules sur des oreilles de lapins. Ils ont identifié des produits comme la lanoline, la vaseline, certaines huiles végétales et des produits chimiques purs, tels que le stéarate de butyle, l'alcool laurique et l'acide oléique comme comédogène. Cependant, des tests réalisés par Mills et Kligman (1982) sur le dos de jeunes hommes ont conduit à des résultats différents. Plus récemment, Draelos et DiNardo (2006) ont testé des produits cosmétiques contenant un ou plusieurs produits comédogènes. Leurs résultats montrent que les produits cosmétiques finis utilisant des ingrédients reconnus comédogènes ne sont pas nécessairement comédogènes. Aussi, le rôle favorisant des cosmétiques sur l'acné ne semble pas aussi important que ce qui était estimé dans les années 70.

2.7 Conclusion

Toutes ces études ont plus ou moins permis d'associer certains de ces facteurs (alimentation, stress, tabac, génétique, soleil, hygiène de la peau et cosmétiques) avec la prévalence ou la gravité de l'acné. L'alimentation semble jouer un rôle important sur l'acné. Le régime dit occidental parait être une alimentation amplifiant l'acné, alors qu'au contraire, la consommation de produits riches en oméga-3 et en fibres est plutôt protectrice. Le stress est un facteur aggravant pour l'acné comme le décrivent les patients acnéiques. La génétique joue également un rôle sur l'acné, notamment les gènes impliqués dans l'inflammation et le métabolisme des androgènes, même si le nombre d'études est encore assez faible. Le soleil (particulièrement la lumière bleu et rouge) améliore les lésions d'acnés, mais est incompatible avec certains traitements et pourrait entrainer un effet rebond. L'impact d'autres facteurs sur l'acné est plus incertain. C'est le cas du tabac, pour lequel les différentes études sont contradictoires. L'hygiène de la peau semble avoir peu ou pas d'effet sur l'acné et les cosmétiques paraissent peu impliqués dans le développement de l'acné.

3 Outils thérapeutiques

3.1 Introduction

Parmi les traitements ayant reçu une AMM pour le traitement de l'acné, on compte différentes classes de médicaments. Ils comprennent les antibiotiques, un antibactérien, les rétinoïdes, un peroxyde, des hormones et le zinc (Tableau 11). Tous les mécanismes d'action de ces médicaments sont résumés dans le Tableau 15 en fin de chapitre. Ce chapitre concerne uniquement ces produits, et il ne sera pas abordé les traitements complémentaires, tels que la microchirurgie, le peeling, le laser, la photothérapie dynamique… Cette partie ne développera pas non plus les produits et techniques additionnelles telles que l'homéopathie, la phytothérapie (Azimi et al., 2012), l'utilisation de probiotiques (Roudsari et al., 2013) ou de méthode d'acupuncture (Cao et al., 2013) ainsi que les produits dermo-cosmétologiques.

Tableau 11 : Traitements médicamenteux ayant une AMM pour l'acné en 2014 (Thériaque, 2014). VO = voie orale ; VL = voie locale.

Classe	Molécules
Antibiotiques	Macrolides : Erythromycine (VL et VO), Lincosamide : Clindamycine (VL) Cyclines : Doxycycline (VO), Lymécycline (VO), Métacycline (VO), Minocycline (VO)
Antibactérien	Acide azélaïque (VL)
Rétinoïdes	Trétinoïne (VL) ; Isotrétinoïne (VL et VO) ; Adapalène (VL)
Peroxyde	Peroxyde de benzoyle (VL)
Traitements hormonaux	Estroantiandrogènes (éthinylestradiol + acétate de cyprotérone) (VO)
Zinc	Gluconate de zinc (VO)

3.2 Antibiotiques

Trois classes d'antibiotiques sont utilisées en France dans le traitement de l'acné. Ce sont les macrolides, les lincosamides qui sont apparentées aux macrolides et les cyclines.

3.2.1 Macrolides et apparentés (lincosamide)

L'érythromycine est un macrolide utilisé sous forme locale et orale dans le traitement de l'acné. Quatre spécialités contenant de l'érythromycine à 4 % ont reçu une AMM pour le traitement de l'acné par voie locale et 3 spécialités sont utilisées par voie orale (Tableau 12) (Thériaque, 2014).

Tableau 12 : Liste des spécialités contenant de l'érythromycine indiquées dans le traitement de l'acné (Thériaque, 2014)

Voie locale	Voie orale
Eryacné ® : 4 %, solution pour application cutanée	Egery ® : 250 mg, microgranules gastro-restistants en gélule
Eryfluid ® : 4 %, lotion	Ery ® nourrisson : 125 mg, granules en sachet
Erythrogel ® : 4 %, gel pour application cutanée	Ery Gé ® enfant : 250 mg, granules en sachet
Erythromycine Bailleul ® : 4 %, solution pour application cutanée	Ery Gé ® : 500 mg, comprimé
	Erythrocine ® : • 500 mg, granules pour solution buvable en sachet-dose • 1g, granules pour solution buvable en sachet-dose • 500 mg, comprimé pelliculé

Les caractéristiques d'utilisation de l'érythromycine par voie locale sont résumées en Annexe 6 et celles de l'érythromycine par voie orale en Annexe 7. Ces tableaux comportent les indications, la posologie et la durée du traitement, le moment de la prise, les principaux effets secondaires, les contre-indications, les précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses.

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques avec un macrocycle lactone composé de 14 éléments ou plus. L'érythromycine est un macrolide à 14 chaînons (Figure 55), qui a été isolé il y a plus de 50 ans. Les macrolides agissent en inhibant la synthèse de protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes (Dorosz et al., 2013). Le ribosome bactérien 70S est composé de deux sous-unités appelées 50S et 30S qui contiennent l'ARN ribosomique (ARNr) et des protéines ribosomiques. La sous-unité 50S est composée de l'ARNr 23S, l'ARNr 5S et de protéines. La sous-unité 30S est composée de l'ARNr 16S et de protéines. La sous-unité 30S se lie à l'ARN messager (ARNm) et débute le cycle ribosomal permettant la traduction. La traduction est l'interprétation des codons de l'ARNm (séquence de trois nucléotides) en acides aminés. La sous-unité 50S permet la synthèse du peptide grâce à une partie catalytique appelée centre petidyl-transférase qui permet la synthèse de la liaison peptidiques entre les acides aminés composant la protéine en cours de formation. Les macrolides se lient de façon réversible à la sous-unité 50S et inhibent son activité provoquant le détachement prématuré de la chaîne de peptides incomplète et la mort cellulaire. Le site de liaison se fait au niveau de l'ARNr 23S (Retsema et Fu, 2001).

Les macrolides ont une excellente pénétration tissulaire et une activité antimicrobienne principalement contre les cocci Gram positifs et des agents pathogènes atypiques (Kanoh et Rubin, 2010). Ils ont également une activité anti-inflammatoire, notamment l'érythromycine. Cette activité anti-inflammatoire est à la fois directe et indirecte. En inhibant la croissance de *P. acnes*, l'érythromycine réduit l'inflammation indirectement car elle diminue la stimulation des sébocytes (Chapitre 1.3.3.1), des kératinocytes (Chapitre 1.3.3.2) et des leucocytes

(chapitre 1.3.3.3) par cette bactérie. La production de composés inflammatoires tels que les cytokines, les métalloprotéinase matricielles et les espèces réactives de l'oxygène (Figure 22) est donc réduite. Cela est valable pour tous les antibiotiques efficaces contre *P. acnes*, car en réduisant sa prolifération, ils diminuent son pouvoir immunogène.

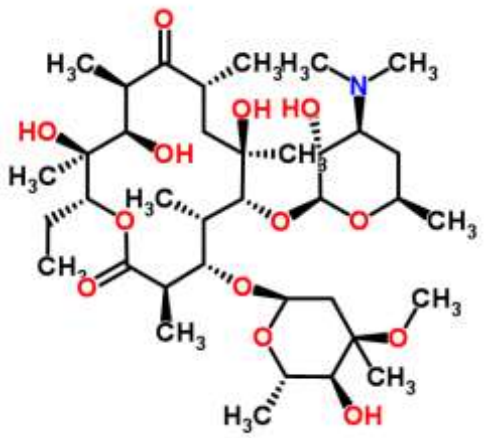

Figure 55 : Schéma de l'érythromycine (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.12041.html)

Mais les macrolides possèdent également un effet anti-inflammatoire direct. En effet, les macrolides modulent les fonctions des cellules inflammatoires, telles que les polynucléaires, les lymphocytes et les macrophages. Ils agissent sur la dégranulation des neutrophiles, le processus d'oxydation, les cytokines, l'apoptose, les mécanismes d'adhésion et le chimiotactisme (Culic et al., 2001) :

- Les macrolides stimulent directement la dégranulation des neutrophiles humains. La dégranulation correspond à la libération de vésicules contenant des molécules antimicrobiennes dans le cytoplasme après phagocytose (appelé phagosome) ou dans le milieu extracellulaire. De cette manière, les macrolides facilitent leur activité antibactérienne directe par stimulation des défenses de l'hôte contre les micro-organismes et réduisent la réaction inflammatoire (Culic et al., 2001).

- L'érythromycine atténue les capacités oxydatives des granulocytes. Cette oxydation, avec production d'espèces réactives de l'oxygène, est nuisible aux bactéries mais aussi pour le tissu de l'hôte si la production est importante et prolongée. La diminution de l'oxydation par l'érythromycine peut être considérée comme étant bénéfique pour le contrôle du processus inflammatoire (Culic et al., 2001).

- Les macrolides en général, et particulièrement l'érythromycine, ont un effet inhibiteur vis-à-vis de certaines cytokines pro-inflammatoires. L'érythromycine diminue la production et la sécrétion d'IL-6, d'IL-8 et de TNFα, lui conférant un vrai rôle immuno-modulateur et anti-inflammatoire (Kanoh et Rubin, 2010). De plus les cytokines IL-6 et IL-8 sont impliqués dans la prolifération des kératinocytes entrainant la formation de comédons (Chapitre 1.2).

- Les macrolides inhibent la chimiotaxie des leucocytes et des neutrophiles. En temps normal, à la suite de l'adhérence à l'endothélium vasculaire, les leucocytes se déplacent entre les jonctions des cellules endothéliales et pénètrent dans le tissu le long du gradient de

concentration de médiateurs. La présence de macrolides empêche ce recrutement de cellules immunitaires et la réaction inflammatoire. Ce phénomène est lié à la diminution de cytokines pro-inflammatoires (Culic et al., 2001).

- L'érythromycine a également un effet pro-apoptotique. En effet, elle accélère l'apoptose des polynucléaires neutrophiles, réduisant leur nombre et entrainant une atténuation de nombreux aspects fonctionnels de ces cellules tels que l'oxydation, et par conséquent exerce une activité anti-inflammatoire (Culic et al., 2001).

- L'érythromycine est capable de réduire les mécanismes d'adhésion cellulaire en réduisant les taux d'intégrines, de sélectines-L et d'ICAM. Cette adhésion est caractéristique du processus inflammatoire des leucocytes. L'inhibition des molécules d'adhésion est considérée comme un mécanisme anti-inflammatoire (Culic et al., 2001; Kanoh et Rubin, 2010).

- L'érythromycine a également la capacité de réduire l'activité de mTORC1 (Melnik et Schmitz, 2013). En effet, l'érythromycine en inhibant la signalisation de l'ERK1/2 et de l'IKKβ entraine une augmentation de l'activité inhibitrice de TSC1 / TSC2 sur Rheb (Chapitre 2.1.3.4, Figure 42). La réduction de l'activité de Rheb empêche l'activation de mTORC1 entrainant une diminution de la lipogenèse, via une atténuation de la synthèse lipidique ainsi qu'une réduction de la croissance et de la prolifération des sébocytes. Cela permet également de réduire la comédogenèse, via une baisse de la prolifération des kératinocytes.

Ces différents mécanismes anti-inflammatoires sont partiellement expliqués. La réduction de l'oxydation est due à l'inhibition du flux de Ca^{2+} dans les neutrophiles par l'érythromycine. En effet, la concentration intracellulaire de Ca^{2+} joue un rôle fondamental dans la transduction du signal et régule de nombreuses enzymes (Kanoh et Rubin, 2010). L'action immuno-modulatrice des macrolides est liée à son action sur les MAPK, NF-κB et l'AP-1 (Chapitre 1.3.3.1). Effectivement, les macrolides inhibent les MAPK (JNK, P38 et ERK), en particulier ERK1/2. Cela empêche l'activation de facteurs de transcription qui induisent des gènes pro-inflammatoires et produit ainsi un effet anti-inflammatoire (Kanoh et Rubin, 2010) L'érythromycine joue également un rôle au niveau des facteurs de transcription NF-κB et l'AP-1 empêchant la réponse cellulaire à une stimulation des récepteurs TLR-4. Elle peut inhiber NF-κB entrainant un arrêt de la synthèse de l'IL-8 dans plusieurs types cellulaires tels que les lymphocytes T, les monocytes ou les fibroblastes. Son action inhibitrice sur AP-1 entraine également une réduction de la production d'IL-8 (Kanoh et Rubin, 2010 ; Yasutomi et al., 2005). Le rôle pro-apoptotique de l'érythromycine sur les neutrophiles est dû à une augmentation, *in vitro*, des taux d'AMPc intracellulaires, connu pour réduire la survie des neutrophiles. Mais ces résultats sont difficiles à confirmer *in vivo* (Kanoh et Rubin, 2010). Enfin, en réduisant l'activité de mTORC1, l'érythromycine diminue l'inflammation via la réduction de l'activation des lymphocytes T et de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes (Chapitre 2.1.3.4) (Melnik et Schmitz, 2013).

La clindamycine est un antibiotique de la famille des lincosamides (apparenté aux macrolides). Il existe 3 spécialités contenant de la clindamycine et ayant reçu une AMM pour l'acné (leur caractéristiques sont résumées en Annexe 8) :

- Dalacine T Topic ® 1 % solution
- Clindafluid ® Gé 1 % Solution
- Zindacline ® 1 % gel

La clindamycine possède une action principalement bactériostatique à l'encontre des bactéries aérobies Gram positif, et d'un large spectre de bactéries anaérobies (Dorosz et al., 2013). Après application cutanée de phosphate de clindamycine, la clindamycine est détectée dans des échantillons de comédons à des teneurs suffisantes pour être active à l'encontre de la plupart des souches de *P. acnes* (Thériaque, 2014). Elle agit de la même façon que les macrolides, en se fixant sur la sous-unité ribosomale 50S des bactéries empêchant la synthèse de protéines. De ce fait, elle possède également un effet anti-inflammatoire indirect en réduisant la population de *P. acnes*. La clindamycine a également des propriétés anti-inflammatoires directes, notamment en agissant sur la production de lipases, sur le chimiotactisme, la phagocytose, la production d'espèces réactives de l'oxygène et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (Del Rosso et Schmidt, 2010) :

- La clindamycine en réduisant la population de *P. acnes*, diminue la production de lipase *in vitro* ainsi que les niveaux d'acides gras dans le sébum des patients. La réduction des concentrations d'acides gras diminue la formation de comédons et la réaction inflammatoire (chapitre 1.1.2.2, chapitre 1.2, chapitre 1.3.2, figure 21).
- La clindamycine diminue également le chimiotactisme. Cela se fait via la réduction de la lipase et des acides gras qui est chimiotactique pour les neutrophiles (Figure 21). De plus, en réduisant la population de *P. acnes*, la clindamycine diminue la production de cytokines chimiotactiques. La clindamycine réduit également la formation de facteurs chimiotactiques en diminuant la formation de C5 (système du complément).
- La clindamycine améliore et potentialise la phagocytose, améliorant son pouvoir antibactérien.
- Elle réduit la production d'espèces réactives de l'oxygène comme l'érythromycine.
- Elle inhibe la synthèse des cytokines pro-inflammatoires IL-1β, IL-6 (permettant de réduire la prolifération des kératinocytes, Chapitre 1.2), IFN-α et du TNF-α même si certains résultats sont contradictoires concernant cette dernière.

3.2.2 Cyclines

Il existe quatre tétracyclines utilisée dans le traitement de l'acné, la doxycycline, la lymécycline, la méthylènecycline ainsi que la minocycline, bien que son utilisation soit désormais restreinte (Tableau 13).

Tableau 13: Liste des spécialités appartenant aux cyclines indiquées dans le traitement de l'acné (Thériaque, 2014).

DCI	Spécialité
Doxycycline	• Doxy ® Gé : 50 et 100 mg, comprimé pelliculé • Doxycycline (Générique des laboratoires: Arrow, Biogaran, Mylan, Ratiopharm, Sandoz) : 100 mg, comprimé pelliculé • Doxylis ® Gé : 100 mg, comprimé sécable • Granudoxy Gé : 100 mg, comprimé pelliculé sécable • Spanor ® : 100 mg, comprimé pelliculé sécable • Tolexine ® Gé : 50 et 100 mg, microgranules en comprimé • Vibramycine N® : 100 mg, comprimé sécable
Lymécycline	• Tetralysal ® : 150 et 300 mg, gélule
Méthylènecycline ou Métacycline	• Physiomycine ® : 300 mg, gélule
Minocycline*	• Mestacine ® : 100 mg, comprimé pelliculé sécable • Minocycline (Générique des laboratoires Mylan) : 50 mg, gelule • Minocycline (Générique des laboratoires: Biogaran, EG, Mylan) : 100mg, comprimé pelliculé sécable (biogaran) ou gelule (EG, Mylan) • Mynocine ® : 50 et 100 mg, gélule

*La minocycline n'a plus d'AMM pour l'acné, mais est indiquée dans les infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié. De plus, ces spécialités sont dorénavant soumises à une prescription hospitalière (Thériaque, 2014).

Les caractéristiques d'utilisation de ces cyclines sont résumées en Annexe 9.

Les cyclines ou tétracyclines sont des molécules composées de quatre cycles (Figure 56). Ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui agissent par inhibition de la synthèse protéique par fixation réversible sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien (Griffin et al., 2011). Comme les macrolides, elles ont un effet anti-inflammatoire indirect en réduisant la population de *P. acnes* et en diminuant ainsi les cytokines inflammatoires, les enzymes et les réactions immunologiques produites par ce germe.

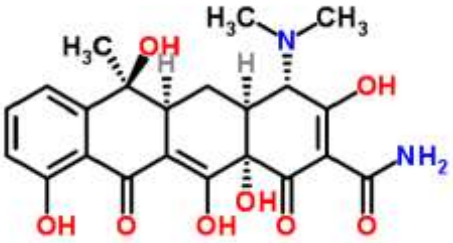

Figure 56 : Schéma d'une tétracycline (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10257122.html)

Les cyclines ont également un effet anti-inflammatoire direct, en agissant sur les cytokines, les métalloprotéinases matricielles, les ROS, l'activité de l'iNOS, l'apoptose ainsi que le chimiotactisme et l'adhérence des neutrophiles :

- Les tétracyclines ont un effet inhibiteur vis-à-vis de certaines cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-1β, l'IL-8, le TNF-α (Leite et al., 2011) ou l'IFN-γ (Sugisaki et al., 2009).

- Les tétracyclines inhibent les métalloprotéinases matricielles (Chapitre 1.3.3.1) mais le mécanisme n'est pas complètement élucidé. Elles inhiberaient directement les MMP formées ainsi que leur expression. L'inhibition directe des MMP semble être due à une interaction entre les tétracyclines et des ions métalliques à l'intérieur des MMP. La doxycycline serait plus efficace que la minocycline. La diminution de l'expression des MMP serait une conséquence de l'inhibition de cytokines inductrices des MMP par les tétracyclines (Griffin et al., 2011). De plus la doxycycline a montré un effet inhibiteur sur les proMMP-2 (Chapitre 1.3.3.2) (Choi et al., 2008).

- Les tétracyclines piègent les espèces réactives de l'oxygène, notamment la minocycline qui semble être la plus puissante (Griffin et al., 2011). Cette propriété est due à la présence de nombreux cycles phénoliques qui sont similaires à celui de la vitamine E. Ces cycles piègent les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Figure 57) et confèrent aux tétracycline une activité anti-oxydante (Griffin et al., 2010).

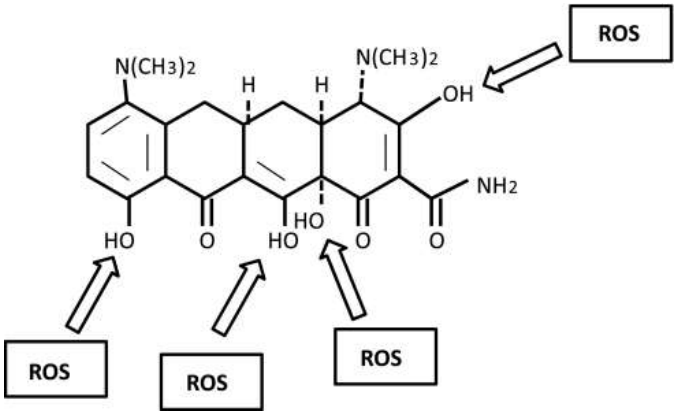

Figure 57: Illustration de la minocycline et de ses radicaux hydroxyles qui peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène (Griffin et al., 2010).

- Les tétracyclines inhibent l'activité d'iNOS (Chapitre 1.1.3.4 et 1.3.3.3) empêchant la production d'oxyde nitrique (NO) qui est connu comme étant un médiateur pro-inflammatoire (Leite et al., 2011).

- Les tétracyclines ont également un effet anti-apoptotique. La minocycline réduit l'expression et l'activité des caspases -1 et -3 qui sont des protéases activées dans la cascade apoptotique (Griffin et al., 2011).

- Les tétracyclines peuvent inhiber le chimiotactisme, réduisant la migration des neutrophiles, ainsi que leur adhérence (Griffin et al., 2011).

- Les tétracyclines, en particulier la doxycycline, peuvent inhiber la prolifération des lymphocytes (Griffin et al., 2011).

La plupart des études sur les mécanismes anti-inflammatoires des cyclines portent sur la doxycycline et la minocycline. La doxycycline a montré une activité anti-inflammatoire *in vivo* plus importante que la minocycline. En revanche la minocycline a une activité anti-oxydante plus importante que la doxycycline grâce à son activité sur les ROS (Leite et al., 2011).

Les mécanismes des tétracyclines conduisant à ces différents effets ne sont pas tous connus. L'étude de Bensman et al. (2012) a montré que l'un des mécanismes anti-inflammatoires de la doxycycline, réduisant la production de l'IL-8 et de la MMP-9, passe par la perturbation des voies de signalisation intracellulaire ERK 1 et 2, p38 et JNK (Chapitre 1.3.3.1, figure 23). Un moyen d'activation de ces MAPK provient de la production de NO et de ROS (Chapitre 1.3.3.2, figure 25). Ainsi NO et $O^{2}\bullet-$ (anion superoxyde) réagissent pour former le peroxynitrite qui active p38 et ERK pour former l'IL-8. L'inhibition de l'iNOS et la capture des ROS par les tétracyclines peut en partie expliquer leur effet sur la réduction de la production de cytokines. La réduction des ROS peut également expliquer l'effet anti-apoptotique des tétracyclines (Chapitre 1.3.3.2).

Les tétracyclines agissent aussi sur la kinase mTORC1 et le facteur de transcription nucléaire FoxO1 entrainant une baisse de l'inflammation et d'autres facteurs de l'acné:

- La doxycycline empêche la sortie nucléaire de FoxO1 (Melnik et Schmitz, 2013). La présence de FoxO1 dans le noyau permet de réduire la prolifération et la différenciation des sébocytes, ainsi que la lipogenèse, la comédogenèse et la réaction inflammatoire (Chapitre 2.1.3.4(d))
- Les tétracyclines inhibent la signalisation de l'IKKβ empêchant l'activation de mTORC1 (Melnik et Schmitz, 2013). Les conséquences sont les mêmes que celles décrites pour les macrolides, c'est-à-dire une diminution de l'inflammation, de la lipogenèse et de la comédogenèse.

3.3 Antibactérien

Le seul antibactérien ayant reçu une AMM et commercialisé en France est l'acide azélaïque (Figue 58). Il est utilisé par voie locale dans deux spécialités (leurs caractéristiques sont résumées en annexe 10) :

-Finacea ® 15 % gel

-Skinoren ® 20 % crème pour application locale

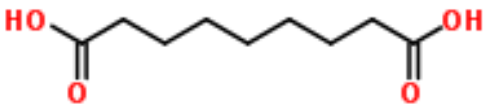

Figure 58 : Schéma de l'acide azélaïque (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2179.html)

L'acide azélaïque tient sont efficacité dans le traitement de l'acné par son action anti-inflammatoire, antimicrobienne et son effet direct sur l'hyperkératose folliculaire.

L'acide azélaïque a un effet anti-inflammatoire par inhibition de l'expression des cytokines IL-1β, IL-6 et TNF-α. Cela est dû à une induction de l'expression de PPARγ, permettant de réduire l'inflammation (Chapitre 1.1.3.4) ainsi qu'à l'inhibition de la phosphorylation de la MAPK p38 (Figure 23) et de NF-κB empêchant la synthèse des cytokines pro-inflammatoire (Mastrofrancesco et al., 2010). L'acide azélaïque régule à la baisse les cathélicidines qui sont des peptides antimicrobiens (Chapitre 1.3.4.1) impliqués dans le processus inflammatoire. Il réduit la production et piège les ROS générés par les neutrophiles diminuant l'oxydation des tissus sur les sites inflammatoires (Akamatsu et al., 1991 ; Sieber et Hegel, 2014). De plus, l'acide azélaïque inhibe l'enzyme Nox1 qui produit l'anion superoxyde $O^{2}\bullet-$ (Chapitre 1.3.3.2), réduisant la production de ROS et l'activation des MAPK et de NF-κB, permettant de réduire l'inflammation (Sieber et Hegel, 2014).

L'acide azélaïque a également une activité antibactérienne en inhibant la croissance des *Propionibacterium* et staphylocoques *in vitro* et *in vivo*. Pour ce faire, l'acide azélaïque pénètre dans le cytoplasme via des transporteurs ioniques ou de manière non sélective. Ce transport dans la bactérie est dépendant du pH. Une fois dans le cytoplasme, l'acide azélaïque modifie le gradient de pH à travers la membrane cellulaire en modifiant le pH intracellulaire (Figure 59) provoquant un dysfonctionnement du métabolisme de la bactérie et une perte d'énergie. Cela touche également la synthèse d'ADN et de protéines qui se retrouvent affaiblis. Du fait de ce mode d'action, le risque de résistance est peu probable, ce qui permet à l'acide azélaïque d'éliminer des bactéries résistantes aux antibiotiques (Sieber et Hegel, 2014). La réduction du nombre de bactéries entraine une baisse des quantités d'acides gras libres dans les lipides de la surface cutanée (Thériaque, 2014).

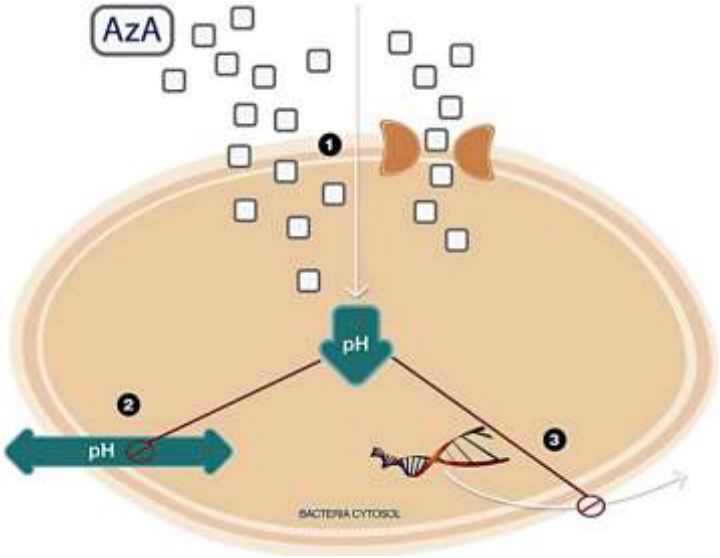

Figure 59 : Illustration des actions antibactériennes de l'acide azélaïque. (1) L'acide azélaïque est transporté dans le cytoplasme des bactéries de deux manières : (a) active, via des transporteurs ioniques et (b) non sélective. (2) Le maintien du gradient de pH à travers la membrane cellulaire est altéré et provoque une perte énergétique, et (3) la synthèse d'ADN et de protéines sont réduites (Sieber et Hegel, 2014).

Enfin, l'acide azélaïque inhibe l'hyperkératinisation. En effet, il diminue la synthèse d'ATP par inhibition d'enzyme de la chaîne respiratoire des mitochondries tel que la NADH déshydrogénase ou la succinate déshydrogénase. Il inhibe de manière réversible la synthèse d'ADN et la prolifération des kératinocytes. Et il réduit l'expression de la filaggrine dans les kératinocytes ainsi que le nombre et la taille des grains de kératohyaline (Profilaggrine) (Chapitre 1.3.5.1). Le traitement par l'acide azélaïque a donc montré une réduction de l'épaisseur de la couche cornée et du nombre de comédons (Sieber et Hegel, 2014).

3.4 Rétinoïdes

Les rétinoïdes sont utilisés sous forme locale et orale dans le traitement de l'acné. Trois molécules sont utilisées en traitement local : la trétinoïne, l'isotrétinoïne et l'adapalène. Seul l'isotrétinoïne est utilisée par voie orale (Tableau 14).

Tableau 14 : Liste des spécialités appartenant aux rétinoïdes indiquées dans le traitement de l'acné (Thériaque, 2014).

	Voie locale	Voie orale
Trétinoïne	- Effederm ® : 0.05 % crème et solution pour application cutanée - Ketrel ® : 0.05 % crème - Locacid ® : 0.05 % crème et lotion - Retacnyl ® : 0.025 % et 0.05 % crème	
Isotrétinoïne	Roaccutane ® : 0.05% gel pour application local	- Contracné Gé* ® : 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg capsule molle - Curacné Gé* ® : 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg capsule molle - Procuta Gé* ® : 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg capsule molle
Adapalène	Differine ® : 0.1 % crème et gel Adapalène TEVA ® : 0.1 % crème et gel Adapalène ZENTIVA ® : 0.1 % crème et gel	

* Les spécialités contenant de l'isotrétinoïne dosée à 40 mg ne comportent pas la mention « Gé » car leur princeps, le Roaccutane ®, qui est retiré du marché aujourd'hui n'avait pas de dosage à 40 mg.

Les caractéristiques d'utilisation des rétinoïdes par voie locale sont résumées en Annexe 11 et celles de l'isotrétinoïne par voie orale sont disponibles en Annexe 12.

3.4.1 Les rétinoïdes par voie locale

Les rétinoïdes topiques ont différentes vertus dans le traitement de l'acné. Les rétinoïdes permettent de détruire les comédons ouverts et fermés, ils suppriment le développement de nouveaux microcomédons, ils inhibent les réactions inflammatoires et améliorent la pénétration d'autres produits utilisés pour traiter l'acné. Il en résulte une réduction des lésions inflammatoires et non-inflammatoires (Figure 60). Ils sont également susceptibles de maintenir une certaine rémission de l'acné par l'inhibition de la formation de microcomédons, prévenant ainsi l'apparition de nouvelles lésions (Krautheim et Gollnick, 2004).

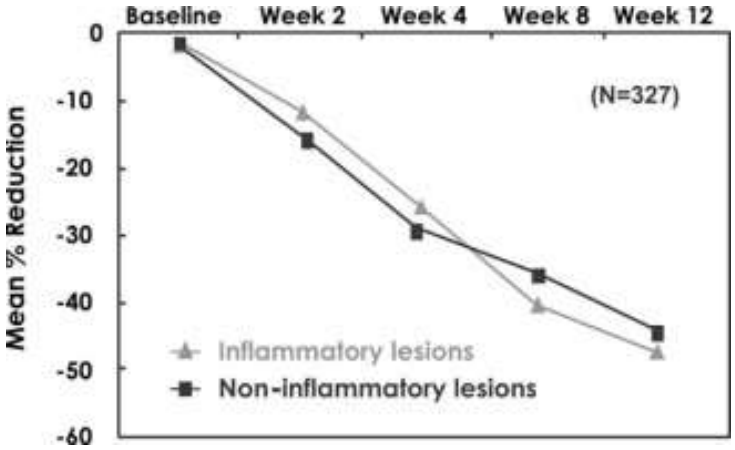

Figure 60 : Effet de la thérapie par rétinoïde topique sur les lésions inflammatoire et non-inflammatoire (Gollnick et al., 2003).

Les rétinoïdes utilisés par voie locale pénètrent dans le cytosol des cellules pour venir se fixer sur les récepteurs RAR (Retinoic acid receptor, chapitre 1.1.3.5) où ils exercent leurs effets. Les récepteurs RAR et RXR sont classés en sous-types α, β, γ qui ont une importance pour les effets biologiques des rétinoïdes. RAR-β se trouvent principalement dans le derme, alors que RAR-α et RAR-γ se trouvent surtout dans l'épiderme. En revanche aucun rétinoïde ne se lie directement aux récepteurs RXR (Rigopoulos et al., 2004). Les RAR ont des domaines distincts de liaisons pour les rétinoïdes et l'ADN. Ils fonctionnent par paire, soit de récepteurs identiques pour former des homodimères RAR-RAR ou par des récepteurs différents appelés hétérodimères RAR-RXR (retinoid X receptor, chapitre 1.1.3.5). En présence de rétinoïdes, les hétérodimères se lient à des séquences spécifiques d'ADN au niveau de sites nommés « retinoic acid response element » (RARE) qui sont situés dans une région promotrice de nombreux gènes. Il en découle une modification de l'activité transcriptionnelle des gènes sensibles aux rétinoïdes, notamment des gènes agissant sur les kératinocytes (Kang et Voorhees, 1998). En modifiant la biologie des kératinocytes, la trétinoïne agit comme un comédolytique et normalise la maturation de l'épithélium folliculaire, empêchant donc la formation de nouveaux comédons. L'étude d'un modèle animal (la souris) a permis de décrire les étapes de l'action de la trétinoïne *in vivo*. Initialement, après les premiers jours d'application, on observe une phase inflammatoire avec une dégranulation mastocytaire ainsi qu'une activation des lymphocytes et des cellules de Langerhans. Lors de la deuxième semaine, il y a une hyperplasie épidermique avec une augmentation de la taille de la couche

granuleuse. Puis la couche cornée devient désorganisée et les comédons se rompent (Webster, 1998).

La trétinoïne agit très spécifiquement au niveau de la kératinisation anormale de l'infra-infundibulum du follicule sébacé acnéique, en augmentant le turnover des cellules épithéliales et en normalisant la couche cornée qui devient moins cohérente (via la modulation de l'agrégation des filaments de kératine). Cela permet à la couche cornée de se détacher et de s'éliminer facilement avec le sébum. Ainsi la trétinoïne montre à la fois un effet préventif sur la formation des microcomédons et un effet curatif en éliminant microcomédons et comédons déjà formés (Gollnick et Schramm, 1998).

Le follicule sébacé, débarrassé du bouchon corné qui l'obstruait, est alors moins anaérobie et moins favorable à la pullulation des *P. acnes.* Ainsi, indirectement, les rétinoïdes ont un effet anti-inflammatoire par la réduction des médiateurs pro-inflammatoires issu de *P. acnes*. De plus, le follicule devient aussi plus accessible à l'action des antibiotiques locaux ou du peroxyde de benzoyle (Rigopoulos et al., 2004). Cependant la trétinoïne augmente la perméabilité du sac folliculaire aux agents chimiotactiques libérés par le *P. acnes* et, par conséquent, l'inflammation. Certes, cela a l'avantage d'accélérer l'évolution des papulo-pustules et de les empêcher de se transformer en nodules profonds, mais cette poussée pustuleuse du début du traitement (2 à 4 semaines) peut inquiéter un malade non prévenu et le conduire à abandonner le traitement (Rigopoulos et al., 2004).

Les rétinoïdes réduisent également l'inflammation via plusieurs procédés, notamment l'adapalène (Gollnick et Schramm, 1998):

- En se fixant avec leurs récepteurs RAR-RXR, ils inhibent la synthèse de l'IL-6 en antagonisant le facteur de transcription NF-IL6. Ils inhibent également le facteur de transcription AP-1 (Chapitre 1.3.3.1 et figure 23) responsable de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de métalloprotéinase matricielles (Krautheim et Gollnick, 2004). La figure 61 présente ce mécanisme (Norris, 2005).

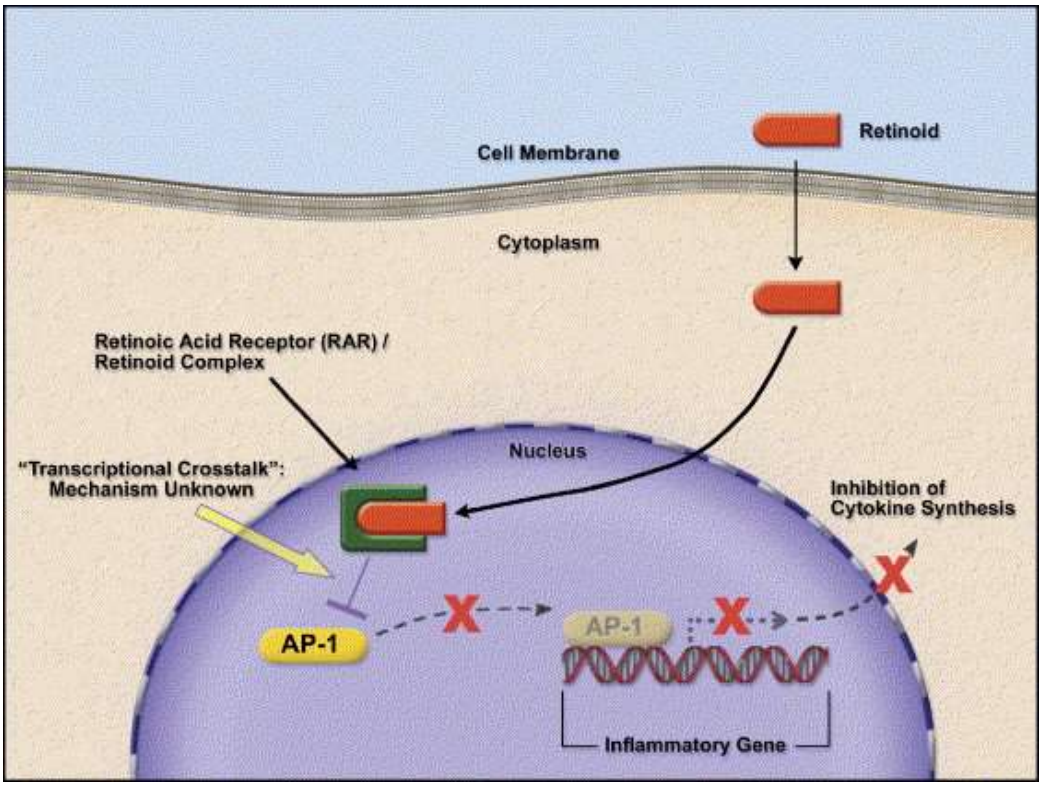

Figure 61 : Schéma de l'action des rétinoïdes sur le facteur de transcription AP-1 via les récepteurs nucléaires RAR (Norris, 2005).

- Ils inhibent la libération de prostaglandines, de leucotriènes et de cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN-γ et l'IL-1α (Krautheim et Gollnick, 2004).

- Les rétinoïdes inhibent l'expression et l'activation des récepteurs TLR2 et TLR4. Cela a pour conséquence une réduction de la sécrétion de cytokines induites par *P. acnes* telles que l'IL12p40 et le TNF-α (Liu et al., 2005).

- Le traitement de la peau par l'isotrétinoïne par voie locale (ou orale) permet de réduire la concentration de proMMP-9 et de MMP-13 (Chapitre 1.3.3.1) dans le sébum parallèlement à l'amélioration clinique de l'acné. L'isotrétinoïne inhibe également la sécrétion et l'expression de l'ARNm de proMMP-2 et -9 dans les sébocytes et les kératinocytes ainsi que la MMP-13 dans les kératinocytes. La réduction de certaines proMMP et MMP participe au effet thérapeutique de l'isotrétinoïne, notamment sur l'inflammation (Papakonstantinou et al., 2005).

- Les rétinoïdes augmentent la quantité de céramides dans le sébum, qui sont lysés en sphingosine qui est un lipide antibactérien notamment contre *P. acnes*. Les céramides permettent également de réduire l'hyperkératinisation (Thielitz et al., 2001).

- Ils inhibent la voie des lipoxygénases des neutrophiles responsable du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique qui conduit à la formation de médiateurs inflammatoires tels que les leucotriènes (Chapitre 1.1.2.1, Figure 6, Chapitre 1.4.4). L'adapalène est plus efficace pour inhiber les lipoxygénases que la trétinoïne (Shroot et Michel, 1997).

- Ils inhibent la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles (Shroot et Michel, 1997). Notamment en inhibant la chimiotaxie induite par le leucotriène B4 (Wozel et al., 1991).

- La trétinoïne et l'isotrétinoïne ont un effet inhibiteur sur la libération par les polynucléaires d'enzymes lysosomales qui permettent la dégradation de la paroi folliculaire des comédons facilitant la libération de médiateurs inflammatoires dans le derme (Shalita, 2002).

La trétinoïne est le premier rétinoïde topique à avoir été utilisé pour le traitement de l'acné. En raison de la forte irritation cutanée qu'il causait, d'autre rétinoïdes on été développés, et ont abouti à l'isotrétinoïne qui est moins irritant et mieux toléré. Un 3ème rétinoïde a été utilisé, il s'agit de l'adapalène qui présente moins de risques d'irritation que la trétinoïne et l'isotrétinoïne. L'adapalène possède certains des effets biologiques de la trétinoïne mais il a également des propriétés distinctes, notamment une stabilité accrue à la lumière (Figure 62) et une forte lipophilie (Shalita, 2001).

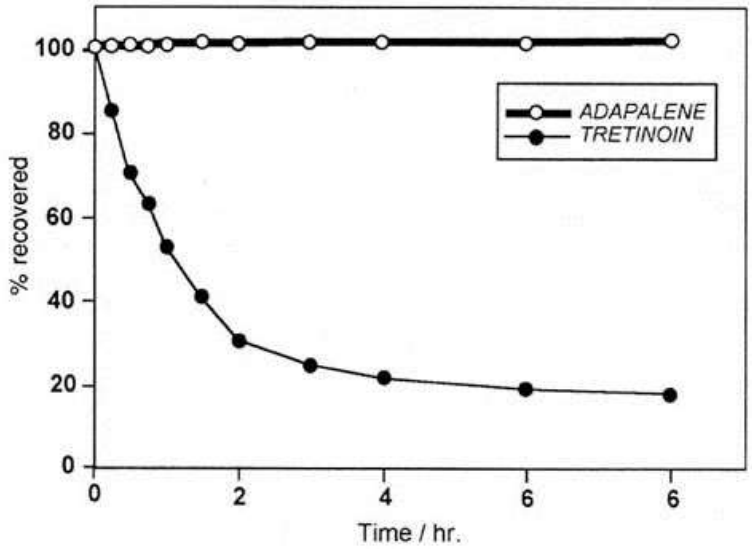

Figure 62 : Stabilité de l'adapalène et de la trétinoïne à la lumière du jour (Shroot et Michel, 1997).

L'adapalène, contrairement à la trétinoïne qui se lie à tous les récepteurs RAR, montre une affinité sélective pour RAR-β et RAR-γ. Etant donné la complexité et la subtilité des voies de signalisation, ce profil de liaison plus sélective est suggéré pour expliquer les propriétés uniques de l'adapalène. Cela confère à l'adapalène une action anti-inflammatoire plus importante que les autres rétinoïdes améliorant plus rapidement les lésions inflammatoires lors du traitement de l'acné en comparaison de la trétinoïne. En revanche l'adapalène n'a pas d'effets directs sur *P. acnes* et ne contribue donc pas au développement de résistance contrairement aux antibiotiques (Chapitre 4.2) (Shalita, 2001).

3.4.2 L'isotrétinoïne par voie orale

Le seul rétinoïde utilisé par voie orale est l'isotrétinoïne (Figure 63). Ce traitement a des répercussions sur les principaux facteurs étiologiques impliqués dans l'acné. De fait, l'isotrétinoïne intervient au niveau du cycle de la cellule, sa différentiation, sa survie et l'apoptose. Il en résulte (1) une réduction de la taille et l'activité des glandes sébacées ainsi que de la lipogenèse, (2) une normalisation de la kératinisation, (3) une réduction de

l'inflammation, et (4) une réduction de la population de *P. acnes.* Ces quatre répercussions sont décrites ci-après.

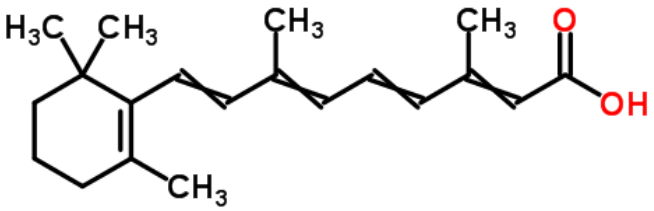

Figure 63 : Formule de l'isotrétinoïne (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5337.html)

3.4.2.1 Réduction de l'hyperséborrhée, et modification de la composition du sébum

L'isotrétinoïne ou acide 13-cis rétinoïques inhibe de manière signification la prolifération et la différenciation des sébocytes ainsi que la synthèse de lipides que ce soit *in vivo* ou *in vitro*. Cela permet de réduire la taille des glandes sébacées et la sécrétion de sébum de 90 %. L'action de l'isotrétinoïne se fait via 4 mécanismes :

- Le premier mécanisme correspond à l'activation des récepteurs RAR et RXR dans les sébocytes. Cependant l'isotrétinoïne n'a pas ou peu d'affinité vis-à-vis de ces récepteurs, mais agit comme une pro-drogue qui est convertie au niveau intra-cellulaire en métabolites agonistes de ces récepteurs (Zouboulis, 2001 ; Layton, 2009). L'un de ces métabolites est la trétinoïne, appelé aussi acide tout-trans-rétinoïque (ATRA), qui provient de l'isomérisation de l'isotrétinoïne. En effet, en administrant de l'isotrétinoïne à une culture de sébocytes on constate une légère augmentation de sa concentration intra-cellulaire suivie d'une baisse rapide (Figure 64). En revanche, on observe une augmentation marquée des taux intra-cellulaires de trétinoïne, qui par la suite diminuent beaucoup plus lentement que ceux de l'isotrétinoïne. Cette isomérisation est spécifique aux sébocytes car l'administration d'isotrétinoïne à des kératinocytes n'a pas entrainé les mêmes résultats, en effet, le traitement des kératinocytes par l'isotrétinoïne n'entraine pas la formation de trétinoïne (Tsukada et al., 2000).

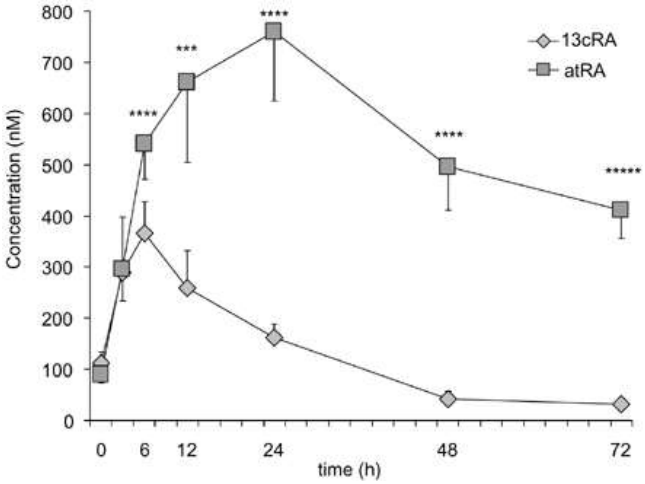

Figure 64 : Métabolisme de l'acide 13-cis rétinoïque (13cRA) après administration à une culture de sébocytes, ainsi que de l'acide tout-trans-rétinoïque (atRA) (Tsukada et al., 2000).

La trétinoïne exerce son action antiproliférative sur les sébocytes en se fixant sur les récepteurs RAR. En revanche la fixation sur les récepteurs RXR n'inhibe pas la prolifération des sébocytes (Tsukada et al., 2000).

- Le second mécanisme d'action de l'isotrétinoïne correspond à une induction de l'apoptose des sébocytes en agissant sur leur cycle cellulaire, notamment les phases G1 et S comme en atteste la diminution de la synthèse d'ADN, l'augmentation de l'expression de la protéine p21 (protéine qui inhibe la progression de la phase G1 à S) et la diminution de la cycline D1 (nécessaire pour la transition de la phase G1 à la phase S) (Nelson et al., 2006). En réduisant la synthèse de l'ADN lors de ces phases, l'isotrétinoïne conduit à l'arrêt du cycle cellulaire. Cela entraine une faible augmentation de l'apoptose des sébocytes 48 à 72 h après l'administration de l'isotrétinoïne, qui devient plus importante après une semaine. Cet effet est également spécifique aux sébocytes et n'a pu être reproduit sur les kératinocytes. En revanche, cet effet est spécifique de l'isotrétinoïne, la trétinoïne n'induit pas d'apoptose, ce mécanisme est donc indépendant des récepteurs RAR (Zouboulis, 2006). Cet effet apoptotique est dû, au moins en partie, à l'expression de la « neutrophil gelatinase associated lipocalin » (NGAL). Cette protéine voit sa concentration fortement augmentée après traitement des sébocytes par l'isotrétinoïne. Les sébocytes présentent des récepteurs pour cette protéine qui induit leur apoptose (Nelson et al., 2008).

L'isotrétinoïne augmenterait également l'expression des facteurs de transcription FoxO dont FoxO1 (Chapitre 2.1.3.4). En effet, l'acide tout-trans-rétinoïque (provenant de l'isomérisation de l'isotrétinoïne) induit l'expression de FoxO3 dans les cellules de neuroblastome. FoxO3 est le plus fort activateur de promoteur de FoxO1, ce qui augmente sa transcription. Dans ces cellules, l'expression de gènes cibles de FoxO est régulée à la hausse ; gènes qui interviennent dans l'inhibition du cycle cellulaire, comme le gène p27 (Chapitre 2.1.3.4(d)) qui induit l'apoptose. Les rétinoïdes entrainent en plus du gène p27, la régulation à la hausse du gène p21 et une régulation négative des cyclines D1 et D2 via l'augmentation de FoxO1 (consécutive à FoxO3). Ces résultats sont comparables aux changements observés dans les sébocytes traités par l'isotrétinoïne (augmentation de p21 et diminution de la cycline D1) (Melnik, 2010).

La diminution de la production de sébum est due à régulation à la baisse des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et des stérols, qui sont caractéristiques des glandes sébacées différenciées. En revanche, l'isotrétinoïne permet une régulation à la hausse de gène codant pour des protéines structurales de la matrice extracellulaire telles que les collagènes ou la fibronectine. Cela explique les effets bénéfiques de l'isotrétinoïne sur le photovieillissement de la peau. Environ la moitié des gènes qui subissent une modification de leur expression par l'isotrétinoïne provient d'une sensibilité de leur promoteur aux récepteurs RAR (Nelson et al., 2009).

- Le troisième mécanisme concerne la formation de la 5α-dihydrotestostérone (5α-DHT) qui induit la prolifération des sébocytes, et la production de sébum (Chapitre 1.1.3.1 et tableau 4). Le traitement par l'isotrétinoïne ne modifie pas les taux d'androgènes sériques

(Cetinözman et al., 2014), ni leur production par les gonades ou les glandes surrénales (Boudou et al., 1994). En revanche, l'isotrétinoïne permet à la fois de réduire de 80 % la formation de 5α-DHT par la peau, de privilégier la réduction 5β des androgènes par le foie au détriment de la réduction 5α et d'abaisser la concentration sérique en 5α-DHT (Boudou et al., 1994). La réduction de la synthèse de la 5α-DHT se fait également par l'inhibition de l'enzyme rétinol déshydrogénase-4 qui convertit la 3α-androstanediol en dihydrotestostérone, par l'isotrétinoïne (Karlsson et al., 2003).

- Enfin, l'isotrétinoïne diminue les concentrations d'IGF-1 chez les patients acnéiques (Feily et Namazi, 2011). Pour rappel, l'IGF-1 entraine une augmentation de l'action des androgènes, de la lipogenèse (Chapitre 1.1.3.2, Chapitre2.1.3.4(d)) et de la prolifération des kératinocytes (Chapitre 1.2 et chapitre 1.3.5.2). L'IGF-1 active également mTORC1 et inhibe FoxO1 provoquant la prolifération et la différenciation des sébocytes, l'activation de la lipogenèse, la prolifération des kératinocytes ainsi que l'induction d'une réponse inflammatoire via les lymphocytes T, les cytokines et les MMP (Chapitre 2.1.3.4(d)). Par ce mécanisme, l'isotrétinoïne peut contribuer à réduire l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation ainsi que l'inflammation.
Une régulation à la hausse de FoxO1 induite par l'isotrétinoïne devrait supprimer l'expression et l'activité des récepteurs des androgènes (AR) (Chapitre 2.1.3.4(d)). Boudou et al. (1995) ont trouvé une réduction des protéines des AR dans la peau de patients atteints d'acné après traitement par isotrétinoïne. L'expression des protéines des AR était diminuée d'un facteur 4 et la capacité de liaison des AR d'un facteur 2,6.

L'isotrétinoïne, en plus de réduire la quantité de sébum, modifie le profil des lipides. A la surface de la peau, il diminue fortement la fraction d'ester de cire, légèrement celle de squalène, mais augmente la part du cholestérol. Au niveau des lipides contenus dans les comédons, il réduit la fraction de triglycérides et augmente celle des stérols et des céramides **(**Orfanos et Zouboulis, 1998).

3.4.2.2 Normalisation de la kératinisation

L'isotrétinoïne produit une réduction significative de la comédogenèse en diminuant l'hyperkératinisation (Layton, 2009). En effet, l'isotrétinoïne, comme tous les rétinoïdes, inhibe la prolifération des kératinocytes folliculaires et en altère la différenciation terminale (Orfanos et Zouboulis, 1998). Guy et al. (1996) ont montré que l'isotrétinoïne entraine une parakératose du follicule pilo-sébacé, avec une diminution de la division et une différenciation anormale des kératinocytes. L'étude de l'effet de l'isotrétinoïne sur des kératinocytes isolés de Schroeder et Zouboulis (2007), a révélé que la diminution de la prolifération des kératinocytes est due à une modulation de leur différentiation. Cependant, le mécanisme au niveau de l'activité métabolique des kératinocytes n'est pas connu (Layton, 2009).
La réduction de la 5α-DHT et de l'IGF-1 (chapitre 4.3.2.1) avec l'isotrétinoïne peut potentiellement faire partie des mécanismes impliqués dans la réduction de la kératinisation car ces deux hormones induisent la prolifération des kératinocytes (Chapitre 1.2).

3.4.2.3 Diminution de l'inflammation

La réduction de l'inflammation grâce à l'isotrétinoïne fait intervenir plusieurs mécanismes :

- Tout comme les rétinoïdes utilisés par voie locale (Chapitre 4.3.1), l'isotrétinoïne permet de réduire la concentration des MMP-9 et MMP-13 dans le sébum conjointement à l'amélioration clinique de l'acné. Il réduit également la sécrétion et l'expression de l'ARNm de proMMP-2 et -9 dans les sébocytes et les kératinocytes ainsi que la MMP-13 dans les kératinocytes (Papakonstantinou et al., 2005). Cette réduction des MMP pourrait être due à l'effet inhibiteur de FoxO1 et FoxO3 sur l'expression des MMP en modifiant l'activité des promoteurs des MMP (Melnik, 2011).
- L'isotrétinoïne inhibe la migration des leucocytes polynucléaires dans la peau (Zouboulis, 2006).
- Le traitement par isotrétinoïne de patients atteints d'acné permet de réduire leur niveau d'IL-4, d'IL-17, de TNF-α ainsi que d'IFN-γ. Cela montre que l'isotrétinoïne empêche le fonctionnement des lymphocytes T CD4+ (Th1, Th2 et Th17) qui sécrètent ces cytokines (Karadag et al., 2012). Elle réduit également les concentrations d'IL-1α et d'IL-1β (Bergler-Czop et Brzezińska-Wcisło, 2014).
- L'isotrétinoïne réduit l'expression des récepteurs TLR-2 sur les monocytes ainsi que la production des cytokines IL-1β, IL-6, IL-10 et IL-12p70 par ces cellules en réponse à *P. acnes*. Cet effet persiste six mois après l'arrêt du traitement, ce qui indique que la modulation des récepteurs TLR-2 peut être impliquée dans la réponse thérapeutique durable à l'isotrétinoïne (Dispenza et al., 2012).
- La réduction des taux de 5α-DHT (Chapitre 3.4.2.1) pourrait également permettre de réduire la sécrétion de l'IL-1α, l'IL-6 et du TNF-α par les sébocytes.
- L'isotrétinoïne permet de réduire la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Chapitres 1.3.3.2 et 1.3.4.2) notamment l'anion superoxyde $O^{2}\bullet-$ produit par les polynucléaires neutrophiles. L'augmentation nucléaire de FoxO1 peut expliquer cet effet car elle se fixe à des promoteurs de gènes qui codent pour le manganèse superoxyde dismutase (MnSOD, chapitre 1.3.4.2) et la catalase qui sont deux puissants antioxydants (Melnik, 2011). De plus, l'augmentation nucléaire de FoxO1 peut s'expliquer par la réduction de la concentration en IGF-1 (Chapitre 3.4.2.1).
- L'isotrétinoïne permet de réduire l'expression de peptides antimicrobiens tels que hBD-2 (Chapitre 1.3.4.1) (Borovaya et al., 2014).

3.4.2.4 Réduction de la colonisation de *P. acnes*

L'isotrétinoïne par voie orale n'a pas d'action antimicrobienne directe, mais en réduisant considérablement la sécrétion de sébum (90%) et la taille du canal pilo-sébacé, il modifie le micro-environnement à l'intérieur du canal le rendant moins favorable à la colonisation par *P. acnes*. Il en résulte une réduction de la population de *P. acnes* beaucoup plus importante que celle observé avec un traitement antibiotique oral ou topique (Layton, 2009). Lumsden et al. (2011) montrent que l'augmentation de la protéine NGAL (qui induit l'apoptose, chapitre 3.4.2.1) est suivie par une diminution à la fois de la production de sébum et de la population de *P. acnes*. Cela suggère que la modification du milieu de *P. acnes* conduit à une réduction

de sa colonisation. L'isotrétinoïne augmente les mécanismes de défense de l'hôte et modifie le chimiotactisme des monocytes, expliquant une partie de ses effets anti-inflammatoires. La réduction de la population de *P. acnes* contribue également à la réduction de la réaction inflammatoire (Layton, 2009).

3.5 Peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle (Figure 65) est un médicament ayant reçu une AMM pour le traitement de l'acné par voie topique. Il existe 7 spécialités commercialisées en France sous forme de gel ou de pain dermatologique dosées entre 2,5 et 10 % (leurs caractéristiques sont résumées en Annexe 13) :

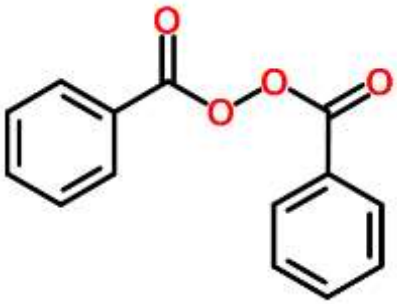

Figure 65 : Schéma du peroxyde de benzoyle (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.6919.html)

Le peroxyde de benzoyle agit principalement comme un agent antimicrobien via la réduction de la population de *P. acnes* et limite la prolifération et l'adhésion des kératinocytes. Il possède également une légère action anti-inflammatoire ainsi qu'un faible effet anti-comédogène. En revanche il ne possède pas de capacité sébo-réductrice (Gollnick et Schramm, 1998), mais au contraire, il pourrait l'augmenter. En effet, Cunliffe et al. (1983) ont observé une augmentation de la quantité de sébum de 22,5 % chez des patients traités par du peroxyde de benzoyle à 5 %. Ils ont attribué cette augmentation à l'effet comédolytique du traitement, entrainant une libération du sébum vers la partie supérieure du canal pilo-sébacé.
Le peroxyde de benzoyle, lipophile, diffuse dans les follicules pilo-sébacés. Il y libère de l'acide benzoïque ainsi que des radicaux libres oxygénés qui oxydent les protéines bactériennes (Dutil, 2010). Cela permet une réduction de 90 % de la colonisation de *P. acnes* ce qui entraine une diminution d'environ 40 % des acides gras libre à la surface de la peau (Chapitre 1.3.2 ; Figure 21) (Gollnick et al., 2003). L'effet anti-inflammatoire du peroxyde de benzoyle est dû à une réduction des radicaux libres d'oxygène d'après Gollnick et Schramm, (1998) ce qui va à l'encontre de ce qu'affirme Dutil (2010). Il a également un effet anti-inflammatoire indirect via la réduction de la population de *P. acnes*. L'effet anti-comédogène serait aussi dû à la réduction de la population de *P. acnes* et se traduit par une réduction de 10 % des comédons (Gollnick et Schramm, 1998). Enfin, il amplifie l'action de FoxO1 (Hay, 2011).

3.6 Hormonothérapie

L'association de 35 µg d'éthinylestradiol et de 2 mg d'acétate de cyprotérone représente le seul traitement d'action anti-androgène ayant une AMM pour le traitement de l'acné. Cette association présente également une action contraceptive et ne doit donc pas être associée à un contraceptif. Cette association existe sous plusieurs noms de spécialités (ANSM, 2014 ; Thériaque, 2014) (leurs caractéristiques sont résumées en Annexe 14) :

- Diane ® 35 microgrammes, comprimé enrobé
- Evepar ® 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- Minerva ® 35 microgrammes
- Cyproterone/Ethinylestradiol TEVA ® 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé

La pilule contraceptive Triafemi ® peut être utilisée comme contraceptif chez la patiente acnéique mais ne possède pas d'indication dans le traitement de l'acné et ne sera donc pas abordée dans ce chapitre.

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 alpha-hydroxy-progestérone ayant une action anti-androgénique importante par inhibition compétitive de la liaison de la 5α-dihydrotestostérone (5α-DHT) avec ses récepteurs, notamment les récepteurs aux androgènes (AR) (Chapitre 1.1.3.1), permettant de freiner la production et l'excrétion de sébum (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013). De plus, l''acétate de cyprotérone inhibe l'activité de la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD), responsable de la transformation de la DHEA en androstènedione (Figure 10) dans les sébocytes. Cet effet participe à son action anti-androgène (Fritsch et al., 2001). Cette action anti-androgénique peut avoir un effet direct sur la comédogenèse, qui est connu pour être influencée par les androgènes (Thiboutot et Chen, 2003) (Chapitre 1.2). En effet, la prescription d'un traitement avec des propriétés anti-androgènes tel que Diane 35 entraine une diminution du nombre de comédons (Cunliffe et al., 2004). De plus, le traitement via l'acétate de cyprotérone par voie topique ou orale améliore les lésions d'acné (Lai et al., 2012). En revanche des études *in vitro* sur des sébocytes et des kératinocytes n'ont pas montré d'effets significatifs de l'acétate de cyprotérone sur la prolifération induite par la testostérone. Néanmoins, il inhibe la prolifération des sébocytes par la 5α-DHT (Seiffert et al., 2007).

L'éthinylestradiol permet de réduire la production de sébum et de diminuer les lésions d'acné en agissant sur le foie pour augmenter la synthèse d'une hormone, la « sex hormone binding globulin » (SHBG), qui lie la testostérone et diminue donc les taux circulants et la disponibilité de la testostérone libre. Les œstrogènes dont fait partie l'éthinylestradiol possèdent différents effets sur l'acné. En plus de leur activité anti-androgénique, ils jouent un rôle sur l'inflammation. En effet, l'activation des récepteurs aux œstrogènes (ER) permet d'inhiber la MMP-9 qui est impliquée dans l'inflammation lors de l'acné (Chapitre 1.3.3.1). Les œstrogènes bloquent également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF-α. Ils suppriment le recrutement des monocytes et l'activation des macrophages sur les sites inflammatoires (Arora et al., 2011). Ces effets anti-inflammatoires

n'ont pas été étudiés dans le cas de l'acné mais dans d'autres pathologies telles que la pleurésie ou dans les anomalies du remodelage osseux (Vegeto et al., 2002).

L'association de l'acétate de cyprotérone et de l'ethinylestradiol permet à la spécialité Diane 35 ® d'avoir un rôle de contraceptif. Ce rôle se manifeste par un effet antigonadotrope, caractérisé par une suppression de l'ovulation entrainant une inhibition de la production ovarienne d'androgènes. Cela permet de réduire la concentration sérique d'androgène et de diminuer la production de sébum (Thiboutot et Chen, 2003 ; Lai et al., 2012 ; Thiboutot, 2004).

3.7 Gluconate de zinc

Le gluconate de Zinc (Figure 66) est un médicament utilisé dans le traitement de l'acné par voie orale. Il existe 3 spécialités commercialisées en France, sous forme de gélules ou d'ampoules buvables (leurs caractéristiques sont résumées en Annexe 15) :

- Effizinc ® 15 mg, gélule
- Granions de zinc ® 15 mg / 2 mL, solution buvable en ampoule
- Rubozinc ® 15 mg, gélule

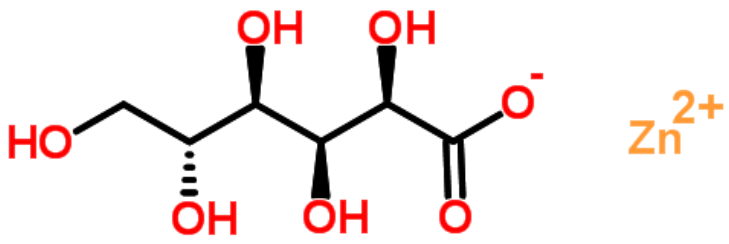

Figure 66 : Schéma du gluconate de zinc (http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.391659.html)

L'utilisation du gluconate de zinc chez les patients atteints d'acné est principalement liée à ses propriétés anti-inflammatoires :

- Il diminue la production du TNF-α qui est une cytokine pro-inflammatoire (Gollnick et al., 2003). De plus, le TNF-α induit la lipogenèse des sébocytes humaines via FAS et SREBP-1 (Chapitre 1.1.3.5), sa réduction pourrait entrainer une réduction de l'hyperséborrhée.
- Il module l'expression des protéines d'adhésion ICAM-1 et VLA-3, qui sont chargées de faciliter le recrutement lymphocytaire et la circulation des cellules inflammatoires (Chapitres 1.3.3.1 et 1.4) (Brocard et Dréno, 2011).
- Il inhibe l'augmentation de l'expression des récepteurs TLR-2 (Chapitre 1.3.3.1) sur les kératinocytes en réponse à *P. acnes* (Jarousse et al., 2007b). Les récepteurs TLR-2 sont responsable de l'augmentation de la synthèse des cytokines IL-1α et IL-8 ainsi que du peptide antimicrobien humans β-défensines-2 (hBD-2) par les kératinocytes. Mais l'étude de Jarousse

et al. (2007b) n'a pas montré de variation de sécrétion d'IL-8 malgré la diminution des TLR-2.

- Il induit la superoxyde dismutase (SOD) qui permet de supprimer les espèces réactives de l'oxygène (ROS) tel que l'anion superoxyde ($O^{2}\bullet$-) (Chapitre 1.3.4.2) (Gollnick et al., 2003)
- Il inhibe la chimiotaxie des lymphocytes polynucléaires (Brocard et Dréno, 2011)

Le gluconate de zinc agit également en inhibant la croissance de *P. acnes*, lui conférant ainsi une activité anti-inflammatoire indirecte. Jasson et al. (2013) ont montré que le gluconate de zinc est capable d'empêcher l'activation de l'immunité innée induite par *P. acnes*. En effet, le gluconate de zinc empêche l'induction de l'expression des récepteurs PAR-2 (proteinase-activated receptors) (Chapitre 1.3.3.2) par *P. acnes* entrainant une régulation négative de l'expression des cytokines TNF-α et TGF-β. Les récepteurs PAR-2, activés par les protéases sécrétées par *P. acnes*, sont également responsables de l'augmentation des cytokines IL-1α et IL-8, des deux peptides antimicrobiens hBD-2 et LL-37 ainsi que des métalloprotéinases matricielles MMP-1 -2 -3 -9 et -13. Ces différents éléments, bien que cela n'ait pas été étudié dans le travail de Jasson et al. 2013, doivent également être régulés à la baisse, conjointement à la réduction des récepteurs PAR-2 (Chapitre 1.3.3.2).
Enfin, le gluconate de zinc possède des propriétés anti-androgènes en modulant l'expression et l'activité de la 5α-réductase, réduisant la formation de 5α-DHT (Brocard et Dréno, 2011). Cette dernière propriété lui confère une hypothétique action sur l'hyperséborrhée et l'inflammation (Chapitre 1.1.3.1 ; Tableau 3).
Pour finir, le gluconate de zinc empêche l'induction à la fois de l'IGF-1 et de l'IGF-1R (Isard et al., 2011) comme l'isotrétinoïne (Chapitre 3.4.2.1). Cela lui permet de réduire l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation et l'inflammation (Chapitre 3.4.2.1).

3.8 En Résumé

Le tableau 15 résume les différents effets des différents médicaments. Tous les traitements qui réduisent la population de *P. acnes* ont un effet indirect sur la réduction de la séborrhée, la diminution de la kératinisation et de l'inflammation car cette bactérie agit sur tous ces facteurs (Chapitre 1.3). Et les médicaments qui augmentent l'activité de FoxO1 et/ou réduisent celle de mTORC1 ont un effet sur la réduction la séborrhée, la diminution de la kératinisation et de l'inflammation (Chapitre 2.1.3.4 (b) et (d)).

Tableau 15 : Effet des différents traitements sur les 4 facteurs de l'acné.
3β-HSD : 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; AR : Récepteur aux androgènes ; DHT : Dihydrotestostérone ; FoxO : Forkhead box protein O ; ICAM : InterCellular Adhesion Molecule ; IFN : Interféron ; IGF : Insulin-like Growth Factor ; IL : Interleukine ; iNOS : inducible nitric oxide synthase ; MMP : métalloprotéases matricielles ; mTORC1 : mammalian target of rapamycin ; NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide ; NGAL : Neutrophil gelatinase associated lipocalin ; Nox : NADPH oxydase ; PAR : Proteinase-Activated Receptors ; PN : Polynucléaire Neutrophiles ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; SHBG : Sex Hormone Binding Globulin ; SOD : SuperOxyde Dismutase ; TLR : Récepteur Toll-like ; TNF : Facteur de nécrose tumorale ; VLA : Very Late Activation antigen.

Action / Traitement	**Réduction de la séborrhée**	**Diminution de la kératinisation**	**Réduction de la population de *P. acnes***	**Anti-inflammatoire**
Erythromycine	↓mTORC1	↓mTORC1 ↓IL-6 ↓IL-8	→Bactériostatique	↓*P. acnes* (effet indirect) ↑Dégranulation des PNN ↓IL-6, IL-8, TNF-α ↓Chimiotaxie leucocytaire ↓ROS ↑Apoptose des PNN ↓Intégrine, Sélectine L et ICAM ↓mTORC1
Clindamycine		↓IL-6	→Bactériostatique	↓*P. acnes* (effet indirect) ↓Lipase ↓Chimiotaxie leucocytaire ↑Phagocytose ↓ROS ↓IL-1β, IL-6, IFN-γ
Cyclines	↑FoxO1 ↓mTORC1	↑FoxO1 ↓mTORC1 ↓IL-8	→Bactériostatique	↓*P. acnes* (effet indirect) ↓IL-1β, IL-8, TNF-α, IFN-γ ↓MMP ↓ROS ↓iNOS ↓Caspase-1 -3 ↓Chimiotaxie PNN ↓Prolifération lymphocytaire ↑FoxO1 ↓mTORC1
Acide Azélaïque		↓Prolifération kératinocytaire ↓NADH déshydrogénase ↓succinate déshydrogénase ↓Filaggrine ↓Kératohyaline ↓ IL-6	→Antibactérien	↓*P. acnes* (effet indirect) ↑PPAR γ ↓IL-1β, IL-6, TNF-α ↓Cathélicidines ↓ROS ↓Nox1

Rétinoïdes cutanés		↑Turnover cellulaire ↓Cohésion cellulaire ↑Céramides ↓IL-1α ↓IL-6	→Modification du milieu : - ↓Anaérobie - ↑Sphingosine	↓*P. acnes* (effet indirect) ↓IL-1α, IL-6, IL-12p40, TNF-α, IFN-γ ↓Prostaglandines ↓Leucotriènes (B4) ↓TLR-2 -4 ↓MMP -2 -9 -13 ↓Lipoxygénases ↓Chimiotaxie PNN ↓Enzymes lysosomales
Isotrétinoïne orale	↓90% sebum ↓Prolifération sébocytaire ↓Différenciation sébocytaire ↑Apoptose ↑NGAL ↑FoxO1 ↓5α-DHT ↓AR ↓IGF-1	↓Prolifération kératinocytaire →Altération de la différenciation kératinocytaire ↓IGF-1 ↓5α-DHT ↓IL-6 ↑FoxO1	→Modification du milieu : ↓90% sebum	↓*P. acnes* (effet indirect) ↓IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-12p70, IL-17, TNF-α, IFN-γ ↓MMP -2 -9 -13 ↓Chimiotaxie PNN ↓TLR-2 ↓5α-DHT ↓ROS ↑FoxO1 ↓IGF-1 ↓hBD-2
Peroxyde de Benzoyle	↑FoxO1	↓*P. acnes* (effet indirect) ↑FoxO1	→Antibactérien ↑ Oxydation des protéines bactériennes	↓*P. acnes* (effet indirect) ↓ ROS ↑FoxO1
Hormonothérapie	↓Liaison 5α-DHT et AR ↓3β-HSD ↓Prolifération sébocytaire ↑SHBG ↓Testostérone libre ↓Androgènes sériques	↓Action des androgènes	(↓ MMP-9) (↓ IL-1, IL-6, TNF-α) (↓Chimiotaxie monocytaire)	
Zinc	↓5α-réductase ↓5α-DHT ↓IGF-1	↓IGF-1 ↓5α-réductase ↓5α-DHT	→Antibactérien	↓*P. acnes* (effet indirect) ↓TNF-α ↓ICAM-1 ↓VLA-3 ↓TLR-2 ↑SOD ↓ ROS ↓Chimiotaxie PNN ↓PAR-2 ↓IGF-1

4 Stratégies thérapeutiques

4.1 Recommandations d'utilisation et d'association des médicaments

Les recommandations pour le traitement de l'acné en France ont été publiées en 2007 par l'ANSM (ex-AFSSAPS) (Annexe 16). Cependant, elles semblent relativement difficiles à utiliser par les professionnels de santé car la classification des grades de l'acné n'est pas précise et il y a une forte variation de l'évaluation du stade de l'acné en fonction des praticiens interrogés. La classification de l'ANSM est divisée en trois grades, acné légère, modérée et sévère. Beylot et al. (2009) ont évalué la reproductibilité de la classification simple à trois niveaux en interrogeant 8 dermatologues spécialisés dans l'acné. Après leur avoir montré dix photographies de patients acnéiques, leur évaluation du grade de l'acné a divergé comme le montre la figure 67.

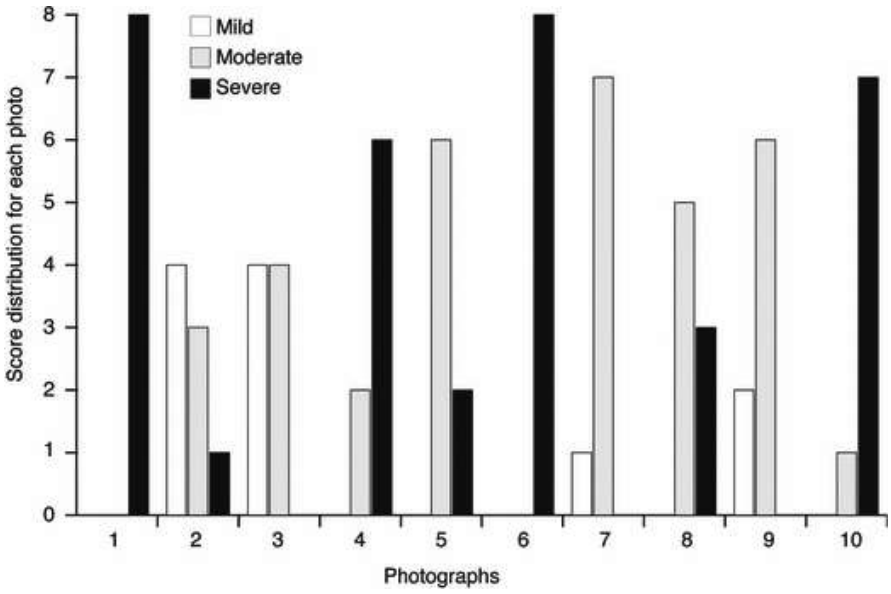

Figure 67: Répartition des scores d'acné (légère, modérée ou sévère) attribué à chaque photographie (10) par les huit experts indépendants (Beylot et al., 2009).

Aussi un groupe de travail « GEA » (Global Evaluation Acne), qui regroupe des experts spécialisés dans le traitement de l'acné, a créé une échelle (Tableau 16) des grades de l'acné (Dréno et al., 2011). Cette échelle permet d'appliquer les recommandations de l'AFSSAPS (2007) sous forme d'un algorithme (Figure 68) de traitement pour l'acné juvénile du visage (Auffret et al., 2011).

Tableau 16 : Indications de traitement en fonction de la sévérité de l'acné établie par le GEA d'après les recommandations de l'AFSSAPS (2007) (Auffret et al., 2011).

Grades	Sévérité de l'acné	Recommandation de traitement*
0	Pas de lésion : Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents	Pas de traitement
1 (Figure 69)	Pratiquement pas de lésion : Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules	Rétinoïde VL ou peroxyde de Benzoyle +/- Clindamycine ou érythromycine VL
2 (Figure 70)	Légère : Facilement identifiable : moins de la moitié du visage est atteint. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulopustules	1er Intention : Peroxyde de benzoyle + un rétinoïde +/- Clindamycine ou érythromycine VL 2e Intention : Une cycline ou du gluconate de zinc + Traitement local (Peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde)
3 (Figure 71)	Moyenne : Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulopustules et nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent	1er Intention : Peroxyde de benzoyle + un rétinoïde +/- Traitement systémique (cycline ou zinc) 2e Intention : Isotrétinoïne VO
4 (Figure 72)	Sévère : Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulopustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules	1er Intention : Traitement systémique (cycline ou zinc) +Peroxyde de benzoyle et/ou un rétinoïde 2e Intention : Isotrétinoïne VO Anti-androgénique (chez la femme)
5 (Figure 73)	Très sévère : Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules	Traitement systémique (cycline ou zinc) +Peroxyde de benzoyle et/ou un rétinoïde OU Isotrétinoïne VO OU Anti-androgénique (chez la femme)

*Ces recommandations concernent le traitement d'attaque (qui dure au minimum 3 mois). Le traitement d'entretien repose sur un rétinoïde topique.

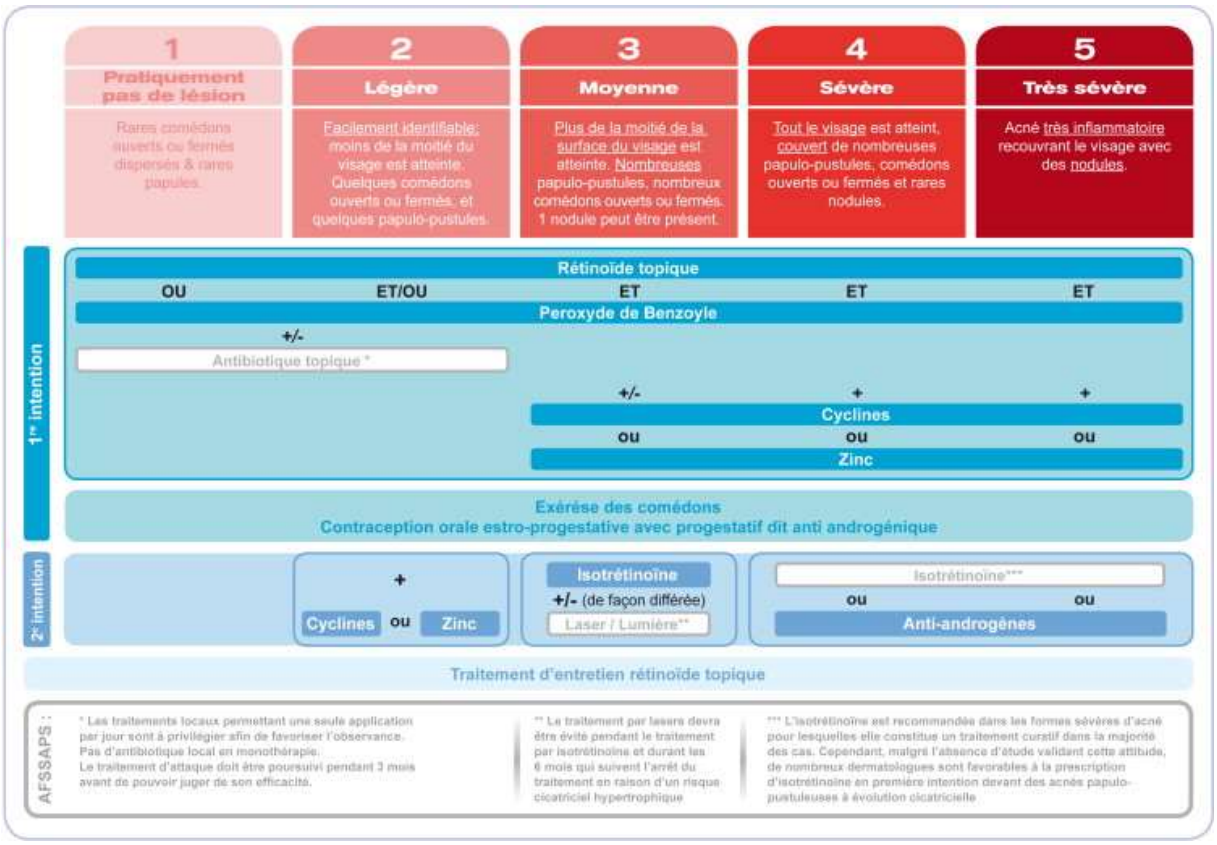

Figure 68 : Algorithme de traitement de l'acné par le GEA (Auffret et al., 2011).

Le tableau 16 est commenté ci-après en y incluant les recommandations publiées en 2014 dans *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2014) (ces recommandations sont présentées sous forme d'un tableau en Annexe 17) qui hiérarchise les traitements en fonction de l'efficacité reconnue et en tenant compte du rapport bénéfice/risque :

Le traitement d'attaque pour une acné de grade 1 ou de grade 2, implique avant tout sur la prescription d'un traitement local.

- Pour le grade 1, caractérisé par de rares comédons ouverts ou fermés dispersés et de rares papules (Figure 69, Annexe 1), le traitement repose sur les rétinoïdes ou le peroxyde de benzoyle ; un antibiotique topique peut éventuellement être associé, mais il ne doit pas être prescrit en monothérapie. *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2014) recommande l'utilisation du peroxyde de benzoyle en 1er choix. Il permet de réduire d'un tiers les lésions inflammatoires et non-inflammatoires. La clindamycine et l'érythromycine par voie locale représentent une alternative car ils sont efficaces sur les lésions inflammatoires que ce soit les papules ou les pustules mais présentent l'inconvénient d'entrainer des résistances bactériennes. Les rétinoïdes représentent un deuxième choix. Aussi efficaces que le peroxyde de benzoyle, notamment sur les lésions non inflammatoires, ils présentent un risque tératogène même par voie cutanée et ils sont très irritants. De plus, des exacerbations d'acné ont pu être observées en début de traitement avec les rétinoïdes locaux, pouvant réduire l'observance chez les patients. L'acide azélaïque présente une moins bonne efficacité que le peroxyde de benzoyle ou l'isotrétinoïne et un profil d'effet secondaire similaire et sera donc utilisé en dernier choix.

Figure 69 : Patiente atteinte d'une acné de grade 1 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 1) (Auffret et al., 2011).

- Pour le grade 2, défini par une atteinte de moins de la moitié du visage avec quelques comédons ouverts ou fermés ainsi que quelques papulopustules (Figure 70, Annexe 2), un traitement combinant peroxyde de benzoyle et rétinoïdes topique peut être proposé en alternative d'un peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde seul ; un antibiotique topique peut être associé sur une courte durée. Ces médicaments existent en association dans des spécialités tels que l'Epiduo gel ® (adapalène à 0,1 % et peroxyde de benzoyle à 2,5 %) ou l'Erylik gel® (trétinoïne à 0,025% et érythromycine à 4 %). Ces associations permettent une meilleure observance des patients (Seité et al., 2012). En deuxième intention, en cas d'échec thérapeutique, un traitement oral (cyclines ou zinc) est associé au traitement topique.
Concernant le traitement par voie orale, *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2014) conseille l'utilisation de la doxycycline en première intention car c'est la cycline la mieux évaluée dans le traitement de l'acné, avec comme alternative la lymécycline qui présente une balance bénéfice/risque proche de la doxycycline. Les macrolides sont utilisés en 2e intention quand les cyclines sont à éviter. L'érythromycine est le macrolide le mieux évalué dans l'acné. Il doit être privilégié malgré ses nombreuses interactions médicamenteuses dues à son effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P450 3A4 et 1A2 responsable du métabolisme de nombreux médicaments ainsi que son action inhibitrice sur la glycoprotéine P avec un risque de surdose des médicaments substrat de cette protéine de transport.

Figure 70 : Patient atteint d'une acné de grade 2 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 2) (Auffret et al., 2011).

- Une acné de grade 3, où plus de la moitié de la surface du visage est atteinte avec de nombreuses papulopustules, de nombreux comédons ouverts ou fermés et la présence possible d'un nodule (Figure 71, Annexe 3), conduit à la prescription de l'association d'un rétinoïde et d'un peroxyde de benzoyle. À ce grade, un traitement systémique (cyclines ou zinc) est souvent associé en tenant compte notamment de la sévérité clinique et des facteurs pronostiques associés. En deuxième intention, en cas d'échec, l'isotrétinoïne per os peut être proposée. On peut aussi avoir recours à un traitement par lumière (laser ou photothérapie dynamique), mais des études sont encore nécessaires pour apprécier leur efficacité. L'isotrétinoïne orale (Anonyme, 2014) est réservé aux formes les plus sévères en raison de son profil d'effets secondaires, notamment le fait qu'il soit tératogène et qu'il possède une mauvaise tolérance due aux sécheresses cutanées et des muqueuses qu'il entraine.

Figure 71 : Patiente atteinte d'une acné de grade 3 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 3) (Auffret et al., 2011).

- Une acné de grade 4, correspondant à un visage totalement atteint et couvert de nombreuses papulopustules avec des comédons ouverts ou fermés et de rares nodules (Figure 72, Annexe 4), nécessite un traitement systémique (cyclines ou zinc) d'emblée, associé à un rétinoïde topique et à du peroxyde de benzoyle appliqués séparément ou en association. Le peroxyde de benzoyle ne doit pas être utilisé avec la trétinoïne car il entraine son inactivation par oxydation. En cas d'échec, un traitement par isotrétinoïne per os ou un traitement anti-androgénique chez la femme est proposé en l'absence de contre-indication.

Figure 72 : Patiente atteinte d'une acné de grade 4 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 4) (Auffret et al., 2011).

- Enfin, une acné de grade 5 (Figure 73, Annexe 5), qui est très inflammatoire et recouvre le visage avec des nodules, conduit à la prescription d'un traitement identique à celui du grade 4, mais le consensus professionnel considère qu'à ce grade, l'isotrétinoïne per os peut être proposée d'emblée, surtout en cas de risque cicatriciel important ou de retentissement psychologique majeur. Chez la femme, le traitement anti-androgénique constitue une alternative (Auffret et al., 2011). Chez la femme acnéique désirant une contraception, *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2014) recommande l'utilisation d'un contraceptif à base de lévonorgestrel et éthinylestradiol (Minidril ®) même si cette pilule contraceptive n'a pas l'AMM pour la « contraception de la femme acnéique » contrairement à l'association triphasique éthinyl-estradiol (35 µg) et norgestimate (180-215-250 mg), commercialisée sous le nom Triafémi ® (AFSSAPS, 2007). En revanche, *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2014) ne recommande pas l'utilisation de la cyprotérone comme contraceptif de l'acné, car bien que présentant une meilleure amélioration de l'acné en comparaison à la lévonorgestrel, elle présente également deux fois plus de risques de thromboses veineuses.

Figure 73 : Patiente atteinte d'une acné de grade 5 selon l'échelle GEA (*cf.* Annexe 5) (Auffret et al., 2011).

Chez la femme enceinte, d'après l'AFSSAPS (2007), le seul traitement qui peut être utilisé par voie locale est l'érythromycine. Par voie orale, le gluconate de zinc peut être utilisé au cours du 2ème et du 3ème trimestre. Il est exceptionnellement possible de proposer un macrolide (érythromycine et roxithromycine) chez la femme enceinte. *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2014) recommande l'utilisation de la spiramycine qui n'a pas d'AMM pour le traitement de l'acné, mais elle est utilisée pour le traitement de diverses pathologies cutanées infectieuses (érysipèle, impétigo). L'utilisation du zinc n'est pas recommandée car il a une efficacité non démontré au-delà de l'effet placebo (Anonyme, 2014).

4.2 Prise en charge en France

Seité et al. (2012) ont interrogé 250 dermatologues français sur leur schéma de prise en charge des patients acnéiques hors traitement par isotrétinoïne. Cette étude a inclus 3145 patients répartis en fonction de la sévérité de leur acné en utilisant les grades GEA. Ils ont également évalué l'observance des patients ainsi que l'amélioration de l'acné après 3 mois de traitement. Tous ces patients ont systématiquement été traités par Effaclar DUO ® (La Roche-Posay). Les résultats sont les suivants :

- Pour une acné de grade 1 : Le traitement repose majoritairement sur l'utilisation d'un produit dermocosmétique seul (ici : Effaclar DUO) à 51 % ou associé à un traitement local (rétinoïde, peroxyde de benzoyle, antibiotique…) dans 27 % des cas. Le traitement local utilisé été un antibiotique à 44 %, un rétinoïde à 18 %, du peroxyde de benzoyle à 17 % ou un autre traitement à 22 %.
- Pour une acné de grade 2 : le traitement local (31 %) et la combinaison de deux traitements (36 %) représentait les principales prescriptions. La combinaison de traitement reposait sur un traitement systémique (antibiotique ou zinc) et un traitement local dans 85% des cas.
- Pour une acné de grade 3 : Le traitement repose majoritairement sur l'utilisation de deux traitements (59 %) qui correspondaient dans 96 % des cas à un traitement local associé à un traitement systémique. Le reste des prescriptions concernent pour 21 % l'association de plus de deux traitements ou dans 16 % des cas un seul traitement.
- Pour une acné de grade 4 : Comme pour l'acné de grade 3, 64 % des patients sont traités par deux traitements, et dans 99 % des cas une association d'un traitement local et d'un traitement systémique. 26 % des autres prescriptions contiennent plus de deux traitements.

La prescription préférentielle d'un produit dermocosmétique en cas d'acné très légère (grade 1), d'un traitement local dans l'acné légère (grade 2) et de deux traitements (local et systémique) en cas d'acné moyenne ou sévère (grades 3 et 4) correspond globalement aux recommandations du GEA. En revanche, l'utilisation d'un antibiotique local en monothérapie, retrouvé dans 185 prescriptions soit 6 % des cas, ne respecte pas la règle qui veut que ce type de traitement ne soit prescrit qu'en seconde intention et sur des durées courtes pour limiter le risque d'induction de résistances bactériennes (Seité et al., 2012). De plus, la recommandation d'utiliser le peroxyde de benzoyle comme premier choix lors de la sélection d'un médicament topique de *La Revue Prescrire* (Anonyme, 2009) republié en 2014, n'est pas suivie. Cette étude présente des limites car elle ne permet pas d'évaluer la place de l'isotrétinoïne par voie orale dans les prescriptions et elle ne s'est pas intéressée au traitement de l'acné de grade 5.

Dans cette même étude, Seité et al. (2012), ont suivi l'évolution de la pathologie chez les patients acnéiques 3 mois (en moyenne) après la première consultation. Ils ont évalué l'observance du traitement chez ces patients ainsi que l'amélioration clinique de l'acné (via les grades GEA). L'observance des traitements était bonne chez 52 % des patients, mais elle diminuait en fonction du nombre de traitements prescrits (63 % pour les patients ne recevant

qu'un seul traitement et 43 % pour ceux recevant deux traitements). Elle était meilleure pour les traitements locaux que pour les traitements systémiques (69 % versus 50 %).

Chez ces patients, 73 % avaient une acné améliorée : d'un grade sur l'échelle GEA pour 75 % d'entre eux, deux grades pour 23 % d'entre eux et trois grades pour 1 % d'entre eux. Vingt-six pour cent présentaient un état stationnaire et 1 % avaient vu leur état clinique se dégrader depuis la visite initiale. Ces résultats variaient selon la sévérité initiale de l'acné :

- Parmi les patients ayant une acné très légère (grade 1), 58 % présentaient un état stationnaire et 38 % une amélioration d'un grade (dont la moitié n'avaient reçu aucun traitement en dehors du produit dermocosmétique) ; les 4 % restants avaient vu leur état clinique se dégrader depuis la visite initiale.
- Parmi les patients avec une acné de grade 2, 69 % avaient une diminution de la sévérité de leur acné (85 % d'un grade et 15 % de deux grades), 30 % étaient stables et 1 % avaient vu leur état clinique se dégrader depuis la visite initiale.
- Parmi les patients avec une acné de grade 3, 86 % avaient une diminution de la sévérité de leur acné (67 % d'un grade, 31 % de deux grades et 2 % de trois grades), 13,8 % présentaient un état stationnaire et 0,2 % une aggravation.
- Enfin, chez 92 % des patients ayant une acné de grade 4, une amélioration clinique était notée à la visite de suivi (pour 49 % d'un grade, 44 % de deux grades et 7 % de trois grades). Les 8 % restants présentaient un état stationnaire par rapport à la visite initiale.

Les données de l'évolution de l'état clinique de ces patients entre le début et la fin de l'étude (grade GEA final Ŕ grade GEA initial) indiquent que l'augmentation du nombre de traitements prescrits (de 0 à 3 ou 4) n'a pas eu de bénéfices supplémentaires. Par exemple, pour les patients de grade 2 ayant reçu un seul traitement, une évolution de Ŕ0,81 ± 0,63 du grade GEA a été mesurée ; cette évolution était de Ŕ0,73 ± 0,62 pour les patients ayant reçu deux traitements et de Ŕ0,67 ± 0,72 pour ceux ayant reçu trois traitements. De la même façon, pour les patients de grade 3 en début d'étude, ceux qui avaient reçu un seul traitement présentaient une évolution en fin d'étude de Ŕ1,17 ± 0,74 du grade GEA, cette évolution étant de Ŕ1,18 ± 0,66 pour les patients ayant reçu deux traitements, de Ŕ1,08 ± 0,62 pour ceux ayant reçu trois traitements et de Ŕ0,97 ± 0,61 pour ceux ayant reçu quatre traitements.

4.3 Résistance bactérienne aux antibiotiques

Les antibiotiques topiques et systémiques sont fréquemment utilisés dans le traitement de l'acné. Mais au cours des 30 dernières années, le pourcentage de patients atteints d'acné portant des souches de *P. acnes* résistantes à l'érythromycine et à la tétracycline est en augmentation. Un premier rapport publié par Crawfort et al. (1979) montre qu'une personne sur cinq traitée par clindamycine ou érythromycine présente des souches résistantes. Ce taux de résistance est passé à 34,5 % en 1991 à 55,5 % en 2000 au Royaume-Uni (Coates et al., 2002).

En France, selon Dumont-Wallon et al. (2010), la résistance de *P. acnes* à l'érythromycine est d'environ de 75 % et de 9,5 % pour la tétracycline. Le pourcentage de patients avec des

souches résistantes à la tétracycline ou la doxycycline reste faible par rapport à d'autres pays d'Europe (15 % en Suède, 26,4 % au Royaume-Uni). Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer le faible pourcentage de souche de *P. acnes* résistantes à la tétracycline en France. La première est l'absence de cycline topique en France. La seconde hypothèse est que la durée de traitement systémique par cycline en France est courte (4 mois environ) (Dumont-Wallon et al., 2010). En revanche, une étude menée par Nishijima et al. (2000) rapporte une résistance à l'érythromycine de 4 %, à la tétracycline de 2 % et à la doxycycline de 2% au Japon. Dans ce pays, les traitements antibiotiques topiques et systémiques sont les seuls traitements utilisés pour les patients atteints d'acné, le peroxyde de benzoyle et les rétinoïdes n'étant pas distribués sur le marché japonais. Il n'y a pas d'explication pour expliquer ce faible pourcentage de souches résistantes chez les japonais par rapport aux européens, sachant que les souches de *P. acnes* ne sont apparemment pas différentes (Dumont-Wallon et al., 2010).

Un lien entre la présence de souches de *P. acnes* résistantes et l'absence de réponse clinique aux antibiotiques ou une plus grande fréquence de poussées d'acné a été démontré avec l'érythromycine et les cyclines (Thiboutot et al., 2009). Cette résistance acquise par *P. acnes* peut être transférée à des bactéries pathogènes telles que *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus* par transfert d'un gène codant pour la résistance, ce qui représente un risque potentiel en santé publique (Thiboutot et al., 2009).

Afin de limiter la résistance des bactéries et notamment de *P. acnes* aux traitements antibiotiques, il est recommandé d'en limiter la fréquence et la durée d'utilisation. Ainsi la recommandation pour un traitement topique est d'associer un rétinoïde topique à un antimicrobien (peroxyde de benzoyle). Ces deux produits ont un mode d'action complémentaire permettant une réponse plus rapide, un meilleur résultat clinique avec une efficacité accrue sur les comédons et les lésions inflammatoires (Thiboutot et al., 2009).
En cas d'utilisation d'un traitement antibiotique :

- L'ajout du peroxyde de benzoyle permet de réduire la probabilité d'avoir de nouvelles souches de *P. acnes* résistantes et il réduit le nombre de souches résistantes de *P. acnes* déjà présentes sur le site d'application (Thiboutot et al., 2009). Le peroxyde de benzoyle permettrait d'augmenter les concentrations d'antibiotiques topiques dans le follicule pilo-sébacé (Thiboutot et al., 2009).
- La résistance est également réduite en cas d'association de sel de zinc systémique à l'érythromycine ou la clindamycine (Dumont-Wallon et al., 2010).
- L'utilisation d'un antibiotique par voie orale en plus d'un traitement antibiotique topique n'est pas recommandée car cette association n'a pas une action synergique et que cela augmente les résistances bactériennes (Thiboutot et al., 2009).

En revanche, pour le traitement d'entretien, l'emploi d'un traitement antibiotique ne se justifie pas. Thiboutot et al. (2009) recommandent l'utilisation d'un rétinoïde topiques avec la possibilité d'ajouter du peroxyde de benzoyle.

5 Conclusion

Bien que la pathogenèse de l'acné ne soit toujours pas parfaitement établie, la perception de la maladie a évolué ces dernières années, et la recherche a permis d'apporter de nouvelles pièces au puzzle de cette pathogénie.

Le point de départ de l'acné semble être la modification de la biologie des sébocytes. En effet, chez le patient atteint d'acné, les sébocytes produisent une quantité plus importante de sébum, et surtout, la composition de ce sébum est différente de celui d'un sujet sain. Le patient acnéique se retrouve avec un sébum plus irritant, qui agresse les kératinocytes, lesquels relâchent l'interleukine-1α, ce qui les conduit à une prolifération excessive, bouchant les canaux pilo-sébacés et empêchant l'évacuation du sébum produit en grande quantité.
Les sébocytes et le sébum sont également à l'origine de la réaction inflammatoire. Les sébocytes, sous l'influence de divers ligands présents en excès chez le patient acnéiques (5α-DHT, CRH, substance P…), produisent des médiateurs pro-inflammatoires comme des cytokines (IL-1α, IL-6, TNF-α…), la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et la prostaglandine E2 (PGE2). Le sébum, riche en peroxyde de squalène et en acide palmitique mais appauvri en acide linoléique, favorise également l'inflammation.
De plus, ce sébum produit en abondance, crée un milieu nutritif favorable au développement de *Propionibacterium acnes*. En se multipliant, *P. acnes* amplifie les facteurs menant à l'acné, notamment en intensifiant la réaction inflammatoire, mais aussi en accentuant la sécrétion de sébum et en renforçant la kératinisation des follicules pilo-sébacés.

Cette modification de la quantité et de la qualité du sébum se fait sous l'influence de nombreuses molécules qui modifient la biologie sébocytaire. L'effet de ces diverses molécules varie en fonction de la période de la vie, du mode de vie ou du patrimoine génétique. C'est le cas à l'adolescence, où l'augmentation de la sécrétion en androgènes et en IGF-1 (qui amplifie la réponse des sébocytes aux androgènes) peut entrainer l'apparition de l'acné. De plus, il existe des variations génétiques prédisposantes à l'acné, notamment des gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes, des AR et de l'IGF-1.

Le mode de vie semble aussi avoir un impact sur l'acné, c'est le cas de l'alimentation, le stress et le soleil. En effet, la consommation d'un régime dit occidental stimule les trois principales voies conduisant à l'activation de mTORC1 et l'inactivation de FoxO1 entrainant la prolifération et la différenciation des sébocytes, l'activation de la lipogenèse, la prolifération des kératinocytes ainsi que l'induction d'une réponse inflammatoire (via les lymphocytes T, les cytokines et les MMP). Le stress peut également être un facteur aggravant via la libération de CRH, β-ED, α-MSH et de substance P qui agissent directement sur la sécrétion des sébocytes. Enfin, l'exposition au soleil semble être bénéfique pour réduire les lésions d'acné à court ou moyen terme, car un effet rebond est à craindre quelques temps après l'exposition, bien que peu d'études s'y soit intéressées. Ainsi la prise en charge des

patients, pour réduire les mécanismes pathogéniques, doit aussi associer des recommandations concernant le mode de vie.
En particulier, il convient de réduire la consommation de protéines animales et de l'alimentation dite « blanche », à charge glycémique élevée, caractérisée par une consommation abondante de produits laitiers, de sucre blanc raffiné (confitures, sucreries, gâteaux), de farine blanche (pain blanc, pâtes blanches…), de céréales raffinées. La consommation de tabac peut également être réduite voir supprimée, car bien que son implication dans le développement de l'acné n'est pas établie, elle entraine une détérioration à long terme de la peau (et de l'organisme en général) et réduit les facteurs antioxydants.

Les médicaments disponibles permettent une réduction des lésions d'acné en agissant sur les mécanismes pathogéniques subit par les sébocytes, les kératinocytes et les leucocytes qu'ils soient engendrés par les sébocytes ou *P. acnes*. On retrouve parmi ces médicaments des antibiotiques (érythromycine, doxycycline…), un antibactérien (l'acide azélaïque), des rétinoïdes (isotrétinoïne, adapalène…), le peroxyde de benzoyle, l'éthinylestradiol en association avec l'acétate de cyprotérone, ainsi que le gluconate de zinc. Ces traitements agissent sur plusieurs des facteurs impliqués dans la pathogenèse de l'acné via de nombreux mécanismes. Ces médicaments peuvent en fonction de la gravité des cas êtres utilisés en association. Il est d'ailleurs fortement recommandé d'utiliser les antibiotiques par voie locale en association pour endiguer le phénomène de résistance bactérienne qui s'est globalement renforcé en Europe depuis une trentaine d'années. A cet égard, l'association avec le peroxyde de benzoyle est la plus bénéfique du fait de son action complémentaire aux antibiotiques locaux. Elle améliore notamment leur pénétration et réduit la population de *P. acnes*. Il convient cependant de limiter le nombre de médicaments prescrits car leur addition n'entraine pas ou peu d'améliorations cliniques de l'acné et conduit à une réduction de l'observance chez les patients. Les traitements sont efficaces dans le traitement de l'acné mais ils ne sont pas curatifs et nécessitent souvent un traitement d'entretien après un traitement « d'attaque » de quelques mois. Une exception peut cependant être faite pour l'isotrétinoïne par voie orale qui peut être curative en particulier dans les formes les plus sévères de l'acné (AFSSAPS, 2007). L'isotrétinoïne semble être le médicament le plus efficace dans le traitement de l'acné (AFSSAPS, 2007), cela peut s'expliquer par ses mécanismes d'action multiples qui agissent sur la totalité des facteurs impliqués dans la pathogenèse de l'acné. Son action la plus notable est la réduction de la quantité de sébum de 90 %, réduisant fortement les mécanismes irritants du sébum conduisant à l'acné ainsi qu'à la croissance de *P. acnes*.

La compréhension récente de certains mécanismes de pathogénie impliquant les récepteurs PPAR, la kinase mTORC1 ou le facteur de transcription nucléaire FoxO1 permet aujourd'hui d'envisager de nouvelles cibles pour de futurs médicaments.

Références bibliographiques

Adebamowo, C.A., Spiegelman, D., Danby, F.W., Frazier, A.L., Willett, W.C., Holmes, M.D., 2005. High school dietary dairy intake and teenage acne. Journal of the American Academy of Dermatology 52 (2), 207-214.

Adebamowo, C.A., Spiegelman, D., Berkey, C.S., Danby, F.W., Rockett, H.H., Colditz, G.A., Willett, W.C., Holmes, M.D., 2006. Milk consumption and acne in adolescent girls. Dermatology Online Journal 12 (4), 1.

Adebamowo, C.A., Spiegelman, D., Berkey, C.S., Danby, F.W., Rockett, H.H., Colditz, G.A., Willett, W.C., Holmes, M.D., 2008. Milk consumption and acne in teenaged boys. Journal of the American Academy of Dermatology 58 (5), 787-793.

AFSSAPS, 2007. Traitement de l'acné par voie locale et générale Argumentaire. Recommandation de bonnes pratiques, argumentaire, 7. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a40e781e8dc78eb1cf712c568aaec8f4.pdf.

Agak, G.W., Qin, M., Nobe, J., K, L.H., Krutzik, S.R., Tristan, G.R., Elashoff, D., Garbán, H.J., Kim, J., 2014. *Propionibacterium acnes* induces an interleukin-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. The Journal of Investigative Dermatology 134 (2), 366-373.

Akamatsu, H., Komura, J., Mivachi, Y., Asada, Y., Niwa, Y., 1990. Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. The Journal of Investigative Dermatology 95 (3), 271-274.

Akamatsu, H., Komura, J., Asada, Y., Mivachi, Y., Niwa, Y., 1991. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. Archives of Dermatological Research 283 (3), 162-166.

Aizawa, H., Niimura, M., 1995. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. The Journal of Dermatology 22, 249Ŕ252.

Akamatsu, H., Zouboulis, C.C., Orfanos, C.E., 1993. Spironolactone directly inhibits proliferation of cultured human facial sebocytes and acts antagonistically to testosterone and 5α-dihydrotestosterone *in vitro*. The Journal of Investigative Dermatology 100, 660-662.

Akaza, N., Akamatsu H., Kishi, M., Mizutani, H., Ishii, I., Nakata, S., Matsunaga, K., 2009. Effects of *Propionibacterium acnes* on various mRNA expression levels in normal human epidermal keratinocytes *in vitro*. The Journal of Dermatology 36 (4), 213-223.

Al-Ameer, A.M., Al-Akloby, O.M., 2002. Demographic features and seasonal variations in patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: a hospital-based study. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. International Journal of Dermatology 41 (12), 870-871.

Al Robaee, A.A., AlZolibani, A., Al Shobaili, H, Settin, A., 2012. Association of interleukin 4 (-590 T/C) and interleukin 4 receptor (Q551R A/G) gene polymorphisms with acne vulgaris. Annals of Saudi Medicine 32 (4), 349-354.

Al-Shobaili, H.A., Salem, T.A., Alzolibani, A.A., Robaee, A.A., Settin, A.A., 2012. Tumor necrosis factor-α -308 G/A and interleukin 10 -1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. Journal of Dermatological Science 68 (1), 52-55.

Alestas, T., Ganceviciene, R., Fimmel, S., Müller-Decker, K., Zouboulis, C.C., 2006. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. Journal of Molecular Medicine 84, 75-87.

Alexeyev, O.A., Lundskrog, B., Ganceviciene, R., Palmer, R.H., McDowell, A., Patrick, S., Zouboulis, C., Golovleva, I., 2012. Pattern of tissue invasion by *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. Journal of Dermatological Science 67 (1), 63-66.

Anderson, P.C., 1971. Foods as the cause of acne. American Family Physician 3 (3), 102-103.
Ando, I., Kukita, A., Soma, G., Hino, H., 1998. A large number of tandem repeats in the polymophic epithelial mucin gene is associated with severe acne. Journal of Dermatology 25 (3), 150-152.

Anonyme, 2009. Médicaments de l'acné : à choisir en fonction de la sévérité. La Revue Prescrire 29 (313), 840-841.

Anonyme, 2014. Acné : L'essentiel sur les soins de premier choix. La Revue Prescrire 34 (364), 123-126.

Arbesman, H., 2005. Dairy and acne-the iodine connection. Journal of the American Academy of Dermatology 53 (6), 1102.

Arora, M. K., Yadav, A., Saini, V., 2011. Role of hormones in acne vulgaris. Clinical Biochemistry 44, 1035-1040.

Auffret, N., 2010. Avancées physiopathologiques dans l'acné. Annales de Dermatologie 137, supplément 2, 52-56.

Auffret, N., Revuz, J., Poli, F., Pawin, H., Faure, M., Chivot, M., Beylot, C., Moyse, D., Dréno, B., 2011. Algorithme de traitement de l'acné juvénile du visage. Annales Dermatologie et de Vénéréologie 138, 23-29.

Azimi, H., Fallah-Tafti, M., Khakshur, A.A., Abdollahi, M., 2012. A review of phytotherapy of acne vulgaris: Perspective of new pharmacological treatments. Fitoterapia 83 (8), 1306-1317.

Ballanger, F., Baudry, P., N'Guyen, J.M., Khammari, A., Dréno, B., 2006. Heredity: A prognostic factor for acne. Dermatology 212 (2), 145-149.

Ballanger-Desolneux, F., Dreno, B., 2011. Acné. Journal de pédiatrie et de puériculture 24, 28-38.

Barkley, L.D., 1885. Acne, its etiology, pathology and treatment. GP Putnam's Sons, New York.

Bataille, V., Snieder, H., MacGregor, A.J., Sasieni, P., Spector, T.D., 2002. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. Journal of Investigative Dermatology 119, 1317Ŕ1322.

Baz, K., Erdal, M.E., Yazıcı, A.C., Söylemez, F., Güvenç, U., Taşdelen, B., Ikizoğlu, G., 2008. Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. Archives of Dermatological Research 300 (7), 371-376.

Bensman, T.J., Nguyen, A.N., Rao, A.P., Beringer, P.M., 2012. Doxycycline exhibits anti-inflammatory activity in CF bronchial epithelial cells. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 25 (5), 377-382.

Bergler-Czop, B., Brzezińska-Wcisło, L., 2014. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. Postępy Dermatologii i Alergologii 31 (1), 21-28.

Beylot, C., Chivot, M., Faure, M., Pawin, H., Poli, F., Revuz, J., Auffret, N., Moyse, D., Dréno, B., Groupe Expert Acné, 2010. Inter-observer agreement on acne severity based on facial photographs. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 24 (2), 196-198.

Bhardwaj, R.S., Schwarz, A., Becher, E., Mahnke, K., Aragane, Y., Schwarz, T., Luger, T.A., 1996. Pro-opiomelanocortin-derived peptides induce IL-10 production in human monocytes. Journal of Immunology 156 (7), 2517-2521.

Bhate, K., Williams, H.C., 2013. Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology 168 (3), 474-485.

Block, S.G., Valins, W.E., Caperton, C.V., Viera, M.H., Amini, S., Berman, B., 2011. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. Journal of the American Academy of Dermatology 65 (4), 114-115.

Böhm, M., Schiller, M., Ständer, S., Seltmann, H., Li, Z., Brzoska, T., Metze, D., Schiöth, H.B., Skottner, A., Seiffert, K., Zouboulis, C.C., Luger, T.A., 2002. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes *in vitro* and *in situ*. Journal of Investigative Dermatology 118, 533-539.

Böhm, M., Li, Z., Ottaviani, M., Picardo, M., Zouboulis, C.C., Ständer, S., Luger, T.A., 2004. β-endorphin modulates lipogenesis in human sebocytes. Experimental Dermatology 13 (9), 591.

Borovaya, A., Dombrowski, Y., Zwicker, S., Olisova, O., Ruzicka, T., Wolf, R., Schauber, J., Sàrdy, M., 2014. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. Archives of Dermatological Research 306 (8), 689-700.

Boudou, P., Chivot, M., Vexiau, P., Soliman, H., Villette, J.M., Julien, R., Belanger, A., Fiet, J., 1994. Evidence for decreased androgen 5 alpha-reduction in skin and liver of men with severe acne after 13-cis-retinoic acid treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 78 (5), 1064-1069.

Boudou, P., Soliman, H., Chivot, M., Vilette, J.M., Vexiau, P., Belanger, A., Fiet, J., 1995. Effect of oral isotretinoin treatment on skin androgen receptor levels in male acneic patients. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 80 (4), 1158-1161.

Bowe, W.P., Joshi, S.S., Shalita, A.R., 2010. Diet and acne. Journal of the American Academy of Dermatology 63 (1), 124-141.

Brown, S.K., Shalita, A.R., 1998. Acne vulgaris. The Lancet 351, 1871-1876.

Burkhart, C.N., Burkhart, C.G., 2006. Genome sequence of *Propionibacterium acnes* reveals immunogenic and surface-associated genes confirming existence of the acne biofilm. International Journal of Dermatology 45, 872.

Burkhart, C.N., Burkhart, C.G., 2007. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. Journal of the American Academy of Dermatology 57 (4), 722-724.

Burris, J., Rietkerk, W., Woolf, K., 2013. Acne: The role of medical nutrition therapy. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 113 (3), 416-430.

Camp, R., Fincham, N., Ross, J., Bird, C., Gearing, A., 1990. Potent inflammatory properties in human skin of interleukin-1 alpha-like material isolated from normal skin. The Journal of Investigative Dermatology 94 (6), 735-741.

Campbell, G., 1931. The relation of sugar intolerance to certain diseases of the skin. British Journal of Dermatology 43 (6), 297-304.

Cao, H.J., Yang, G.Y., Wang, Y.Y., Liu, J.P., 2013. Acupoint stimulation for acne: A systematic review of randomized controlled trials. Medical acupuncture 25 (3), 173-194.

Capitanio, B., Sinagra, J.L., Ottaviani, M., Bordignon, V., Amantea, A., Picardo, M., 2009. Acne and smoking. Dermato-endocrinology 1 (3), 129-135.

Cappel, M., Mauger, D., Thiboutot, D., 2005. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. Archives of Dermatology 141, 333-338.

CEDEF, 2012. Item 232 Ŕ Dermatoses faciales : acné. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 139 (11), A192-A196.

Cetinözman, F., Aksov, D.Y., Elcin, G., Yildiz, B., 2014. Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne. Journal of Dermatological Treatment 25 (2), 119-122.

Chen, C.C., Jeon, S.M., Bhaskar, P.T., Nogueira, V., Sundararajan, D., Tonic, I., Park, Y., Hay, N., 2010. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. Developmental Cell 18 (4), 592-604.

Chen, W., Tsai, S.J., Sheu, H.M., Tsai, J.C., Zouboulis, C.C., 2010. Testosterone synthesized in cultured human SZ95 sebocytes derives mainly from dehydroepiandrosterone. Experimental Dermatology 19 (5), 470-472.

Chiu, A., Chon, S.Y., Kimball, A.B., 2003. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Archives of Dermatology 139, 897-900.

Choi, J.J., Park, M.Y., Lee, H.J., Yoon, D.O., Lim, Y., Hyun, J.W., Zouboulis, C.C., Jin, M., 2012. TNF-α increases lipogenesis via JNK and PI3K/Akt pathways in SZ95 human sebocytes. Journal of Dermatological Science 65 (3), 179-188.

Choi, J.M., Lew, V.K., Kimball, A.B., 2006. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. Pediatric Dermatology 23 (5), 421-427.

Choi, J.Y., Piao, M.S., Lee, J.B., Oh, J.S., Kim, I.G., Lee, S.C., 2008. *Propionibacterium acnes* stimulates pro-matrix metalloproteinase-2 expression through tumor necrosis factor-α in human dermal fibroblasts. Journal of Investigative Dermatology 128, 846-854.

Chronnell, C.M.T., Ghali, L.R., Ali, R.S., Quinn, A.Q., Holland, D.B., Bull, J.J., Cunliffe, W.J., McKay, I.A., Philpott, M.P., Müller-Röver, S., 2001. Human β Defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. Journal of Investigative Dermatology 117, 1120Ŕl125.

Cibula, D., Hill, M., Vohradnikova, O., Kuzel, D., Fanta, M., Zivny, J., 2001. The role of androgens in determining acne severity in adult women. British Journal of Dermatology 143 (2), 399-404.

Coates, P., Vyakrnam, S., Eady, E.A., Jones, C.E., Cove, J.H., Cunliffe, W.J., 2002. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. British Journal of Dermatology 146 (5), 840-848.

Coenye, T., Peeters, E., Nelis, H.J., 2007. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. Research in Microbiology 158 (2), 386 -392.

Collins, T., Read, M.A., Whitley, M.Z., Thanos, D., Maniatis, T., 1995. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. Federation of American Societies for Experimental Biology 9 (10), 899-909.

Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S.B., Brand-Miller, J., 2002. Acne vulgaris: A disease of western civilization. Archives of Dermatology 138 (12), 1584-1590.

Cordain, L., Eades, M.R., Eades, M.D., 2003. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology 136 (1), 95-112.

Crawfort, W.W., Crawfort, I.P., Stoughton, R.B., Cornell, R.C., 1979. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. The Journal of Investigative Dermatology 72 (4), 187-190.

Crowe, F.L., Key, T.J., Allen, N.E., Appleby, P.N., Roddam, A., Overvad, K., Grønbaek, H., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Dossus, L., Boeing, H., Kröger, J., Trichopoulou, A., Dilis, V., Trichopoulos, D., Boutron-Ruault, M.C., De Lauzon, B., Clavel-Chapelon, F., Palli, D., Berrino, F., Panico, S., Tumino, R., Sacerdote, C., Bueno-de-Mesquita, H.B., Vrieling, A., van Gils, C.H., Peeters, P.H., Gram, I.T., Skeje, G., Lund, E., Rodíguez, L., Jakszyn, P., Molina-Montes, E., Tormo, M.J., Barricarte, A., Larrañaga, N., Khaw, K.T., Bingham, S., Rinaldi, S., Slimani, N., Norat, T., Gallo, V., Riboli, E., Kaaks, R., 2009. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the european prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 18 (5), 1333-1340.

Culic, O, Erakovic, V., Parnham, M.J., 2001. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. European Journal of Pharmacology 429 (1-3), 209-229.

Cunliffe, W.J., Stainton, C., Forster, R.A., 1983. Topical benzoyl peroxide increases the sebum excretion rate in patients with acne. The British journal of dermatology 109 (5), 577-579.

Cunliffe, W.J., Holland, D.B., Clark, S.M., Stables, G.I., 2004. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. British Journal of Dermatology 142 (6), 1084-1091.

Degitz, K., Placzek, M., Borelli, C., Plewig, G., 2007. Pathophysiology of acne. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 5 (4), 316-323.

Del Rosso, J.Q., Schmidt, N.F., 2010. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. Cutis 85 (1), 15-24.

Dessinioti, C., Katsambas, A. D., 2010. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. Clinics in dermatology 28, 2-7.

Deplewski, D., Rosenfield, R.L., 1999. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology 140 (9), 4089-4094.

Di Landro, A., Cazzaniga, S., Parazzini, F., Ingordo, V., Cusano, F., Atzori, L., Cutrì, F.T., Musumeci, M.L., Zinetti, C., Pezzarossa, E., Bettoli, V., Caproni, M., Lo Scocco, G., Bonci, A., Bencini, P., Naldi, L., 2012. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. Journal of The American Academy of Dermatology 67 (6), 1129-1135.

Dispenza, M.C., Wolpert, E.B., Gililand, K.L., Dai, P., Cong, Z., Nelson, A.M., Thiboutot, D.M., 2012. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. Journal of Investigative Dermatology 132 (9), 2198Ŕ2205.

Do, T.T., Zarkhin, S., Orringer, J.S., Nemeth, S., Hamilton, T., Sachs, D., Voorhees, J.J., Kang, S., 2008. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. Journal of the American Academy of Dermatology 58 (4), 603-608.

Dobrosi, N., Tóth, B.I., Nagy, G., Géczy, T., Nagy, L., Zouboulis, C.C., Paus, R., Kovács, L., Bíró, T., 2008. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. Federation of American Societies for Experimental Biology 22 (10), 3685-3695.

Dorosz, P., Vital Durant, D., Le Jeune, C., 2013. Guide pratique des médicaments DOROSZ 2014. Editions Maloine, 33.

Downie, M.M.T., Sanders, D.A., Maier, L.M., Stock, D.M., Kealey, T., 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor and farnesoid X receptor ligands differentially regulate sebaceous differentiation in human sebaceous gland organ cultures *in vitro*. British Journal of Dermatology 151 (4), 766-775.

Downing, D.T., Stewart, M.E., Wertz, P.W., Strauss, J.S.1986. Essential fatty acids and acne. Journal of American Academy of Dermatology 14 (2), 221Ŕ225.

Draelos, Z.D., DiNardo, J.C., 2006. A re-evaluation of the comedogenicity concept. Journal of the American Academy of Dermatology 54 (3), 507-512.

Drake, D.R., Brogden, K.A., Dawson, D.V., Wertz, P.W., 2008. Antimicrobial lipids at the skin surface. The Journal of Lipid Research 49, 4-11.

Dréno, B., 2005. Physiopathologie de l'acné. La Presse Médicale (34), 537-539.

Dréno,B., Poli, F., Pawin, H., Beylot, C., Faure, M., Chivot, M., Auffret, N., Moyse, D., Ballanger, F., Revuz, J., 2011. 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 25 (1), 43-48.

Duarte, I., Campos Lage, A.C., 2007. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. Contact Dermatitis 56 (4), 211-213.

Dubois, J., 2007. Les différents types de peau, la peau grasse. La peau De la santé à la beauté Notions de dermatologie et de dermocosmétologie. Editions Privat, 28.

Dumont-Wallon, G., Moyse, D., Blouin, E., Dréno, B., 2010. Bacterial resistance in French acne patients. International Journal of Dermatology 49 (3), 283-288.

Dutil, M., 2010. Benzoyl peroxide: Enhancing antibiotic efficacy in acne management. Skin Therapy Letter 15, 5-7.

Eady, E.A., Ingham, E., 1994. *Propionibacterium acnes* - Friend or foe? Reviews in Medical Microbiology 5 (3), 163-173.

Elmongy, N.N., Shaker, O., 2012. Expression of peroxisome proliferator activator receptor β/δ (PPARβ/δ) in acne vulgaris. European Journal of Dermatology 22 (1), 42-45.

Evans, D.M., Kirk, K.M., Nyholt, D.R., Novac, C., Martin, N.G., 2005. Teenage acne is influenced by genetic factors. British Journal of Dermatology 152 (3), 579-581.

Farrar, M. D., Ingham, E., 2004. Acne: Inflammation. Clinics in Dermatology 22, 380-384.

Farrar, M.D., Ingham, E., Holland, K.T., 2000. Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: molecular cloning, overexpression and purification of a Propionibacterium acnes GroEL and DnaK homologue. FEMS Microbiology Letters 191 (2), 183-186.

Falcocchio, S., Ruiz, C., Pastor, F.I.J., Saso, L., Diaz, P., 2006. *Propionibacterium acnes* GehA lipase, an enzyme involved in acne development, can be successfully inhibited by defined natural substances. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic 40 (3-4), 132-137.

Feily, A., Namazi, M.R., 2011. Decrease of insulin growth factor-1 as a novel mechanism for anti-androgen effect of isotretinoin and its reported association with depression in some cases. Journal of drugs in dermatology 10 (7), 793-794.

Firooz, A., Sarhangnejad, R., Davoudi, S.M., Nassiri-Kashani, M., 2005. Acne and smoking: is there a relationship ? BMC dermatology 5 (2).

Freedberg, I.M., Tomic-Canic, M., Komine, M., Blumenberg, M., 2001. Keratins and the keratinocyte activation cycle. Journal of Investigative Dermatology 116, 633Ŕ640.

Friedman, G.D., 1984. Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris. Acta geneticae medicae et gemellologiae 33 (3), 487-495.

Fritsch, M., Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., 2001. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. Journal of Investigative Dermatology 116, 793-800.

Fulton, J., Plewig, G., Kligman, A., 1969. Effect of chocolate on acne vulgaris. Journal of American Medical Association 210 (11), 2071-2074.

Ge, L., Gordon, J.S., Hsuan, C., Stenn, K., Prouty, S.M., 2003. Identification of the delta-6 desaturase of human sebaceous glands: Expression and enzyme activity. Journal of Investigative Dermatology 120, 707Ŕ714.

George, R., Clarke, S., Thiboutot, D., 2008. Hormonal therapy for acne. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 27 (3), 188-196.

Gfesser, M., Worret, W.I., 1996. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. International journal of dermatology 35 (2), 116-117.

Ghodsi, S.Z., Orawa, H., Zouboulis, C.C., 2009. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. Journal of Investigative Dermatology 129, 2136Ŕ2141.

Gollnick, H., Cunliffe, W., Berson, D., Dreno, B., Finlay, A., Leyden, J.J., Shalita, A.R., Thiboutot, D., 2003. Management of acne : A report from a global alliance to improve outcomes in acne. Journal of the American Academy of Dermatology 49 (1), 1-37.

Gollnick, H., Schramm, M., 1998. Topical Drug Treatment in Acne. Dermatology 196, 119-125.

Graham, G.M., Farrar, M.D., Cruse-Sawyer, J.E., Holland, K.T., Ingham, E., 2004. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. British Journal of Dermatology 150, 421Ŕ428.

Grange, P.A., Chéreau, C., Raingeaud, J., Nicco, C., Weill, B., Dupin, N., Batteux, F., 2009. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates P. acnes-induced inflammation of the skin. PLoS Pathogens 5 (7), e1000527.

Grange, P.A., Raingeaud, J., Calvez, V., Dupin, N., 2009. Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-κB and MAPK pathways. Journal of Dermatological Science 56 (2), 106-112.

Grange, P.A., Weill, B., Dupin, N., Batteux, F., 2010. Does inflammatory acne result from imbalance in the keratinocyte innate immune response? Microbes and Infection 12 (14-15), 1085-1090.

Grant, J.D., Anderson, P.C., 1965. Chocolate as a cause of acne : a dissenting view. Missouri medicine 62, 459-460.

Greene, R.S., Downing, D.T., Pochi, P.E., Strauss J.S., 1970. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. Journal of Investigative Dermatology 54, 240-247.

Griffin, M.O., Fricovsky, E., Ceballos, G., Villarreal, F., 2010. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. American Journal of Physiology Cell Physiology 299 (3), 539-548.

Griffin, M.O., Ceballos, G., Villarreal, F., 2011. Tetracycline compounds with non-antimicrobial organ protective properties: possible mechanisms of action. Pharmacological Research 63 (2), 102-107.

Guy, R., Green, M.R., Kealey, T., 1996. Modeling acne in vitro. Journal of Investigative Dermatology 106, 176-182.

Guy, R., Kealey, T., 1998. Modelling the infundibulum in acne. Dermatology 196, 32-37.

Håkonsen, L.B., Olsen, J., Støvring, H., Ernst, A., Thulstrup, A.M., Zhu, J.L., Shrestha, A., Ramlau-Hansen, C.H., 2013. Maternal cigarette smoking during pregnancy and pubertal development in sons. A follow-up study of a birth cohort. Andrology 1 (2), 248-355.

Hamdi, M.M., Mutungi, G., 2011. Dihydrotestosterone stimulates amino acid uptake and the expression of LAT2 in mouse skeletal muscle fibres through an ERK1/2-dependent mechanism. The Journal of Physiology 589 (14), 3623-3640.

Hamilton, F.L., Car, J., Lyons, C., Car, M., Layton, A., Majeed, A., 2009. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. British Journal of Dermatology 160 (6), 1273-1285.

Hansen, K.K., Oikonomopoulou, K., Baruch, A., Ramachandran, R., Beck, P., Diamandis, E.P., Hollenberg, M.D., 2008. Proteinases as hormones: targets and mechanisms for proteolytic signaling. Biological Chemistry 389 (8), 971-982.

Hay, N., 2011. Interplay between FOXO, TOR and Akt. Biochimica et Biophysica Acta 1813 (11), 1965-1970.

He, L., Yang, Z., Yu, H., Cheng, B., Tang, W., Dong, Y., Xiao, C., 2006. The relationship between CYP17 Ŕ34T/C polymorphism and acne in chinese subjects revealed by sequencing. Dermatology 212 (4), 338-342.

Hecht, H., 1960. Hereditary trends in acne vulgaris. Dermatologica 121, 297Ŕ307.

Higaki, S., 2003. Lipase inhibitors for the treatment of acne. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic 22 (5-6), 377-384.

Hitch, J.M., Greenburg, B.G., 1961. Adolescent acne and dietary iodine. Archives of Dermatological Research 84 (6), 898-911.

Hong, I., Lee, M.H., Na, T.Y., Zoubouli, C.C, Lee, M.O, 2008. LXRα enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. Journal of Investigative Dermatology128, 1266Ŕ1272.

Holland, C., Mak, T.N., Zimny-Arndt, U., Schmid, M., Meyer, T.F., Jungblut, P.R., Brüggemann, H., 2010. Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. BioMedCentral Microbiology 10, 230.

Hoppe, C., Mølgaard, C., Vaag, A., Barkholt, V., Michaelsen, K.F., 2005. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. European journal of clinical nutrition 59 (3), 393-398.

Hughes, B.R., Morris, C., Cunliffe, W.J., Leight, I.M., 1996. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. British Journal of Dermatology 134 (2), 247-256.

Humbert, P., 2003. Conséquences fonctionnelles des perturbations des lipides cutanés. Pathologie Biologique 51 (5), 271-274.

Iinuma, K., Sato, T., Akimoto, N., Noguchi, N., Sasatsu, M., Nishijima, S., Kurokawa, I, Ito, A., 2009. Involvement of propionibacterium acnes in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. Journal of Investigative Dermatology 129, 2113-2119.

Ingham, E., Eady, E.A., Goodwin, C.E., Cove, J.H., Cunliffe, W.J., 1992. Pro-inflammatory levels of interleukin-1α-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. Journal of Investigative Dermatology 98, 895Ŕ901.

Isard, O., Knol, A.C., Castex-Rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M., Dréno, B., 2009. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by *Propionibacterium acnes* extracts. Dermato Endocrinology 1 (2), 96-99.

Isard, O., Knol, A.C., Ariès, M.F., Nguyen, J.M., Khammari, A., Castex-Rizzi, N., Dréno, B., 2011. *Propionibacterium* acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. Journal of Investigative Dermatology 131, 59-66.

Jahns, A.C., Lundskog, B., Ganceviciene, R., Palmer, R.H., Golovleva, I., Zouboulis, C.C., McDowell, A., Patrick, S., Alexeyev, O.A., 2012. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a caseŘcontrol study. British Journal of Dermatology 167 (1), 50-58.

Jappe, U., Ingham, E., Henwood, J., Holland, K.T., 2002. *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne: *P. acnes* has T-cell mitogenic activity. British Journal of Dermatology 146, 202-209.

Jarrousse, V., Castex-Rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M., Dréno, B., 2007. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. Archives of Dermatological Research 299 (9), 441-447.

Jasson, F., Nagy, I., Knol, A.C., Zuliani, T., Khammari, A., Dréno, B., 2013. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. Experimental Dermatology 22 (9), 587-592.

Jemec, G.B.E., Linneberg, A., Nielsen, N.H., Frølund, L., Madsen, F., Jørgensen, T., 2002. Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? A population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. Dermatology 204 (3), 179-184.

Jeremy, A.H.T., Holland, D.B., Roberts, S.G., Thomson, F.K., Cunliffe, W.J., 2003. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. Journal of Investigative Dermatology 121, 20Ŕ27.

Jugeau, S., Tenaud, I., Knol, A.C., Jarrousse, V., Quereux, G., Khammari, A., Dreno, B., 2005. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. British Journal of Dermatology 153, 1105Ŕ1113.

Jung, J.Y., Yoon, M.Y, Min, S.U., Hong, J.S., Choi, Y.S., Suh, D.H., 2010. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. European journal of dermatology 20 (6), 768-772.

Kang, S., Voorhees, J.J., 1998. Photoaging therapy with topical tretinoin: an evidence-based analysis. Journal of the American Academy of Dermatology 39 (2), 55-61.

Kang, S., Cho, S., Chung, J.H., Hammerberg, C., Fisher, G.J., Voorhees, J.J., 2005. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-κB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. The American Journal of Pathology 166 (6), 1691-1699.

Kang, S.S.W., Kauls, L.S., Gaspari, A.A., 2006. Toll-like receptors: Applications to dermatologic disease. Journal of the American Academy of Dermatology 54 (6), 951-983.

Kanoh, S., Rubin, B.K., 2010. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clinical Microbiology Reviews 23 (3), 590-615.

Karadag, A.S., Ertugrul, D.T., Bilgili, S.G., Takci, Z., Akin, K.O., Calka, O., 2012. Immunoregulatory effects of isotretinoin in patients with acne. British Journal of Dermatology 167 (2), 433-435.

Karciauskiene, J., Valiukeviciene, S., Gollnick, H., Stang, A., 2014. The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28 (6), 733-740.

Karlsson, T., Vahlquist, A., Kedishvili, N., Törmä, H., 2003. 13-cis-Retinoic acid competitively inhibits 3 -hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? Biochemical and Biophysical Research Communications 303 (1), 273-278.

Kasimatis, G., Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Wong, M., Li, H., 2013. Analysis of complete genomes of *Propionibacterium acnes* reveals a novel plasmid and increased pseudogenes in an acne associated strain. BioMed Research International 918320.

Kaufman, W.H., 1983. The diet and acne. Archives of Dermatological Research 119 (4), 276.

Kaymak, Y., Adisen, E., Ilter, N., Bideci, A., Gurler, D., Celik, B., 2007. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. Dermatology 57 (5), 819-823.

Khayef, G., Young, J., Burns-Whitmore, B., Spalding, T., 2012. Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne. Lipids in Health and Disease 11, 165.

Khorvash, F., Abdi, F., Kashani, H.H., Naeini, F.F., Narimani, T., 2012. *Staphylococcus aureus* in acne pathogenesis: A case-control study. North American Journal of Medical Sciences 4 (11), 573-576.

Kim, J., Ochoa, M.T., Krutzik, S.R., Takeuchi, O., Uematsu, S., Legaspi, A.J., Brightbill, H.D., Holland, D., Cunliffe, W.J., Akira, S., Sieling, P.A., Godowski, P.J., Modlin, R.L., 2002. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. The Journal of Immunology 169 (3), 1535-1541.

Kim, J., Ko, Y., Park, Y.K., Kim, N.I., Ha, W.K., Cho, Y., 2010. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. Nutrition 26 (9), 902-909.

Klaz, I., Kochba, I., Shohat, Tzipora, Zarka, S., Brenner, S., 2006. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. Journal of Investigative Dermatology 126, 1749Ŕ1752.

Kligman, A.M., Mills, O.H., 1972. « Acne Cosmetica ». Archives of Dermatology106 (6), 843-850.

Kligman, A.M., Mills, O.H., 1982.A Human Model for Assessing Comedogenic Substances. Archives of Dermatology 118 (11), 903-905.h, R.I., 1981. Oral vitamin A in acne vulgaris : preliminary report. International Journal of Dermatology 20, 278-285.

Kloppernburg, M., Brinkman, B.M., Rooij-Dijk, H.H., Miltenburg, A.M., Daha, M.R., Breedveld, F.C., Dijkmans, B.A., Verweij, C., 1996. The tetracycline derivative minocycline differentially affects cytokine production by monocytes and T lymphocytes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 40 (4), 934-940.

Knop, J., Ollefs, K., Frosch, P.J., 1983. Anti-*P. acnes* antibody in comedonal extracts. Journal of Investigative Dermatology 80, 9-12.

Krämer, C., Seltmann, H., Seifert, M., Tilgen, W., Zouboulis, C.C., Reichrath, J., 2009. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes *in vitro*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 113 (1-2), 9-16.

Krause, K., Schnitger, A., Fimmel, S., Glass, E., Zouboulis, C.C., 2007. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. Hormone and Metabolic Research 39 (2), 166-170.

Krautheim, A., Gollnick, H.P.M., 2004. Acne: Topical treatment. Clinics in Dermatology 22 (5), 398-407.

Kumar, H., Kawai, T., Akira, S., 2011. Pathogen recognition by the innate immune system. International Reviews of Immunology 30, 16Ŕ34.

Kwon, H.H., Yoon, J.Y., Hong, J.S., Jung, J.Y., Park, M.S., Suh, D.H., 2012. Clinical and histological effect of a low glyceamic load diet in treatment of acne vulgaris in korean patients: A randomized, controlled trial. ACTA Dermato-Venereologica 92 (3), 241-246.

Layton, A.M., Morris, C., Cunliffe, W.J., Ingham, E., 1998. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. Experimental Dermatology 7 (4), 191-197.

Layton, A., 2009. The use of isotretinoin in acne. Dermato Endocrinology 1 (3), 162-169.

Lee, S.E., Kim, J.M., Jeong, S.K., Jeon, J.E., Yoon, H.J., Jeong, M.K., Lee, S.H., 2010. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to Propionibacterium acnes. Archives of Dermatological Research 302, 745-756.

Lee, D.Y., Yamasaki, K., Rudsil, J., Zouboulis, C.C., Park, G.T., Yang, J.M., Gallo, R.L., 2008. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*. Journal of Investigative Dermatology128 (7), 1863-1866.

Lee, J.W., Jung, H.D., Chi, S.G., Kim, B.S., Lee, S.J., Kim, D.W., Kim, M.K., Kim, J.C., 2010. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. Archives of Dermatological Research 302 (6), 429-433.

Lee, W.L., Shalita, A.R., Suntharalingam, K., Fikrig, S.M., 1982. Neutrophil chemotaxis by *Propionibacterium acnes* lipase and its inhibition. Infection and immunity 35 (1), 71-78.

Lee, W.J., Jung, H.D., Lee, H.D., Kim, B.S., Lee, S.J., Kim, D.W., 2008. Influence of substance-P on cultured sébocytes. Archives of Dermatological Research 300 (6), 311-316.

Leite, L.M., Carvalho, A.G., Ferreira, P.L., Pessoa, I.X., Gonçalves, D.O., Lopeas Ade, A., Góes, J.G., Alves, V.C., Leal, L.K., Brito, G.A., Viana, G.S., 2011. Anti-inflammatory properties of doxycycline and minocycline in experimental models: an *in vivo* and *in vitro* comparative study. Inflammopharmacology 9 (2), 99-110.

Letawe, C., Boone, M., Piérard, G.E., 1998. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. Clinical and Experimental Dermatology 23 (2), 56-58.

Leyden, J.J., McGinley, K.J., Vowels, B., 1998. *Propionibacterium acnes* colonization in acne and nonacne. Dermatology 196, 55-58.

Leyden, J., Bergfeld, W., Drake, L., Dunlap, F., Goldman, M.P., Gottlied, A.B., Heffernan, M.P., Hickman, J.G., Hordinsky, M., Jarrett, M., Kang, S., Lucky, A., Peck, G., Phillips, T., Rapaport, M., Roberts, J., Savin, R., Sawaya, M.E., Shalita, A., Shavin, J., Shaw, J.C., Stein, L., Stewart, D., Strauss, J., Swinehart, J., Swinyer, L., Thiboutot, D., Washenik, K., Weinstein, G., Whiting, D., Pappas, F., Sanchez, M., Terranella, L., Waldstreicher, J., 2004. A systemic type I 5 alpha-reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology 50 (3), 443-447.

Li, Z.J., Park, S.B., Sohn, K.C., Lee, Y., Seo, Y.J., Kim, C.D., kim, Y.S., Lee, J.H., Im, M., 2013. Regulation of lipid production by acetylcholine signaling in human sebaceous glands. Journal of the American Academy of Dermatology 68 (4, S1), AB18.

Liu, P.T., Krutzik, S.R., Kim, J., Modlin, R.L., 2005. Cutting Edge: All-trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function The Journal of Immunology 174 (5), 2467-2470.

Lumsden, K.R., Nelson, A.M., Dispenza, M.C., Gililand, K.L., Cong, Z., Zaenglein, A.L., Thiboutot, D.M., 2011. Isotretinoin Increases Skin Surface Levels of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients Treated for Severe Acne. British Journal of Dermatology 165 (2), 302-310.

Makrantonaki, E., Zouboulis, C.C., 2007. Testosterone metabolism to 5α-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. British Journal of Dermatology 156, 428Ŕ 432.

Magin, P., Ponda, D., Smith, W., Watsonc, A., 2005. A systematic review of the evidence for ‘myths and misconceptions’ in acne management: diet, face-washing and sunlight. Family Practice 22 (1), 62-70.

Marques, M., Pei, Y., Southall, M.D., Johnston, J.M., Arai, H., Aoki, J., Inoue, T., Holger, S., Zouboulis, C.C., Travers, J.B., 2002. Identification of platelet-activating factor acetylhydrolase II in human skin. Journal of Investigative Dermatology 119, 913Ŕ919.

Mastrofrancesco, A., Ottaviani, M., Aspite, N., Cardinali, G., Izzo, E., Graupe, K., Zouboulis, C.C., Camera, E., Picardo, M., 2010. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARγ activation. Experimental Dermatology 19 (9), 813-820.

McInturff, J.E., Kim, J., 2005. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 24 (2), 73-78.

Melnik, B.C, 2010. FoxO1 Ŕ the key for the pathogenesis and therapy of acne? Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 8 (2), 105-114.

Melnik, B.C., 2011. Isotretinoin and FoxO1 a scientific hypothesis. Dermato Endocrinology 3 (3), 141-165.

Melnik, B.C., 2012a. Dietary intervention in acne : Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by western diet. Dermato Endocrinology 4 (1), 20-32.

Melnik, B.C., 2012b. Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. ACTA Dermato Venereologica 92 (3), 228-231.

Melnik, B.C., Schmitz, G., 2009. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Experimental Dermatology 18 (10), 833-841.

Melnik, B.C., Schmitz, G., 2013. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1? Experimental Dermatology 22 (7), 502-504.

Melnik, B.C, Zouboulis, C.C., 2013. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of western diet-induced acne. Experimental Dermatology 22 (5), 311-315.

Michalik, M., Wahli, W., 2007. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in skin health, repair and disease. Biochimica et Biophysica Acta 1771, 991Ŕ998.

Mills, C.M., Peters, T.J., Finlay, A.Y., 1993. Does smoking influence acne? Clinical and Experimental Dermatology 18 (2), 100-101.

Miskin, J.E., Farrell, A.M., Cunliffe, W.J., Holland, K.T., 1997. *Propionibacterium acnes*, a resident of lipid-rich human skin, produces a 33 kDa extracellular lipase encoded by gehA. Microbiology 143 (5), 1745-1755.

Motoyoshi, K., 1983. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. British Journal of Dermatology 109, 191Ŕ198.

Mourelatos, K., Eady, E.A., Cunliffe, W.J., Clark, S.M., Cove, J.H., 2007. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. British Journal of Dermatology 156 (1), 22-31.

Nagy, I., Pivarcsi, A., Kis, K., Koreck, A., Széll, M., Urbán, E., Kemény, L., 2005. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. Journal of Investigative Dermatology 124, 931-938.

Nagy, I., Pivarcsi, A., Kis, K., Koreck, A., Bodai, L., McDowell, A., Seltmann, H., Patrick, S., Zouboulis, C.C., Kemény, L., 2006. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sébocytes. Microbes and Infection 8 (8), 2195-2205.

Nakatsuji, T., Kao, M.C., Zhang, L., Zouboulis, C.C., Gallo, R.L., Huang, C.M., 2010. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β-defensin-2 expression. Journal of Investigative Dermatology 130 (4), 985-994.

Nakatsuji, T., Liu Y.T., Huang, C.P., Gallo, R.L., Huang C.M., 2008. 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. Journal of Investigative Dermatology 128, 2451-2457.

Nelson, A.M., Zhao, W., Gililand, K.L., Zaenglein, A.L., Liu, W., Thiboutot, D.M., 2008. Neutrophil gelatinaseŘassociated lipocalin mediates 13-cis retinoic acidŘinduced apoptosis of human sebaceous gland cells. The Journal of Clinical Investigation 118 (4), 1468-1478.

Nelson, A.M., Zhao, W., Gilliland, K.L., Zaenglein, A.L., Liu, W., Thiboutot, D.M., 2009. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. Dermato-Endocrinology 1 (3), 177-187.

Niermann, H., 1958. Report on 230 twins with skin diseases. Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre 34 (5), 483-487.

Norris, D.A., 2005. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. Journal of the American Academy of Dermatology 53 (1), 17-25.

Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., 1998. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. Dermatology 196, 140-147.

Ottaviani, M., Alestas, T., Flori, E., Mastrofrancesco, A., Zouboulis, C.C., Picardo, M., 2006. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. Journal of Investigative Dermatology 126, 2430Ř2437.

Ottaviani, M., Camera, E., Picardo, M., 2010. Lipid mediators in acne. Mediators of Inflammation 858176.

Pang, Y., He, C.D., Liu, Y., Wang, K.B., Xiao, T., Wang, Y.K., Zhu, H., Wei, B., Zhao, N., Jiang, Y., Wei, H.C., Chen, H.D., 2008. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 22 (12), 1445-1451.

Papakonstantinou, E., Aletras, A.J., Glass, E., Tsogas, P., Dionyssopoulos, A., Adjaye, J., Fimmel, S., Gouvousis, P., Herwig, R., Lehrach, H., Zouboulis, C.C., Karakiulakis, G., 2005. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. Journal of Investigative Dermatology 125, 673-684.

Pappas, A., Liu, J.C., Eisinger, M., Johnsen, S., 2009. Sebum analyses of unaffected and acne-affected individuals. Journal of the American Academy of Dermatology 60 (3), AB12.

Paraskevaidis, A., Drakoulis, N., Roots, I., Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., 1998. Polymorphisms in the Human Cytochrome P-450 1A1 Gene (CYP1A1) as a Factor for Developing Acne. Dermatology 196 (1), 171-175.

Pawin, H., Beylot, C., Chivot, M., Faure, M., Poli, F., Revuz, J., Dréno, B., 2004. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments. European Journal of Dermatology 14, 4-12.

Pelle, E., McCarthy, J., Seltmann, H., Huang, X., Mammone, T., Zouboulis, C.C., Maes, D., 2008. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. Journal of Investigative Dermatology 128, 1280Ŕ1285.

Picardo, M., Ottaviani, M., Camera, E., Mastrofrancesco, A., 2009. Sebaceous gland lipids. Dermato Endocrinology 1 (2), 68-71.

Poli, F., Dreno, B., Verschoore, M., 2001. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 15 (6), 541-545.

Rai, R., Natarajan, K., 2013. Laser and light based treatments of acne. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology 79 (3), 300-309.

Retsema, J., Fu, W., 2001. Macrolides: structures and microbial targets. International Journal of Antimicrobial Agents 18 (1), 3-10.

Reynolds, R.C., Lee, S., Choi, J.Y.J, Atkinson, F.S., Stockmann, K.S., Petocz, P., Brand-Miller, J.C., 2010. Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. Nutrients 2 (10), 1060-1072.

Rigopoulos, D., Loannides, D., Kalogeromitros, D., Katsambas, A., 2004. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. Clinics in Dermatology 22 (5), 408-411.

Robinson, H.M., 1949. The acne problem. Southern medical journal 42 (12), 1050-1060.

Rosenfield, R.L., Deplewski, D., Kentsis, A., Ciletti, N., 1998. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. Dermatology 196, 43-46.

Rosignoli, C., Nicolas, J.C., Jomard, A., Michel, S., 2003. Involvement of the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands *in vivo*. Experimental Dermatology 12 (4), 480-489.

Roudsari, M.R., Karimi, R., Mortazavian, A.M., 2013. Health effects of probiotics on the skin. Critical Reviews in Food Science and Nutrition DOI: 10.1080/10408398.2012.680078.

Rubin, M.G., Kim, K., Logan, A.C., 2008. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. Lipids in Health and Disease 36 (7), 1-5.

Russell, L.E., Harrison, W.J., Batha, A.W., Zouboulis, C.C., Burrin, J.M., Philpott, M.P., 2007. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. Experimental Dermatology 16 (10), 844-852.

Sahdo, B., Särndahl, E., Elgh, F., Söderquist, B., 2013. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica 121 (7), 652-663.

Saint-Leger, D., Bague, A., Cohen, E., Lchivot, M., 1986. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. In vitro study of squalene oxidation. British Journal of Dermatology 114 (5), 535-542.

Sawaya, M.E., Shalita, A.R., 1998. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. Journal of cutaneous medicine and surgery 3 (1), 9-15.

Schäfer, T., Nienhaus, A., Vieluf, D., Berger, J., Ring, J., 2001. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. The British journal of dermatology 145 (1), 100-104.

Schaller, M., Loewenstein, M., Borelli, C., Jacob, K., Vogeser, M., Burgdorf, W.H., Plewig, G., 2005. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. British Journal of Dermatology 153 (1), 66-71.

Scher, J.U., Pillinger, M.H., 2005. 5d-PGJ2: The anti-inflammatory prostaglandin? Clinical Immunology 114 (2), 100-109.

Schmuth, M., Moosbrugger-Martinz, V., Blunder, S., Dubrac, S., 2012. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids 1841 (3), 463-473.

Schneider, M.R., Paus, R., 2010. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion. The International Journal of Biochemistry & CellBiology 42 (2), 181-185.

Schroeder, M., Zouboulis, C.C., 2007. All-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid: pharmacokinetics and biological activity in different cell culture models of human keratinocytes. Hormone and metabolic research 39 (2), 136-140.

Schultz, J.R., Tu, H., Luk, A., Repa, J.J., Medina, J.C., Li, L., Schwendner, S., Wang, S., Thoolen, M., Mangelsdorf, D.J., Lustig, K.D., Shan, B., 2000. Role of LXRs in control of lipogenesis. Genes & Development 14, 2831-2838.

Schuster, M., Zouboulis, C.C., Ochsendorf, F., Müller, J., Thaçi, D., Bernd, A., Kaufmann, R., Kippenberger, S., 2011. Peroxisome proliferator-activated receptor activators protect sebocytes from apoptosis: a new treatment modality for acne? British Journal of Dermatology 164 (1), 182-186.

Seiffert, K., Seltmann, H., Fritsch, M., Zouboulis, C.C., 2007. Inhibition of 5alpha-reductase activity in SZ95 sebocytes and HaCaT keratinocytes in vitro. Hormones and Metabolic Research 39 (2), 141-148.

Seité, S., Rougier, A., Dréno, B., 2012. Enquête sur la prise en charge des patients acnéiques en France. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 139 (10), 611-616.

Selway, J.L., Kurczab, T., Kealey, T., Langlands, K., 2013. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. BMC Dermatology 13 (10).

Shaheen, B., Gonzalez, M., 2011. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? British Journal of Dermatology 165 (3), 474-485.

Shalita, A., 2002. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 15 (3), 43-49.

Short, R.W., Agredano, Y.Z., Choi, J.M., Kimball, A.B., 2008. A single-blinded, randomized pilot study to evaluate the effect of exercise-induced sweat on truncal acne. Pediatric Dermatology 25 (1), 126-128.

Shroot, B., Michel, S., 1997. Pharmacology and chemistry of adapalene. Journal of the American Academy of Dermatology 36 (6), 96-103.

Sieber, M.A., Hegel, J.K.E., 2014. Azelaic acid: Properties and mode of action. Skin Pharmacology and Physiology 27 (1), 9-17.

Sigurdsson, M., Knulst, A.C., Van Weelden, H., 1997. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. Dermatology 194 (3), 256-260.

Slominski, A., Wortsman, J., Luger, T., Paus, R., Solomon, S., 2000. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiological Reviews 80, 979Ŕl020.

Slayden, S.M., Moran, C., Sams, W.M., Boots, L.R., Azziz, R., 2001.Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertility and sterility 75 (5), 889-892.

Slominski, A., Zbytek, B., Nikolakis, G., Manna, P.R., Skobowiat, C., Zmijewski, M., Li, W., Janjetovic, Z., Postlethwaite, A., Zouboulis, C.C., Tucker, R.C., 2013. Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Available online : http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.006

Smith, R.N., Braue, A., Varigos, G.A., Mann, N.J., 2008a. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. Journal of Dermatological Science 50(1), 41-52.

Smith, R.N., Mann, N.J., Braue, A., Mäkeläinen, H., Varigos, G.A., 2007a. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. The American Journal of Clinical Nutrition 86 (1), 107-115.

Smith, R.N., Mann, N.J., Braue, A., Mäkeläinen, H., Varigos, G.A., 2007b. The effect of a high-protein, low glycemicŕload diet versus a conventional, high glycemicŕload diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator-masked, controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology 57 (2), 247-256.

Smith, R.N., Mann, N.J., Mäkeläinen, H., Roper, J., Braue, A., Varigos, G., 2008b. 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 52 (6), 718-726.

Smith, T.M., Cong, Z., Gilliland, K.L., Clawson, G.A., Thiboutot, D.M., 2006. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. The Journal of Investigative Dermatology 126 (6), 1226-1232.

Sobjanek, M., Zablotna, M., Glen, J., Michajlowski, I., Nedoszytko, B., Roszkiewicz, J., 2013. Polymorphism in interleukin 1A but not in interleukin 8 gene predisposes to acne vulgaris in Polish population. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 27 (2), 259-260.

Stelwageon, H.W., 1909. Treatise on diseases of the skin. WB Saunders 5, 981.

Sugisaki, H., Yamanaka, K., Kakeda, M., Kitagawa, H., Tanaka, K., Watanabe, K., Gabazza, E.C., Kurokawa, I., Mizutani, H., 2009. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. Journal of dermatological science 55 (1), 47-52.

Suh, D.H., Kim, B.Y., Min, S.U., Lee, D.H., Yoon, M.Y., Kim, N.I., Kye, Y.C., Lee, E.S., Ro, Y.S., Kwang, J.K., 2011. A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. International Journal of Dermatology 50 (6), 673-681.

Szabó, K., Tax, G., Kis, K., Szegedi, K., Teodorescu-Brinzeu, D.G., Diószegi, C., Koreck, A., Széll, M., Kemény, L., 2010. Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. Tissue Antigens 76 (5), 411-415.

Szabó, K., Tax, G., Teodorescu-Brinzeu, D., Koreck, A., Kemény, L., 2011. TNFα gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. Archives of dermatological research 303 (1), 19-27.

Tan, J.K.L., Vasey, K., Fung, K.Y., 2001. Beliefs and perceptions of patients with acne. Journal of the American Academy of Dermatology 44 (3), 439-445.

Tanghetti, E.A., 2013. The role of inflammation in the pathology of acne. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology 6 (9), 27-35.

Tasli, L., Turgut, S., Kacar, N., Ayada, C., Cohan, M., Akcilar, R., Ergin, S., 2013. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology 27 (2), 254-257.

Thériaque, 2014. http://www.theriaque.org/

Thiboutot, D., Chen, W.C., 2003. Update and Future of Hormonal Therapy in Acne. Dermatology 206, 57-67.

Thiboutot, D., 2004. Acne: Hormonal concepts and therapy. Clinics in Dermatology 22 (5), 419-428.

Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., Dreno, B., Kang, S., Leyden, J.J., Shalita, A.R., Lozada, V.T., Berson, D., Finlay, A., 2009. New insights into the management of acne: An update from the global alliance to improve outcomes in acne group. Journal of the American Academy of Dermatology 60 (5), 1-50.

Thielitz, A., Helmdach, M., Röpke, E.M., Gollni, H., 2001. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. British Journal of Dermatology 145 (1), 19-27.

Thielitz, A., Reinhold, D., Vetter, R., Bank, U., Helmuth, M., Hartig, R., Wrenger, S., Wiswedel, I., Lendeckel, U., Kähne, T., Neubert, K., Faust, J., Zouboulis, C.C., Ansorge, S., Gollnick, H., 2007. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. Journal of Investigative Dermatology 127, 1042Ŕ1051.

Tian, L.M., Xie, H.F., Yang, T., Hu, Y.H., Li, J., Wang, W.Z., 2010. Association study of tumor necrosis factor receptor type 2 M196R and toll-like receptor 2 Arg753Gln polymorphisms with acne vulgaris in a Chinese Han ethnic group. Dermatology 221 (3), 276-284.

Tóth, B.I., Géczy, T., Dózsa, A., Seltmann, H., Kovács, L., Nagy, L., Zouboulis, C.C., Paus, R., Bíró, T., 2009. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling as a regulator of human sebocyte biology. The Journal of Investigative Dermatology 129 (2), 329-393.

Toyoda, M., Morohashi, M., 2001. Pathogenesis of acne. Medical Electron Microscopy 34, 29-40.

Toyoda, M., Nakamura, M., Morohashi, M., 2002. Neuropeptides and sebaceous glands. European Journal of Dermatology 12 (5), 422-427.

Trivedi, N.R., Cong, Z., Nelson, A.M., Albert, A.J., Rosamilia, L.L., Sivarajah, S., Gilliland, K.L., Liu, W., Mauger, D.T., Gabbay, R.A., Thiboutot, D.M., 2006. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. Journal of Investigative Dermatology 126, 2002Ŕ2009.

Trivedi, N.R., Gilliland, K.L., Zhao, W., Liu, W., Thiboutot, D.M., 2006. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. Journal of Investigative Dermatology 126, 1071Ŕ1079.

Tsai, H.H., Lee, W.R., Wang, P.H., Cheng, K.T., Chen, Y.C., Shen, S.C., 2013. *Propionibacterium acne*s-induced iNOS and COX-2 protein expression via ROS-dependent NF-κB and AP-1 activation in macrophages. Journal of Dermatological Science 69 (2), 122-131.

Tsukada, M., Schröder, M., Roos, T.C., Chandraratna, R.A.S., Reichert, U., Merk, H.F., Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., 2000. 13-cis Retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. Journal of Investigative Dermatology 115, 321Ŕ327.

Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Hayashi, N., Mizutani, H., Nakanishi, K., 2004. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. Immunological Reviews 202, 115-138.

Uemura, M., Tamura, K., Chung, S., Honma, S., Okuyama, A., Nakamura, Y., Nakagawa, H., 2008. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. Cancer science 99 (1), 81-86.

Urano, K., Sakabe, K., Seiki, K., Ohkido, M., 1995. Female sex hormone stimulates cultured human keratinocyte proliferation and its RNA- and protein-synthetic activities. Journal de dermatologie science 9 (3), 176-184.

Vegeto, E., Ciana, P., Maggi, A., 2002. Estrogen and inflammation: hormone generous action spreads to the brain. Molecular psychiatry 7 (3), 236-238.

Vowels, B.R., Yang, S., Leyden, J.J., 1995. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. Infection and immunity 63 (8), 3158-3165.

Vora, S., Ovhal, A., Jerajani, H., Nair, N., Chakrabortty, A., 2008. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. British Journal of Dermatology 159, 990Ŕ991.

Walton, S., Wyatt, E.H., Cunliffe, W.J., 1988. Genetic control of sebum excretion and acneť a twin study. British Journal of Dermatology 118 (3), 393-396.

Wang, J.J., Mak, O.T., 2013. Induction of apoptosis by 15d-PGJ2 via ROS formation: An alternative pathway without PPARγ activation in non-small cell lung carcinoma A549 cells. Prostaglandins & Other Lipid Mediators 94 (3-4), 104-111.

Webster, G.F., 1998. Topical tretinoin in acne therapy. Journal of the American Academy of Dermatology 29 (2), 38-44.

Wei, B., Pang, Y., Zhu, H., Qu, L., Xiao, T., Wei, H.C., Chen, H.D., He, C.D., 2010. The epidemiology of adolescent acne in North East China. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 24 (8), 953-957.

Wozel, G., Chang, A., Zultak, M., Czarnetzki, B.M., Happel, R., Barth, J., Van de Kerkhof, P.C., 1991. The effect of topical retinoids on the leukotriene-B4-induced migration of polymorphonuclear leukocytes into human skin. Archives of dermatological research 283 (3), 158-161.

Wu, T.Q., Mei, S.Q., Zhang, J.X., Gong, L.F., Wu, F.J., Wu, W.H., Li, J., Lin, M., Diao, J.X., 2007. Prevalence and risk factors of facial acne vulgaris among Chinese adolescents. International Journal of Adolescent Medicine and Health 19 (4), 407-412.

Yang, Z., Yu, H., Cheng, B., Tang, W., Dong, Y., Xiao, C., He, L., 2009. Relationship between the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and acne in the han ethnic group. Dermatology 218 (4), 302-306.

Yang, X.Y., Wu, W.J., Yang, C., Yang, T., He, J.D., Yang, Z., He, L., 2013. Association of HSD17B3 and HSD3B1 Polymorphisms with Acne Vulgaris in Southwestern Han Chinese. Dermatology 227 (3), 202-208.

Yang, J.K., Wu, W.J., Qi, J., He, L., Zhang, Y.P., 2014. TNF -308 G/A Polymorphism and Risk of Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. PLoS One, 9 (2).

Yang, Y.S., Lim, H.K., Hong, K.K., Shin, M.K., Lee, J.W., Lee, S.W., Kim, N-I, 2014. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. Annals of Dermatology 26 (1), 11-16.

Yasutomi, M., Ohshima, Y., Omata, N., Yamada, A., Iwasaki, H., Urasaki, Y., Mayumi, M., 2005. Erythromycin differentially inhibits lipopolysaccharide- or poly(I:C)-induced but not peptidoglycan-induced activation of human monocyte-derived dendritic cells. The Journal of Immunology 175 (12), 8069-8076.

Yosipovitch, G., Tang, M., Dawn, A.G., Chen, M., Goh, C.L., Chan, Y.H., Seng, L.F., 2007. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. Acta dermato-venereologica 87 (2), 135-139.

Youn, S.W., 2010. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. Clinics in Dermatology 28 (1), 8-11.

Youn, S.W., Park, E.S., Lee, D.H., Huh, C.H., Park, K.C., 2005. Does facial sebum excretion really affect the development of acne?. British Journal of Dermatology 153 (5), 919-924.

Zbytek, B., Slominski, A.T., 2007. CRH Mediates inflammation induced by lipopolysaccharide in human adult epidermal keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology 127, 730Ŕ732.

Zhang, L., Li, W.H., Anthonavage, M., Pappas, A., Rossetti, D., Cavender, D., Seiberg, M., Eisinger, M., 2011. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. European Journal of Pharmacology 660, 202-206.

Zhou, B.R., Zhang, J.A., Zhang, Q., Permatasari, F., Xu, Y., Wu, D., Yin, Z.Q., Luo, D., 2013. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor-α via a NF-κB-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes. Mediators of Inflammation 65 (9), 371-374.

Zouboulis, C.C., 2001. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 15 (3), 63-67.

Zouboulis, C.C., 2006. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. Journal of Investigative Dermatology 126, 2154-2156.

Zouboulis, C.C., 2009. Sebaceous gland receptors. Dermato-Endocrinology 1 (2), 77-80.

Zouboulis, C.C., 2010. Acne vulgaris. Der Hautarzt 61 (2), 107-114.

Zouboulis, C.C., Baron, J.M., Böhm, M., Kurzen, H., 2008. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. Experimental Dermatology 17(6), 542-551.

Zouboulis, C.C., Chen, W.C., Thornton, M.J., Qin, K., Rosenfield, R., 2007. Sexual hormones in human skin. Hormones and Metabolic Research 39 (2), 85-95.

Zouboulis, C.C., Schagen, S., Alestas, T., 2008. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in sebostasis, seborrhoea and acne. Archives of Dermatological Research 300, 397-413.

Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Neitzel, H., Orfanos, C.E., 1999. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). Journal of Investigative Dermatology 113, 1011-1020.

Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Hiroi, N., Chen, WC., Young, M., Oeff, M., Scherbaum, A.W., Orfanos, C.E., McCann, S.M., Bornstein, S.R., 2002. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences 99 (10), 7148-7153.

Annexes :

Annexe 1 : Patients atteints d'acné de grade 1 (Auffret et al., 2011).
A : grade 1/face/patient 1 ; B : grade 1/profil droit/patient 1 ; C : grade 1/profil gauche/patient 1 ; D : grade 1/face/patient 2 ; E : grade 1/profil droit/patient 2 ; F : grade 1/profil gauche/patient 2 ; G : grade 1/face/patient 3 ; H : grade 1/profil droit/patient 3 ; I : grade 1/profil gauche/patient 3.

Annexe 2 : Patients atteints d'acné de grade 2 (Auffret et al., 2011).

A : grade 2/face/patient 1 ; B : grade 2/profil droit/patient 1 ; C : grade 2/profil gauche/patient 1 ; D : grade 2/face/patient 2 ; E : grade 2/profil droit/patient 2 ; F : grade 2/profil gauche/patient 2 ; G : grade 2/face/patient 3 ; H : grade 2/profil droit/patient 3 ; I : grade 2/profil gauche/patient 3.

Annexe 3 : Patients atteints d'acné de grade 3 (Auffret et al., 2011).

A : grade 3/face/patient 1 ; B : grade 3/profil droit/patient 1 ; C : grade 3/profil gauche/patient 1 ; D : grade 3/face/patient 2 ; E : grade 3/profil droit/patient 2 ; F : grade 3/profil gauche/patient 2.

Annexe 4 : Patients atteints d'acné de grade 4 Auffret et al., 2011).

A : grade 4/face/patient 1 ; B : grade 4/profil droit/patient 1 ; C : grade 4/profil gauche/patient 1 ; D : grade 4/face/patient 2 ; E : grade 4/profil droit/patient 2 ; F : grade 4/profil gauche/patient 2.

Annexe 5 : Patients atteints d'acné de grade 5 (Auffret et al., 2011).

A : grade 5/face/patient 1 ; B : grade 5/profil droit/patient 1 ; C : grade 5/profil gauche/patient 1 ; D : grade 5/face/patient 2 ; E : grade 5/profil droit/patient 2 ; F : grade 5/profil gauche/patient 2.

Annexe 6 : Résumé de la monographie de l'érythromycine par voie locale (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

Spécialités	**Erythrogel ®**	**Eryfluid ®**	**Eryacné ®**	**Erythromycine Bailleul ®**
Indications	Acné mineure à modérée, notamment inflammatoire avec papulo-pustules*			
Posologie	1 goutte 1 à 2 fois/jour** pendant 1 à 3 mois	1 à 2 applications par jour pendant 1 à 3 mois		
Effets secondaires	- Une sensation de sécheresse de la peau en début de traitement - Des réactions cutanées et allergiques*** : irritation, prurit, érythème - Folliculite à germes Gram négatifs****			
Contre-indications	- Hypersensibilité à un des composants - Porphyrie hépatique ou cutanée			
Précautions d'emploi	- Incompatibilités physico-chimiques avec le peroxyde de benzoyle (oxydations et inactivation de l'érythromycine)***** - Eviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles - En cas d'application sur les muqueuses, yeux, bouche, narines ou sur une plaie ouverte, rincer soigneusement à l'eau tiède. - Eviter les lavages trop fréquents, en particulier avec des savons alcalins qui favorisent la production de sébum. - Eviter l'utilisation de parfums, eaux de toilette, eaux de Cologne etc... pendant toute la durée du traitement. - Ne pas avaler. - Ne pas laisser à la portée des enfants.			
Interactions médicamenteuses	PE : Résistance croisée avec les macrolides, la clindamycine et la lincomycine.			

* Cela correspond aux grades 1 et 2 selon l'algorithme GEA (Figure 42). L'érythromycine sera toujours utilisée en association avec un rétinoïdes ou du peroxyde de benzoyle (Auffret et al., 2011). Bien que l'érythromycine soit indiquée dans l'acné modérés et donc inflammatoire, il n'apparait pas dans le traitement de l'acné de grade 3 de l'échelle GEA, lui préférant une association entre rétinoïdes et peroxyde de benzoyle.

** Il est recommandé de procéder à un lavage du visage préalablement avec un savon non alcalin et peu détergent et de le rincer soigneusement. Lorsque la peau est sèche, l'application se fait par léger massage afin de faire pénétrer le gel.

*** Les manifestations allergiques cutanées des macrolides consistent principalement en des éruptions cutanées (rashs maculopapuleux, éruption urticarienne), prurit, urticaire et œdème de Quincke (ou encore angio-œdème, œdème angioneurotique).

Un choc anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, un érythème polymorphe ont été également décrits. Ces effets indésirables systémiques ont été décrits non seulement avec les formes systémiques mais également avec les topiques dont l'érythromycine. Les tests épicutanés réalisés avec l'érythromycine révèlent une hypersensibilité de type immédiate ou retardée.

****Dans de rares cas, l'utilisation prolongée de préparations contenant de l'érythromycine peut provoquer une folliculite à germes Gram négatifs. Dans ce cas, le médicament doit être définitivement arrêté et le traitement doit être poursuivi avec un médicament sans antibiotique (Thériaque, 2014).

*****Si une bithérapie est nécessaire, utiliser l'un des produits le matin et l'autre le soir.

Annexe 7 : Résumé de la monographie de l'érythromycine par voie orale (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

Spécialités	**Egery ®, Ery ® nourrisson, Ery Gé ® enfant, Ery Gé ®, Erythrocine ®**
Indications	Acné inflammatoire mineure à modérée et composante inflammatoire des acnés mixtes, en alternative au traitement par les cyclines, lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées
Posologie	Adulte : 250 à 500 mg 2x/jour ou 1g 1x/jour (soit 500 mg à 1g par jour) Nourrisson et enfant : 30 à 50 mg/kg/jour (en 2 ou 3 prises par jour)
Durée	Au moins 3 mois de traitement
Moment de la prise	45 minutes avant le repas pour assurer un meilleur taux sérique
Principaux effets secondaires	- Troubles digestifs - Rares atteintes hépatiques et réactions cutanées allergiques
Contre-indications	- Hypersensibilité à un des composants - Porphyrie hépatique ou cutanée
Précautions d'emploi	- Une diarrhée importante survenant pendant ou après le traitement doit faire évoquer la possibilité d'une colite pseudo-membraneuse. - Des cas exceptionnels de sténose hypertrophique du pylore ont été rapportés chez des nouveau-nés sans que le mécanisme n'en ait été établi. - En cas d'insuffisance hépatique, l'administration d'érythromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie. - Interférence dans les dosages urinaires de catécholamines par fluorescence. Cette interférence peut s'observer principalement avec les techniques non chromatographiques, et dans une moindre mesure, après séparation chromatographique.
Interactions médicamenteuses	CI : Bepridil, cisapride, alcaloide ergot de seigle vasoconstricteur, methylergometrine, mizolastine, pimozide, sertindole, simvastatine D : Alfuzosine, alcaloide ergot de seigle dopaminergique, buspirone, carabamazepine, ciclosporine, colchicine, dispopyramide, ebastine, halofantrine, lumefantrine, tacrolimus, théophylline, toltérodine, triazolam

Annexe 8 : Résumé de la monographie de la clindamycine (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

Spécialités	**Zindacline ®**	**Dalacine T Topic ®**	**Clindafluid ®**
Indications	Acné mineure à modérés, notamment inflammatoire avec papulo-pustules*		
Posologie	Chez l'enfant dès 12 ans : - Usuelle : 1 application / jour pendant 6 à 8 semaines - Maximale : 1 application / jour pendant 12 semaines	Chez l'enfant et l'adulte : Une application deux fois par jour**	
Effets secondaires	- Fréquents (>1/100, <1/10) : sécheresse cutanée, érythème, sensation de brûlure de la peau, irritation autour des yeux, exacerbation de l'acné, prurit. - Peu fréquents (>1/1000, <1/1000): douleur cutanée, éruptions cutanées squameuses.	Réactions cutanées et allergiques : Irritation, sensation prurigineuse, érythème léger	
Contre-indications	- Hypersensibilité, - Colite pseudomembraneuse - Enfant de moins de 12 ans - Nourrissons - Nouveaux née	- Hypersensibilité, - Colite pseudomembraneuse - Colite - Maladie inflammatoire intestinale - Rectocolite hémorragique - Colite ulcéreuse - Maladie de Crohn - Colopathie organique inflammatoire - Porphyrie hépatique et cutanée	
Précautions d'emploi	- Diarrhée*** - Duodénite**** - Rectocolite hémorragique**** - Maladie de Crohn**** - Eviter toute application à proximité de l'œil, de la bouche et des muqueuses - En cas de contact avec une surface sensible (peau écorchée, œil, bouche, muqueuse), laver abondamment à l'eau froide courante - Le pouvoir irritant de ce médicament peut être augmenté si le produit est utilisé sous pansement occlusif. - Risque de résistance et/ou prolifération d'espèces bactériennes ou fongiques	- Diarrhée*** - Utilisation avec précautions si antécédents de colites - A utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies - Ne pas appliquer sur la peau érodée - Eviter toute application à proximité de l'œil, de la bouche et des muqueuses - En cas de contact avec une surface sensible (peau écorchée, œil, bouche, muqueuse), laver abondamment à l'eau froide courante	

Interactions médicamenteuses	- Résistance croisée avec la lincomycine et l'érythromycine - Antagonisme avec l'érythromycine *in vitro* - Synergie avec le métronidazole - Antagonisme et synergie décrits avec les aminosides	Aucune signalée

* Cela correspond aux grades 1 et 2 selon l'algorithme GEA (Tableau 10, Figure 68). La clindamycine sera toujours utilisée en association avec un rétinoïde ou du peroxyde de benzoyle (Auffret et al., 2011). Bien que la clindamycine soit indiquée dans l'acné modérée et donc inflammatoire, il n'apparait pas dans le traitement de l'acné de grade 3 de l'échelle GEA, lui préférant une association entre rétinoïdes et peroxyde de benzoyle.

** La solution s'applique par tamponnage, après nettoyage de la peau, sur les surfaces à traiter.

*** Comme la plupart des antibiotiques, la clindamycine en forme orale et parentérale a été responsable de colites pseudo-membraneuses graves. La clindamycine topique a été très rarement associée à des colites pseudo-membraneuses. Toutefois, le traitement devra être immédiatement interrompu si une diarrhée apparaît.

Des études ont montré qu'une ou plusieurs toxines produites par *Clostridium difficile* sont la cause principale des colites associées aux antibiotiques. La colite se caractérise habituellement par une diarrhée sévère et persistante et par des crampes abdominales. Si une colite d'origine médicamenteuse apparaît, des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées (tel que l'arrêt du médicament et, si nécessaire l'instauration d'un traitement antibiotique par métronidazole ou vancomycine) devront être prises immédiatement.

**** Malgré le faible risque d'absorption systémique après administration de ce médicament, la possibilité de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux devra être prise en compte quand on envisage de prescrire le traitement à des patients ayant des antécédents de colite secondaire aux antibiotiques, d'entérite, de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn.

Annexe 9 : Résumé de la monographie des cyclines par voie orale (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

D.C.I	Doxycycline	Lymécycline	Métacycline	Minocycline
Indications	Acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes			Infections microbiologiquement documentées*
Posologie	100 mg / jour en 1 prise	150 mg 2x/jour ou 300 mg en 1 prise/jour	300 mg / jour en 1 prise pendant 10 à 15 jours puis 300 mg tous les 2 jours	E> 8ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises A : 100 mg 2x/jour
Durée	3 mois	3 mois		3 mois
Moment de la prise	Au cours du repas	Pris en dehors du repas	Pris en dehors du repas**	Au cours du repas
Principaux effets secondaires	Commun aux cyclines : • Dyschromie ou hypoplasies dentaires définitives chez le fœtus et l'enfant < 8ans. • Photosensibilisation cutanée • Troubles digestifs : nausées, gastralgie, vomissement, diarrhée, stomatites… Doxycycline : œsophagites ++ Minocycline : • Troubles vestibulaires • Pigmentation brun-bleu des cicatrices d'acné et des brûlures ou pigmentation diffuse prédominant au visage • Hépatite et lupus (rare) • Hypertension intracrânienne • DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)			
Contre - indications	• Hypersensibilité à un des composants • Nourrisson • Enfant < 8 ans • Grossesse (2e et 3e trimestres) • Allaitement • Insuffisance/atteinte hépatique (minocycline) • Ictère (minocycline)			
Précautions d'emploi	Ne pas s'exposer au soleil Doxycycline : Ne pas s'allonger pendant au moins 1h après la prise Lymécycline et métacycline : Utilisation avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale chronique Lymécycline : Interférence dans certain examens de laboratoire : dosage du glucose urine par la méthode de Benedict, Clinitest et le dosage des catécholamines urinaires par la méthode de Hingerty Minocycline : Utilisation avec prudence en cas d'insuffisance rénale chronique Arrêt du traitement en cas de fièvres, lymphadénopathies ou atteintes cutanées (risque de DRESS syndrome) Arrêt du traitement en cas de céphalée et/ou troubles de la vision			

Interactions médicamenteuses	Contre-indiquées : rétinoïdes par voie orale (risques d'hypertension intracrânienne) Précautions d'emploi : Aluminium, calcium, fer, magnésium, didanosine, topiques gastro-intestinaux : Diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les cyclines 2 à 3 heures avant ces produits

*infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié.

Annexe 10 : Résumé de la monographie de l'acide azélaïque (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

Spécialités	**Finacea ® 15% gel**	**Skinoren ® 20% crème**
Indications	Acné papulo-pustuleuse d'intensité légère à modérée du visage	
Posologie	Une application matin et soir* pendant plusieurs mois pour un résultat optimal (amélioration initiale au bout de 4 semaines).	Une application matin et soir pendant plusieurs mois pour un résultat optimal (amélioration initiale au bout de 4 semaines)
Mode d'administration	Avant l'application, nettoyée la peau à l'eau et la sécher. L'utilisation d'un démaquillant doux est possible. Il doit être appliqué en petite quantité (2,5cm de gel, soit 0,5g*) en facilitant sa pénétration par un léger massage.	
Effets secondaires	- Très fréquents (> ou = 1/10) : brûlure/picotements - Fréquents (> ou = 1/100, < 1/10) : prurit, érythème/irritation cutanée, sécheresse cutanée, desquamation - Peu fréquents (> ou = 1/1000, < 1/100) : dermatite de contact, dyschromies cutanées	
Contre-indications	- Hypersensibilité, - Voie oculaire - Voie péri oculaire - Voie muqueuse	- Hypersensibilité,
Précautions d'emplois	- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans - Rincer abondamment en cas de contact avec les yeux, la bouche ou toutes autres muqueuses. - En cas d'irritation oculaire prolongée consultation d'un médecin - Les mains doivent être lavées après chaque utilisation.	
Interactions médicamenteuses	Absence d'études. La composition de ce médicament ne permet pas d'envisager l'existence d'interactions	

* En cas d'irritation cutanée la quantité de gel par application doit être diminuée ou la fréquence d'utilisation de ce médicament ramenée à une application quotidienne jusqu'à disparition de l'irritation. Si besoin, le traitement devra être interrompu temporairement pendant quelques jours.

Annexe 11: Résumé de la monographie des rétinoïdes par voie topique (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

D.C.I	Trétinoïne	Isotrétinoïne	Adapalène
Indications	Acné mineure à modérée, notamment inflammatoire avec papulo-pustules		
Posologie	Attaque : Phase I : d'une application tous les deux jours à deux application / jour en fonction de la tolérance (15 jours) Phase II : 1x/j en moyenne (dépend de la tolérance*) pendant 12-14 semaines** Entretien : 2 à 3 applications par semaines	1 application 1 à 2 fois par jours pendant 3 mois	1 application au coucher pendant 3 mois
Principaux effets secondaires	- Irritation locale - Erythème - Desquamation - Picotements - Sensation de brûle		
Contre-indications	Hypersensibilité		
Précautions d'emploi	- Se laver les mains après application -Tester la sensibilité individuelle lors dès la 1ère application (touche d'essai sur une petite surface) - Ne pas utiliser au 1er trimestre de grossesse - Ne pas appliquer sur la poitrine pendant l'allaitement - En cas d'irritation, espacer les applications ou diminuer le dosage - Ne pas s'exposer aux rayons UV (augmente l'irritation). En cas d'exposition ponctuelle, ne pas appliquer la veille, le jour même et le lendemain - Eviter tout autre produit desséchant ou irritant (tels que des produits parfumés ou alcoolisés) - Eviter le contact avec les yeux, les muqueuses et les plaies		
Interactions médicamenteuses	- Médicament pouvant entraîner une irritation locale - Peroxyde de benzoyle : oxydation et inactivation de l'acide rétinoïque	- Médicament pouvant entraîner une irritation locale	

* Il faut prescrire une fréquence d'application qui évite des réactions d'irritation désagréables ; seuls un léger érythème, une desquamation modérée, voire une faible sensation de brûlure sont acceptables. Il faudra prévoir des réactions plus importantes chez des sujets à peau fine, aux cheveux blonds ou roux, et choisir la posologie la mieux adaptée.

**L'amélioration est nettement visible vers la 6ème semaine du traitement, elle se poursuit pour aboutir au meilleur résultat possible vers la 12ème semaine ou la 14ème semaine. Le malade doit être averti du caractère retardé de l'amélioration, de l'intérêt qu'il y a à poursuivre la thérapeutique jusqu'au troisième mois pour obtenir un résultat optimum et de la nécessité d'un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

Annexe 12 : Résumé de la monographie de l'isotrétinoïne par voie orale (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

D.C.I / Spécialités	**Isotrétinoïne (Contracné ®, Curacné ®, Procuta ®)**
Indications	Acnés sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.
Posologie	A partir de 12 ans : Instauration : 0,5 mg/kg/j en une à deux prises Entretien : 0,5 à 1 mg/kg/j en une à deux prises
Durée	Une cure de 16 à 24 semaines suffit généralement pour atteindre la rémission. Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne.
Moment de la prise	Prise au cours des repas
Principaux effet secondaires	- Effet tératogène - Sécheresse cutanéo-muqueuse, chéilite desquamative sèche, érythème et desquamation faciale - Poussée d'acné en début de traitement -Trouble dépressifs
Contre- indications	- Hypersensibilité à un des composants - Enfant de moins de 12 ans - Grossesse - Allaitement - Femme en âge de procréer sans contraception efficace - Insuffisance hépatique - Hyperlipidémie - Dyslipidémie, anomalie du métabolisme des lipides - Hypervitaminose A - Atteinte hépatique
Précautions d'emploi	- Une diarrhée importante survenant pendant ou après le traitement doit faire évoquer la possibilité d'une colite pseudo-membraneuse - Des cas exceptionnels de sténose hypertrophique du pylore ont été rapportés chez des nouveaux nés sans que le mécanisme n'en ait été établi. - En cas d'insuffisance hépatique, l'administration d'érythromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie - Interférence dans les dosages urinaires de catécholamines par fluorescence. Cette interférence peut s'observer principalement avec les techniques non chromatographiques, et dans une moindre mesure, après séparation chromatographique.
Interactions médicamenteuses	CI : Cyclines (hypertension intracrânienne) D : Acitrétine (Soriatane ®) et vitamine A : Risque hypertension intracrânienne

Annexe 13 : Résumé de la monographie du peroxyde de benzoyle (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

Spécialités	**Cutacnyl ® 2,5 % ; 5 % ; 10 % gel Eclaran ® 5 % gel Effacne ® 5 % gel Pannogel ® 10 % gel Papclair ® 5 % gel**	**Curaspot ® 5%**	**Panoxyl ® 10% pain dermatologique**
Indications	Traitement de l'acné à tous les stades		
Posologie*	Attaque : 1 à 2 applications par jour Entretien : 2 à 3 applications par jour	Une application matin et soir pendant 4 à 6 semaines	1 à 2 applications par jour
Mode d'administration	Avant l'application, nettoyer la peau à l'eau et au savon. Puis appliquer en léger massage du bout des doigts jusqu'à pénétration	Appliquer après avoir nettoyé et séché la zone à traiter. Rincer abondamment après 1 à 5 minutes d'attente	Faire mousser le produit avec de l'eau tiède. Savonner pendant 1 à 2 minutes. Bien rincer et sécher
Effets secondaires	- Photosensibilisation - Irritation avec érythème et desquamation - Dermatite de contact - Eczéma - Prurit - Eruption cutanée - Sensation de brûlure - Œdème de la face - Décoloration de certains textiles et des cheveux		
Contre - indications	- Hypersensibilité - Enfant, nourrisson, nouveaux nés - Grossesse -Voie orale - Plaie - Lésions et atteintes cutanées - Brûlure		
Précautions d'emploi	- Lors de l'instauration du traitement, possibilité de réaliser une « touche d'essai » (applications répétées sur une petite surface tégumentaire pendant 10 à 15 jours) - Les mains doivent être lavées après chaque utilisation - Ne pas mettre en contact avec les muqueuses, l'œil, les paupières, les narines. Rincer très soigneusement en cas de contact - Eviter le contact avec la bouche - Eviter l'exposition solaire ou au rayons UV - En cas d'irritation, réduire la concentration et/ou la fréquence d'administration		
Interactions médicamenteuses	Ne pas mélanger dans une même préparation avec de la trétinoïne et/ou avec l'érythromycine (oxydation et inactivation de ces produits)		

* Les posologies sont à adapter en fonction de la tolérance individuelle

Annexe 14 : Résumé de la monographie de l'association de 35 µg d'éthinylestradiol et de 2 mg d'acétate de cyprotérone (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

Spécialités	**Diane ® Evepar ® Minerva ® Cyproterone/Ethinylestradiol TEVA ®**
Indications	Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg doit être utilisée uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Dans la mesure où l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg est également un contraceptif hormonal, elle ne doit pas être utilisée en association avec d'autres contraceptifs hormonaux
Posologie	- <u>1er cycle</u> : prise quotidienne à la même heure d'un comprimé en commençant le premier jour du cycle pendant 21 jours. - <u>Cycles suivants</u> : après une pause thérapeutique de 7 jours, reprendre la plaquette suivante pendant 21 jours. - <u>En relais d'un contraceptif estroprogestatif oral</u>, ce médicament doit être initié de la façon suivante : Prendre le 1er comprimé de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif du contraceptif estroprogestatif oral, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif estroprogestatif oral. - <u>En cas d'oubli</u> : <12h : Prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle >12h : Prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.
Durée	Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.
Mode d'administration	Voie orale, à heures régulières
Principaux effets secondaires	- Nausées, vomissement - Mastodynie - Troubles cardiovasculaire et thromboembolique
Contre-indications	- Hypersensibilité - Maladie thromboembolique, thrombose, thrombophlébite

	- Embolie pulmonaire - Infarctus du myocarde - Cardiopathie ischémique - Atteinte cardiovasculaire - Pathologie coronarienne, insuffisance coronarienne, angor - Accident vasculaire cérébrale - Maladie cérébrovasculaire - Trouble du rythme thrombogène - Valvulopathie - Fibrillation auriculaire - Diabète compliqué - Pathologie oculaire vasculaire - Hypertension artérielle non contrôlée ou sévère - Troubles de la coagulation - Résistance à la protéine C activée - Déficit en inhibiteur de la coagulation (Protéine C, protéine S, antithrombine III) - Homocystinurie / Hyperhomocystéinémie - Présence anticorps anti-phospholipide - Connectivite / collagénose - Lupus érythémateux disséminé - Lupus - Pancréatite - Atteinte hépatique - Insuffisance hépatique - Cancer du foie - Tumeur bénigne hépatique - Tumeur estrogéno-dépendante - Tumeur progestogène - Tumeur maligne des organes génitaux - Cancer du col de l'utérus - Cancer de l'utérus - Cancer de l'endomètre - Cancer du sein - Hémorragie génitale - Migraine - Porphyrie hépatique - Adénome hypophysaire - Tumeur hypophysaire - Prolactinome
Précautions d'emploi	- Céphalée - Troubles de la vision - Intervention chirurgicale - Sujet immobilise - Antécédent familial de maladie thromboembolique - Varice - Femme de plus de 35 ans - Epilepsie - Convulsion - Syndrome hémolytique urémique - Maladie de Crohn

	- Rectocolite hémorragique - Colite ulcéreuse - Maladie inflammatoire intestinale - Post partum - Drépanocytose / anémie falciforme - Ictère - Prurit - Lithiase biliaire - Dépression - Chloasma - Trouble du transit gastro-intestinal - Nausée / vomissement - Diarrhée - Asthme
Interactions médicamenteuses	CI : Millepertuis, contraceptif hormonal D : Inducteur enzymatique (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine , rifabutine , rifampicine , névirapine et efavirenz), lamotrigine, modafinil, nelfinavir, inhibiteur de protéases boostés par ritonavir, topiramate. PE : Bosentan, griséofulvine, lamotrigine, rufinamide PC : Etoricoxib

Annexe 15 : Résumé de la monographie du gluconate de zinc par voie orale (Thériaque, 2014 ; Dorosz et al., 2013)

D.C.I / Spécialités	**Gluconate de zinc (Effizinc ®, Granions de zinc ®, Rubozinc ®)**
Indications	Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne
Posologie	Chez l'adulte et l'enfant : Instauration : 30 mg /j (soit 2 gélules ou 2 ampoules) en une prise Entretien : 15 mg/j (soit 1 gélule ou 1 ampoule)
Durée	Instauration : 3 mois Entretien : A adapter selon le rapport bénéfice / risque
Moment de la prise	Le matin à jeun
Principaux effet secondaires	Manifestations gastro-intestinales, essentiellement des gastralgies (faibles et transitoires).
Contre- indications	- Hypersensibilité à un des composants
Précautions d'emploi	- Interaction d'origine alimentaire notamment avec l'acide phytique contenue dans le pain complet, les germes de soja et les grains de mais.
Interactions médicamenteuses	PE :- Fer et calcium : Diminution de l'absorption digestive du zinc -Cyclines et Fluoroquinolones : Diminution de l'absorption digestive de ces antibiotiques -Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium

Annexe 16 : Recommandation pour la prise en charge de l'acné (AFSSAPS, 2007)

Stade clinique	**Recommandation de traitement**
Acné à prédominance rétentionnelle	-Adapalène 0,1 % -Trétinoïne à 0,025 %
Acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) : Forme localisée	➔En première intention : - Peroxyde de benzoyle à 5 % ➔En cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle : - Adapalène 0,1 % - Erythromycine 4 % ou clindamycine à 1 % + trétinoïne 0,025 % ou adapalène 0,1 %
Acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) : Forme étendue et/ou d'évolution prolongée	➔En première intention : - Doxycycline + Traitement local* - Lymécycline + Traitement local* ➔En cas de CI aux cyclines - Erythromycine + Traitement local* ➔En cas d'échec : - Isotrétinoïne orale ➔En cas de CI, d'inefficacité, de mauvaise tolérance des autres traitements généraux : - Gluconate de zinc *Traitement local : - Peroxyde de benzoyle et/ou un rétinoïde local
Acné nodulaire et autre formes sévères	Isotrétinoïne orale
Traitement d'entretien	Adapalène 0,1 % (ou un autre rétinoïde local) +/- Gluconate de zinc
Cas particuliers	➔ Femme enceinte : - CI : isotrétinoïne VO, cyclines à partir du 2eme trimestre - A éviter : rétinoïdes VL, clindamycine VL, peroxyde de benzoyle, acide azélaïque, cycline au 1er trimestre, gluconate de zinc au cours du 1er trimestre - Possible : Erythromycine VL ➔ Enfants : - Traitements locaux comme chez l'adulte - CI : Cyclines VO avant 8 ans - Non recommandé : Isotrétinoïne orale avant 12 ans.

Annexe 17: Les recommandations de traitement de l'acné par La Revue Prescrire (Anonyme, 2014).

Stade clinique	Recommandation de traitement
Acné gênante légère à modérée	➔1er choix : Peroxyde de benzoyle ➔Si lésions inflammatoires importantes : Clindamycine et érythromycine VL ➔2e choix : rétinoïdes locaux ➔Si échec : ajout d'un traitement par voie orale
Acné inflammatoire modérée à sévère	➔1er choix : Doxycycline + Traitement local ➔2e choix : Erythromycine + Traitement local
Acné sévère (nodulaire étendue ou fulminans*)	Isotrétinoïne orale
Cas particulier	➔Femme enceinte - CI : Rétinoïdes VL et VO, Cyclines - A éviter : Peroxyde de benzoyle - Possible : Erythromycine VO, Spiramycine VO

*Nombreux nodules inflammatoires s'ulcérant et se nécrosant, avec fièvre, douleurs articulaires et musculaires, et altération de l'état général.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Jeudi 20 novembre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : RENAUD Clément

Sujet : L'ACNE : UNE PATHOLOGIE MULTIFACTORIELLE - FACTEURS DE RIQUES ET TRAITEMENTS

Jury :

Président : M. BLOCK Jean-Claude, Professeur
Directeur : M. BLOCK Jean-Claude, Professeur
Juges : M. SCHMUTZ Jean-Luc, Professeur
Mme DIAB Roudayna, Maître de conférences
Mme HERR-POLIDORI Anne-Marie, Dermatologue
Mme BASARAN Véronique, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 7 Octobre 2014

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

J.-C. BLOCK — *J.-C. BLOCK*

Vu et approuvé,

Nancy, le 10.10.2014

p.o Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 14 OCT. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Marcel DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6736

N° d'identification :

TITRE

L'ACNE : UNE PATHOLOGIE MULTIFACTORIELLE – FACTEURS DE RISQUES ET TRAITEMENTS

Thèse soutenue le jeudi 20 novembre 2014

Par RENAUD Clément

RESUME :

L'acné représente l'un des motifs de consultation les plus fréquents en dermatologie, notamment chez l'adolescent et le jeune adulte. Cette pathologie est complexe et multiparamétrique et, à ce titre, ce mémoire présente les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de l'acné, les facteurs de risques associés et les effets des médicaments utilisés dans le traitement de l'acné en France.

La pathogénie de l'acné fait intervenir plusieurs groupes de mécanismes que sont une hyperséborrhée avec une modification de la composition du sébum, une hyperkératinisation des follicules pilo-sébacés, une amplification de la colonisation de ces follicules par la bactérie *Propionibacterium acnes* ainsi qu'une réaction inflammatoire. La chronologie de ces événements reste incertaine. Cependant, l'activité de la glande sébacée et la qualité du sébum produits ont un rôle central dans cette pathogenèse et de fait sont sans doute le point de départ du développement de la pathologie.

L'activité des sébocytes présents dans les glandes sébacées sont sous l'influence de nombreuses molécules telles que des hormones, des facteurs de croissance ou des neuropeptides. La modification des taux de ces molécules chez le patient acnéique en comparaison aux sujets sains conditionne le développement de l'acné. Les androgènes et l'IGF-1 ont par exemple un rôle important dans l'apparition de l'acné à l'adolescence.

Mais, ces mécanismes pathogéniques sont également sous l'influence de divers facteurs de risques (alimentation, stress, soleil, tabac…). Une mise au point des connaissances actuelles, de l'implication et des mécanismes par lesquels le mode de vie et le patrimoine génétique influent sur le développement l'acné est présentée dans ce mémoire

Enfin, il est également question de comprendre comment les médicaments permettent une réduction des lésions d'acné, et de passer en revue les recommandations actuelles d'utilisation de ces médicaments pour traiter le plus efficacement les patients acnéiques.

MOTS CLES : **Acné, mécanismes, sébocytes, kératinocytes, *Propionibacterium acnes*, inflammation, alimentation, stress, soleil, génétique, hérédité, tabac, médicaments, stratégie, thérapeutique.**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M BLOCK Jean-Claude	Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
(5) - Biologie 6 – Pratique professionnelle