



**HAL**  
open science

# Nouvelles perspectives de traitement de l'acné : nouvelles thérapies, approches alternatives et mesures hygiéno-diététiques face à la hausse de l'antibiorésistance

Anaïs Tran

## ► To cite this version:

Anaïs Tran. Nouvelles perspectives de traitement de l'acné : nouvelles thérapies, approches alternatives et mesures hygiéno-diététiques face à la hausse de l'antibiorésistance. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042732

**HAL Id: hal-04042732**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042732>**

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## 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 bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## 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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2022

---

## FACULTE DE PHARMACIE

### THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2022, sur un sujet dédié à :

Nouvelles perspectives de traitement de l'acné – nouvelles  
thérapies, approches alternatives et mesures hygiéno-  
diététiques face à la hausse de l'antibiorésistance

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Anaïs TRAN

née le 09 juin 1995

### Membres du Jury

Président :	M. François DUPUIS	Maître de conférences
Juges :	M. Mihayl VARBANOV	Maître de conférences
	M. Luc BELLUCCI	Pharmacien
	Mme. Noëlle MOUSSEAU-MARTIN	Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2021-2022**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

***Innovation pédagogique***

***Référente ADE***

***Référente dotation sur projet (DSP)***

***Référent vie associative***

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

***Responsabilités***

***Filière Officine***

***Filière Industrie***

***Filière Hôpital***

***Pharma Plus ENSIC***

***Pharma Plus ENSAIA***

***Pharma Plus ENSGSI***

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

***ERASMUS***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Patrcik MENU  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Dominique DECOLIN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS  
 HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>

Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
<b>MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE</b>		
Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
<b>PROFESSEUR AGREGE</b>		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* 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

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

## **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

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

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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 :

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury et leur témoigner mon plus grand respect ainsi qu'une profonde gratitude :

A Monsieur DUPUIS François, Président de Jury ;  
C'est un honneur de vous voir présider ce jury. Je vous remercie de votre disponibilité et de vos retours qui m'ont permis de perfectionner ce travail.

A Monsieur BELLUCCI Luc, Directeur de cette thèse ;  
Veuillez trouver mes plus sincères remerciements, pour vos retours tout le long de mon travail et pour votre bienveillance à mon égard.

A Monsieur VARBANOV Mihayl, Co-Directeur de cette thèse ;  
Je souhaite vous exprimer ma gratitude pour vos conseils avisés, votre patience et votre aide précieuse lors de la rédaction de ce manuscrit.

A Madame MOUSSEAUX-MARTIN Noelle, Pharmacien ;  
Pour l'honneur et le grand plaisir que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

A ma famille ;  
Tout d'abord à ma mère : Merci de m'avoir guidée tout le long de mes études et de ma vie, merci d'être la meilleure mère que l'on puisse avoir, merci pour tout ton amour.

A mon père : Merci pour ton soutien tout au long de mon parcours, merci de m'avoir donné envie de donner le meilleur de moi-même.

A ma sœur Eléonore : Merci d'avoir été mon modèle depuis toute petite, et mon soutien le plus infaillible. Merci d'être cette présence indispensable dans ma vie.

A mon frère Guillaume : Merci d'être le meilleur des petits frères, ta bonne humeur m'a permis de venir à bout de mes études dans la joie.

A mes grands-parents, Madame et Monsieur MUTIN ainsi que Madame et Monsieur TRAN : Merci pour tout votre amour, j'espère vous rendre fiers.

A ma cousine et colocataire Justine : C'est toi qui a été témoin de la plus grande partie de la rédaction de cette thèse, merci d'avoir toujours été encourageante et positive, je te dois énormément.

A tous les autres membres de ma famille, MUTIN et TRAN, je ne peux pas tous vous citer, mais merci d'avoir toujours été bienveillant, merci pour votre soutien.

A mes amis ;  
A Omid : Merci de m'avoir poussé au maximum lors de la rédaction de cette thèse. Sans toi, je ne sais pas si j'aurais pu en venir à bout à temps. Plus généralement, merci d'être le meilleur des amis que la Terre puisse donner.

A Camille : Sans toi, je n'aurais même pas réussi à passer le concours d'entrée. Merci de m'avoir supportée pendant tous nos moments de galère. Merci d'être toujours là.

A mes plus vieux amis, Martin, Robin, Romain ; je suis très heureuse d'avoir pu grandir à vos côtés, et de vous avoir vu tous réussir. Merci pour tous ces moments de rires et de bonne humeur.

A mes amies de fac ; Laura, Mélanie, Justine, Carole, Coraline, Marie-Claire, Caroline, sans vous, les études auraient été bien fades ! Grâce à vous, ces années sont passées en un éclair, quelle joie maintenant de toutes finir notre parcours en ensemble ! Merci pour tous ces beaux souvenirs.

A ma plus vieille amie, Emilie, merci de m'avoir ouvert l'horizon vers tellement de belles choses.

Enfin, à Cécile, mon amie de toujours, ma sœur d'une autre mère. Merci d'être absolument toujours là, avec ton humour et ta bonne humeur. Merci de me supporter depuis toutes ces années.

## Table des matières

Introduction.....	1
I. Physiopathologie de l'acné.....	2
I.A. Cutibacterium acnes .....	4
I.A.1. Taxonomie de Cutibacterium Acnes .....	5
I.A.2. Cutibacterium acnes et biofilms.....	6
I.B. Hyperkératinisation.....	7
I.B.1. Rappels sur l'épiderme.....	7
I.B.2. Rôle de l'hyperkératinisation dans la physiopathologie de l'acné .....	9
I.C. Hyperséborrhée.....	10
I.C.1. La glande sébacée.....	10
I.C.2. L'hyperséborrhée et l'acné .....	14
I.D. Inflammation .....	16
I.D.1. <i>C.acnes</i> et inflammation.....	16
I.D.2. Facteurs de virulences augmentant l'inflammation.....	19
II. Epidémiologie .....	21
II.A. L'acné à travers le globe .....	21
II.B. Facteurs démographiques .....	22
II.C. Facteurs génétiques .....	22
II.D. Origines ethniques.....	23
II.E. Influence de l'alimentation.....	24
II.E.1. Produits laitiers.....	24
II.E.2. Chocolat .....	27
II.E.3. Indice glycémique .....	28
II.F. Influence des facteurs personnels .....	28
II.F.1. IMC .....	28
II.F.2. Tabac .....	29
II.F.3. Exposition au soleil .....	30
II.F.3. Hygiène .....	30
II.F.4. Stress .....	31
III. Traitement de l'acné .....	33
III.A. Traitements locaux.....	36
III.A.1. Rétinoïdes.....	36
III.1.B. Peroxyde de benzoyle .....	51
III.B.1. Mécanisme d'action.....	52
III.B.2. Application .....	52
III.B.3. Effets indésirables.....	53
III.1.C. Adapalène + peroxyde de benzoyle .....	53
III.1.C.1. Utilisation .....	54
III.1.C.2. Posologie : .....	55
III.1.C.3. Effets indésirables.....	55
III.1.D. Acide azélaïque.....	56

III.1. D.1. Mécanisme d'action.....	56
III.1. D.2. Application.....	57
III.1.E. Antibiotiques topiques.....	58
III.1.E.1. Clindamycine.....	58
III.1.E.2. Clindamycine + Trétinoïne.....	59
III.1.E.2. Erythromycine.....	60
III.1.E.3. Erythromycine + trétinoïne.....	61
IV. Traitement par voie générale.....	62
IV.A. Antibiotiques per os.....	62
IV.A.1. Doxycycline.....	63
IV.A.2. Lymécycline.....	64
IV.A.3. Erythromycine.....	66
IV.B. Zinc.....	66
IV.B.1. Administration :.....	67
IV.B.2. Effets indésirables :.....	67
IV.C. Isotrétinoïne.....	68
IV.C.1. Mécanisme d'action :.....	68
IV.C.2. Administration :.....	68
IV.C.3. Effets indésirables :.....	68
IV.C.4. Conditions de prescriptions et de délivrance :.....	69
IV.C.4. Conseils :.....	70
IV.D. Hormonothérapie.....	70
IV.D.1. Ethinylestradiol :.....	71
IV.D.2. Acétate de cyprotérone :.....	71
V. Antibiorésistance.....	73
V.A. Mécanismes de résistance :.....	76
V.A.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	76
V.A.2. Diminution de la perméabilité et efflux actif.....	76
V.A.3. Modification de la cible.....	76
V.A.4. Séquestration de l'antibiotique et protection de la cible :.....	77
V.B. Lutter contre l'antibiorésistance :.....	77
V.B.1. Au niveau mondial.....	78
V.B.2. Au niveau européen.....	78
V.B.3. Approche « One Health ».....	78
V.C. Eléments de réponse à l'antibiorésistance :.....	79
V.C.1. Nouveaux antibiotiques.....	79
V.C.2. Phagothérapie.....	79
V.D. Antibiorésistance dans l'acné.....	80
V.D.1. Résistance aux traitements topiques :.....	81
V.D.2. Résistance aux traitements oraux :.....	82
V.D.3. Conséquences :.....	83
V.D.4. Conduite à tenir :.....	84

VI.	Nouvelles thérapies .....	85
VI.A.	Traitement par la lumière : .....	85
VI.A.1.	Thérapie par lumière bleue et lumière rouge : .....	87
VI.A.2.	Effets secondaires : .....	88
VI.A.3.	Utilisation de la photothérapie : .....	88
VI.A.4.	Conclusion sur la photothérapie : .....	90
VI.B.	Probiotiques .....	90
VI.B.1.	Mécanisme d'action : .....	91
VI.B.2.	Les probiotiques en thérapeutique contre l'acné : .....	92
VI.B.3.	La place des probiotiques dans les thérapeutiques actuels : .....	93
VI.B.4.	Conclusion : .....	94
VI.C.	Vaccin .....	94
VI.C.1.	Conclusion sur le vaccin .....	96
VI.D.	Spironolactone .....	97
VI.D.1.	Mécanisme d'action : .....	97
VI.D.2.	La spironolactone dans l'acné : .....	97
VI.D.3.	Conclusion sur la spironolactone .....	100
VII.	Approches alternatives .....	101
VII.A.	Homéopathie : .....	101
VII.A.1.	Principe de l'homéopathie : .....	101
VII.A.2.	Souches indiquées dans le traitement de l'acné : .....	101
VII.A.3.	Limites de l'homéopathie : .....	102
VII.B.	Phytothérapie : .....	103
VII.B.1.	Principe de la phytothérapie : .....	103
VII.B.2.	Plantes utilisées dans le traitement de l'acné : .....	103
VII.C.	Aromathérapie .....	106
VII.C.1.	Principe de l'aromathérapie .....	106
V.2.C.2.	Huiles essentielles utilisées dans l'acné .....	106
VIII.	Conclusion de la thèse .....	108
	BIBLIOGRAPHIE : .....	110

## **LISTE DES ABBREVIATIONS :**

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AP-1	Activator Protein 1
ATP	Adénosine Triphosphate
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ALRs	AIM2-like receptors
AMPK	AMP activated kinase
AMPK	AMP activated protein kinase
AR	Androgens Receptors
AMPs	Antimicrobial Peptides
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BLIS-like substance	Bactériocin-like inhibitory substance
C3G	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération
CAMP	Christie-Atkins-Munch-Petersen
CD 14	Cluster of différenciation 14
CD 36	Cluster of différenciation 36
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CFU	Colony Forming Units
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRH-R1	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1
CRH-R2	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 2
Cox2	Cyclooxygénase 2
CYP450	Cytochrome P450
DAMPs	Damage Associated Molécular Patterns
DHEA	Déhydroépiandrostérone
Deptor	DEP domain-containing mTOR-interacting protein
DHT	Dihydrotestotérone
CH	Dilution Centésimale Hahnemanienne
DH	Dilution Décimale Hahnemanienne
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
RARE	Elément de réponse à l'acide rétinoïque
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EGF	Epidermal Growth Factor
ERK	extracellular regulated kinase
ERE	Extrait Ethanolique de Romarin
FDA	Food and Drugs Administration
FAO	Food and Agriculture Organization
FoxO1	forkhead box protein O1
GEA	Global Acne Evaluation
GEA1	Global Acne Evaluation Grade 1
GEA2	Global Acne Evaluation Grade 2
GEA3	Global Acne Evaluation Grade 3
GEA4	Global Acne Evaluation Grade 4

GEA 5	Global Acne Evaluation Grade 5
GLUT	Glucose transporter
cGAS	GMP-AMP cyclique synthase
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GH	Growth Hormone
GTP	Guanosine triphosphate
HAS	Haute Autorité de Santé
LH	Hormone lutéinisante
Hbd2	Human $\beta$ -défensin 2
Hbd4	Human $\beta$ -défensin 4
HPA	Hypohysis-pituitary-adrenal
IMC	Indice de Masse Corporelle
iNOS	inducible nitric oxide synthase
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IGF	Insulin Like Growth Factor
IGF1R	Insulin like growth factor 1 receptor
IR	insulin receptor
IRS-1	Insulin receptor substrate 1
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1
IPL	Intense Pulse Light
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL-12	Interleukin 12
IL 1	Interleukine 1
IL-10	Interleukine 10
IL-12	Interleukine 12
IL-17A	Interleukine 17A
IL-17F	Interleukine 17F
IL-1 $\alpha$	Interleukine 1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	Interleukine 1 $\beta$
IL-6	Interleukine 6
CXCL8	Interleukine 8
IL-8	Interleukine 8
TIR	Intracellular Tollinterleukin 1
IGA	Investigator Global Assessment
LAT3	L-Amino Acid Transporter 3
LRP3	LDL Receptor related protein 3
LRR	Leucine-rich repeat
LED	Light Emitting Diode
LXR	Liver-X receptor ligands
MIP-2	Macrophage Inflammatory Protein 2
mLST8	Mammalian lethal with sec13 protein 8)
mTOR	Mammalian target of rapamycin
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1
mTORC2	Mammalian target of rapamycin complex 2
MMPs	Matrix metalloprotéinase
MMP1	Matrix metalloprotéinase 1
MMP13	Matrix metalloprotéinase 13
MMP2	Matrix metalloprotéinase 2

MMP3	Matrix metalloprotéinase 3
MMP9	Matrix metalloprotéinase 3
MC-2R	Melanocortin peptide receptor 2
MC-5R	Melanocortin peptide receptor 5
MC	Melanocortin peptides
MAPks	Mitogen activated protein kinase
MUFA	Monounsaturated fatty acid
S6K1-P	mTOR substrase S6 kinase 1 protein
MyD88	myeloid différenciation primary response 88
NP	Neuropeptides
NO	Nitric oxide
NLRP3	NOD Like receptor family pyrin domain containing 3
NLRs	NOD-like receptors
NF-κB	nuclear factor kappa-B
NF-κB	nuclear factor kappa-B
OIE	Office Internationale des Epizootie
ONU	Organisation des Nations Unies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PRRs	Pattern Recognition Receptors
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptors
4EBP1-P	phopshorylated 4 <sup>E</sup> binding protein 1
PI3K	Phosphoinositol-3 kinase
PDT	Photodynamic therapy
PGA	Physician's Global Assessment
KTP	Potassium Titanyl Phosphate
ProIL-1β	Pro-Interleukine 1 β
PRAS40	Proline-rich Akt substrate of 40-kDa)
POMC	Proopiomelanocortin
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2
PAR-2	Protease activated receptor 2
PAR	Protease-activated receptors
Akt	Protéine Kinase B
PKC	Proteine Kinase C
PDL	Pulsed Dye Laser
Raf	Rapidly Accelerate Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma virus
ROS	Reactive oxygen species
RAR	Récepteurs à l'Acide Retinoïque
Rag	recombination activation antigen
RARα	Retinoic acid receptors α
RARβ	Retinoic acid receptors β
RARγ	Retinoic acid receptors γ
RXR	Retinoids X receptors
Rheb	Rhas homolog enriched in brain
RLRs	RIG-I-like receptors
SHBG	Sex Hormone Binding-proteine Globulin
SP-ALC	Spironolactone-alcohol



SP-NLC	Spirolactone-nanostructure lipid carries
SREBP-1	Sterol Regulatory Element Binding Protein-1
STING	stimulator of interferon genes
SCCE	Stratum Corneum Chemotryptic Enzyme
SCTE	Stratum Corneum Tryptic Enzyme
SPF	Sun Proof Factor
Th1	T helper type 1
Th17	T helper type 17
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
Tad	Tight Adhesion
TRIF	TIR-domain-containing adaptater-inducing interferon $\beta$
TLR	Toll-like receptor
TLR-1	Toll-like receptor-1
TLR-10	Toll-like receptor-10
TLR-11	Toll-like receptor-11
TLR-2	Toll-like receptor-2
TLR-3	Toll-like receptor-3
TLR-4	Toll-like receptor-4
TLR-5	Toll-like receptor-5
TLR-6	Toll-like receptor-6
TLR-7	Toll-like receptor-7
TLR-8	Toll-like receptor-8
TLR-9	Toll-like receptor-9
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor – $\beta$
TSC1	Tuberous Sclerosis Protein 1
TSC2	Tuberous sclerosis protein 2
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
Type-1 INF	Type 1 Interferons
UV	Ultra-Violet
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone

## **LISTE DES FIGURES :**

Figure 1: Les différents types de lésions .....	3
Figure 2 : Coloration de Gram de Cutibacterium acnes .....	4
Figure 3: Structure de l'épiderme chez les humains .....	8
Figure 4: Follicule pileux et glande sébacée .....	10
Figure 5: Régulation de la fonction biologique des glandes sébacées humaines de façon schématique .....	12
Figure 6: C.acnes et les mécanismes inflammatoires qui en découlent.....	20
Figure 7: Voies de signalisation médiées par les nutriments dans l'acné .....	26
Figure 8: Algorithme de prise en charge de l'acné .....	35
Figure 9: Schématisation du mode d'action des rétinoïdes.....	38
Figure 10: Molécule d'Adapalène .....	39
Figure 11: Molécule d'isotrétinoïne.....	41
Figure 12: Molécule de trétinoïne .....	42
Figure 13: Molécule de trifarotène .....	43
Figure 14: Molécule de peroxyde de benzoyle .....	52
Figure 15: Molécules de peroxyde de benzoyle et d'adapalène.....	54
Figure 16: Molécule d'acide azélaïque .....	56
Figure 17: Molécule de clindamycine .....	59
Figure 18: Molécule d'érythromycine .....	60
Figure 19: Molécule de doxycycline.....	63
Figure 20: Molécule de lymécycline.....	64
Figure 21: Molécule d'éthinylestradiol.....	71
Figure 22: Molécule d'acétate de cyprotérone .....	71
Figure 23: Frise chronologique des découvertes d'antibiotiques et du développement des résistances (Santé publique France) .....	73
Figure 24: Consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire en 2015 selon la Dose Définie Journalière pour mille habitants par jour (DDJ/100H/J).....	74
Figure 25: Les différents mécanismes de résistances.....	77
Figure 26: Spectre de la lumière visible et longueurs d'ondes.....	85
Figure 28: Molécule de spironolactone.....	97

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau 1: Les différents stades de l'acné .....	33
Tableau 2: Les 5 grades d'évaluation de l'IGA.....	45
Tableau 3: Amélioration de l'acné faciale par évaluation globale de l'investigateur et changement du nombre de lésions à la semaine 12 (intention de traiter ; imputation multiple) .....	46
Tableau 4: Amélioration de l'acné du tronc par évaluation globale du médecin et changement du nombre de lésions à la semaine 12 (intention de traiter sur le tronc, imputation multiple).....	47
Tableau 5: Amélioration de l'acné faciale par évaluations globales de l'investigateur et changement du nombre de lésions à la semaine 12 chez les 12 à 17 ans .....	49
Tableau 6: Amélioration de l'acné du tronc dans les évaluations globales du médecin et changement dans le nombre de lésions à la semaine 12 chez les 12 à 17 ans .....	49
Tableau 7: Différents mécanismes d'action des thérapies à base de lumière .....	86

## Introduction

L'acné est une pathologie cutanée fréquente, touchant principalement les adolescents et jeunes adultes. Sa prévalence mondiale est estimée à 9,4%, faisant de l'acné la 8<sup>ème</sup> maladie la plus prévalente à l'échelle mondiale (1). En France, l'acné est la première source de consultation dermatologique et touche 15 millions de personnes (2). Touchant l'aspect physique du patient, cette pathologie peut avoir un impact psycho-social important et mener vers une perte de confiance en soi.

A l'heure actuelle, les traitements de premières intentions dans les acnés de grade moyen à sévère sont composés d'antibiotiques, telles que l'érythromycine par voie topique, la lymécycline ou encore la doxycycline par voie orale (3). Ces traitements d'une durée minimale de 3 mois ne sont cependant pas toujours curatifs. Parallèlement, ces 30 dernières années ont connu une augmentation de l'antibiorésistance au niveau des antibiotiques utilisés dans le traitement de l'acné. Cela représente un risque sanitaire non négligeable, premièrement dans la création d'une impasse thérapeutique dans le traitement de l'acné, mais surtout parce que la résistance à ces antibiotiques peut survenir dans des contextes de pathologies n'impliquant pas forcément *C.acnes* mais des bactéries bien plus pathogènes (4)(5).

L'antibiorésistance est devenue un problème de santé publique majeur, en effet, la résistance des bactéries aux antibiotiques pourrait rendre mortelles des maladies jusqu'ici curables. Il est donc important de réduire la consommation d'antibiotiques au strict nécessaire et d'éviter les dérives et les prescriptions abusives (6). Cela pose donc la question de la pertinence de prescription d'antibiotiques dans le traitement de l'acné. Est-il possible, en première ou deuxième intention, de traiter l'acné autrement que par antibiotiques ?

Ces dernières années, le développement de nouveaux traitements luttant contre l'acné ont été mis en route, notamment la création d'un vaccin (7). L'usage de lumière à différentes longueurs d'ondes est notamment à noter (8). Enfin, l'étude du microbiote cutané pourrait révéler des pistes de traitements (9).

## I. Physiopathologie de l'acné

L'acné, ou *Acne Vulgaris*, est une maladie cutanée. En France, en 1996, 72% des adolescent(e)s entre 11 et 18 ans souffraient d'acné (10). L'acné est la première cause de consultation chez un dermatologue, en effet, elle touche environ 15 millions de français(es) (11).

L'acné est une maladie inflammatoire chronique touchant le follicule pilo-sébacé, débutant généralement à l'adolescence. Le diagnostic clinique de l'acné se pose lors de l'observation à l'examen clinique de lésions rétentionnelles (non inflammatoires) ou inflammatoires (12).

Les lésions rétentionnelles correspondent à des comédons ouverts et/ou des microkystes (comédons fermés) (12).

Les comédons fermés ou microkystes ne sont pas visibles, contrairement aux comédons ouverts, ils ont un diamètre compris entre 2 et 3 mm, ils peuvent présenter une couleur chair ou être moins pigmenté que la peau saine. Le canal folliculaire est dilaté par l'accumulation de la kératine et du sébum qui s'y accumulent, celui-ci restant fermé car recouvert de cellules de l'épiderme. Bien que causant une dilatation du canal folliculaire, les microkystes ne sont pas visibles sans procéder à un étirement de la peau qui les révèle (11) (13).

Les comédons ouverts, que l'on appelle également « points noirs » sont visibles à cause de l'oxydation des kératinocytes présents dans le sébum qui s'accumulent dans le canal infundibulaire, causant la dilatation de celui-ci. Le diamètre des comédons ouverts varie entre 1 et 3mm. (13)

Les lésions rétentionnelles peuvent devenir inflammatoires tout comme elles peuvent rester stables (13).

A ces lésions, peuvent s'ajouter des lésions inflammatoires comme les papules, les nodules et les pustules (14)

Les papules ont généralement un diamètre inférieur à 5 mm et peuvent avoir un aspect érythémateux avec une couleur rouge et un gonflement pouvant être douloureux. Leur origine provient généralement d'un microkyste inflammé. Les papules sont l'expression d'une infection causée par la colonisation de la glande sébacée par *Cutibacterium acnes*. L'évolution de la papule se tourne vers deux issues : une résorption ou alors une évolution vers la formation de pustule (11) (13).

Les pustules, de taille semblable aux papules, sont remplies d'un liquide de couleur blanchâtre ou pouvant devenir purulent et tourner vers une couleur jaunâtre. Les pustules ont un aspect très inflammatoire (13).

Enfin, les nodules sont des lésions plus larges que les pustules et papules, faisant un diamètre de plus de 5 mm et présentant un aspect inflammé et érythémateux. Ce sont des lésions plus profondes que les lésions précédentes, le liquide purulent pouvant migrer dans le derme et l'hypoderme. Ces lésions peuvent mener à des cicatrices lors de leur rupture (11) (13).

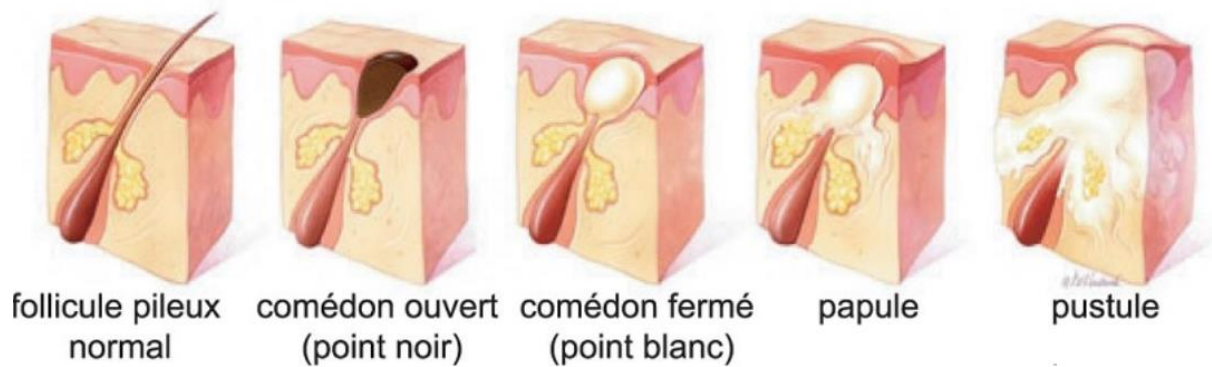


Figure 1: Les différents types de lésions

Sur la figure 1 (15), nous pouvons visualiser les différents types de lésions en comparaison avec un follicule pileux normal. On y voit un comédon ouvert, qui porte bien son nom de point noir à cause de l'oxydation, suivi d'un comédon fermé qui lui est de couleur blanche. La papule montre bien son aspect inflammatoire avec une rougeur en surface et enfin la pustule démontre un aspect encore plus inflammatoire.

Les lésions se développent sur les joues, le menton, le front ou encore le dos, endroits où la concentration en follicules pilo-sébacés est la plus dense (11) (13).

L'acné est une maladie chronique inflammatoire, et non infectieuse comme pourrait le faire penser la présence de la bactérie *Cutibacterium acnes*. Sa physiopathologie est multifactorielle, la genèse de l'acné est au carrefour entre différents facteurs :

- Colonisation par *Cutibacterium acnes*
- Hyperkératinisation, causée par un défaut de kératinisation au sein du follicule, amenant au comédon
- Hyperséborrhée
- Libération de facteurs inflammatoires

## I.A. Cutibacterium acnes



Figure 2 : Coloration de Gram de Cutibacterium acnes

*Cutibacterium acnes* auparavant appelée *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) est une bactérie anaérobie Gram +, bacilliforme, faisant partie de la flore commensale de la peau humaine adulte et résidant principalement dans les follicules pilo-sébacés (figure 2) (16). Sa dénomination a été modifiée en 2016 par Christian F.P SCHOLZ et al. en passant de *Propionibacterium acnes* à *Cutibacterium acnes*, après des recherches métagénomiques mettant en évidence son tropisme pour la peau (17).

Cette bactérie est présente au niveau de la surface cutanée, mais à faible niveau. En revanche, c'est la bactérie la plus présente au niveau du follicule pilosébacé, elle y représente 87% des espèces retrouvées, aussi bien chez les individus ayant une peau saine que chez les individus souffrant d'acné. Les autres espèces retrouvées au niveau du follicule pilo-sébacé sont *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium granulosum* ou encore *Propionibacterium humerusii*, qui représentent chacun 1 à 2,3% des espèces colonisant le follicule pilo-sébacé (18).

Sur une peau saine, *C.acnes* joue un rôle dans la réponse immunitaire en prévenant la colonisation par des pathogènes en créant, à l'aide de lipases qui vont dégrader les triglycérides du sébum, des acides gras libres qui vont empêcher le développement de bactéries potentiellement pathogènes. De plus, *C.acnes* permet la formation de propionate et de chaînes d'acide gras courtes, et il semblerait que l'accumulation de ces deux éléments permette une baisse du pH cutané et ainsi empêche la croissance et prolifération d'autres bactéries pouvant être pathogènes (19).

Pendant plusieurs années, *C.acnes* était vue comme un facteur déclenchant de l'acné ; sa prolifération déclenchant l'apparition des lésions. Il semblerait cependant que la réalité soit plus nuancée. En effet, on retrouve la même proportion de *C.acnes* dans les follicules pilo-sébacés chez des patients souffrant d'acné que chez des patients ayant une peau saine (20).

Cependant, si la présence en elle-même de la bactérie *C.acnes* n'est pas un facteur déclenchant d'apparition de lésion, cette bactérie est tout de même impliquée dans la pathogénèse de cette maladie. Son degré d'implication reste en revanche assez flou. Ainsi, au cours de cette partie, nous allons étudier les caractéristiques de *C.acnes* et les éléments qui l'impliquent dans l'apparition de l'acné.

#### I.A.1.Taxonomie de *Cutibacterium Acnes*

La bactérie *C.acnes* a plusieurs souches, 82 ont été identifiées et divisées en différents phylotypes ; les phylotypes I, II et III. Le phylotype I peut lui-même être divisé en sous-type IA et IB. Il est probable que certaines souches soient simplement commensales et participent à l'équilibre du microbiote cutané tandis que d'autres souches pourraient au contraire, avoir une action plus pathogène (20).

Le phylotype IA1 de *C.acnes*, qui a été mis en évidence lors d'une étude par DRENO *et al.* a été identifié comme pouvant entraîner l'apparition d'acné (20). La différence entre le phylotype IA1 pathogène, et le phylotype II, retrouvé sur des peaux saines, est la délétion d'un locus CRISPR/cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) chez le phylotype IA1. Or, ce locus CRISPR/cas, présent chez le phylotype II, est un outil de l'immunité adaptative qui permet l'élimination d'ADN étranger à *C.acnes*, en effet, la présence de ce locus confère une sorte d'immunité contre certains plasmides, virus ou phages (18) . L'élimination d'ADN étranger empêche à la bactérie *C.acnes* d'acquérir des gènes virulents. La délétion de ce locus CRISPR/cas chez le phylotype IA1 pourrait être la raison pour laquelle ce phylotype de *C.acnes* peut acquérir, par transfert horizontal de gènes, des gènes de virulences entraînant une plus forte chance de développer une acné. A la différence du phylotype IA1, le phylotype II présente des délétions dans les régions régulatrices d'un gène codant pour une activité de lipase, ce qui pourrait expliquer l'activité lipase plus faible des souches du phylotype II ainsi que leur virulence moindre (20).

L'implication du phylotype IA1 dans l'apparition d'acné a pu être observé dans une étude menée par PAUGAM C, Corvec C, SAINT-JEAN *et al.* Lors de cette étude, il était question d'étudier la distribution des différentes souches de *C.acnes* chez des patients souffrant d'acné modérée à sévère. Les résultats ont mis en évidence le fait qu'il n'y avait

pas de différence de distribution des phylotypes entre une acné sévère et une acné modérée, mais que dans ces deux cas, le phylotype IA1 était majoritaire (21).

Ces résultats sont confirmés par une autre étude, celle de NAKASE K. et *al.* qui a pu observer que le phylotype IA1 était le phylotype dominant à chaque grade de sévérité d'acné. Effectivement, on retrouvait respectivement 60%, 57,1% et 63,3% de phylotype IA1 dans les acnés sévères, modérées et légères (22).

Le phylotype IA1 et plus particulièrement le sous-type IA1-2 possède trois loci génomiques qui lui sont propre et que nous ne retrouvons pas dans les autres phylotypes de *C.acnes*. Ces loci permettent le codage de gènes virulents. Par exemple, ils permettent une plus forte adhésion de la bactérie à l'hôte via un locus Tad (*tight adhesion*). Au niveau du locus 2, certains gènes permettent d'engendrer une activité hémolytique chez les pathogènes. Ainsi, ces gènes peuvent promouvoir une virulence plus forte chez ces souches, en provoquant une plus forte adhérence ou encore en induisant une plus forte réponse immunitaire (18).

Cela pourrait donc être la raison pour laquelle nous retrouvons en plus grand nombre des souches de *C.acnes* correspondant au phylotype IA1 au niveau des lésions d'acné (20).

Le génome de *C.acnes* est un chromosome circulaire, il code pour 2333 gènes. Certains de ces gènes, lorsqu'ils sont activés, entraînent une inflammation du tissu cutané, c'est le cas par exemple des gènes codant les facteurs CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen), ces gènes peuvent activer des enzymes dégradant les tissus, entraînant une inflammation. Le génome de *C.acnes* code également pour des protéines à haut potentiel immunogénique comme les adhésines (23). Nous verrons plus en détails l'implication de *C.acnes* dans le mécanisme d'inflammation dans la sous-partie consacrée à l'inflammation.

#### I.A.2.Cutibacterium acnes et biofilms

Les biofilms sont des communautés multicellulaires maintenues ensemble par une matrice extra-cellulaire. Les biofilms peuvent être formés par des bactéries, des microchampignons, des protozoaires ou encore microalgues (24).

Les biofilms peuvent être formés par différents mécanismes, sous l'influence des bactéries impliquées dans leur formation mais aussi sous l'influence des conditions environnementales. Si les mécanismes qui régulent la formation de biofilms peuvent différer entre les différentes bactéries et même les différentes souches impliquées, il existe cependant des points communs à toutes formations de biofilms. Ainsi, tous les biofilms sont composés d'une matrice extracellulaire permettant de maintenir les communautés multicellulaires ensemble. Ce sont souvent des biopolymères de polysaccharides qui



composent cette matrice, ainsi que de l'ADN extracellulaire, des protéines, des résidus glycosilés ou encore des ARNm permettant l'expression de facteurs CAMP (23), (25).

La formation de biofilms est un facteur important dans l'apparition d'acné en effet, selon une hypothèse émise par Burkhart *et al.* en 2007, le biofilm produit par *C.acnes* pourrait ainsi s'infiltrer dans le sébum et augmenter la cohésion ainsi que l'adhésion des cornéocytes, entraînant la formation de microcomédons. La présence en abondance de sébum dans le milieu environnant agit comme substrat nutritionnel pour *C.acnes*, cela peut donc conduire à une plus grande proportion de bactéries actives et ainsi une augmentation de la réponse inflammatoire (23).

Chez les patients souffrant d'acné, on retrouve plus fréquemment la présence de biofilm que chez les patients ayant une peau saine. Effectivement, lors de biopsies *in vivo* sur des lésions acnéiques, on retrouvait des souches de *C.acnes* dans un biofilm plus fréquemment chez des sujets souffrant d'acné (37%) que chez des sujets contrôle (13%) (23).

Le biofilm crée par *C.acnes* a des propriétés antimicrobiennes, ce qui pourrait expliquer la résistance aux antibiotiques et donc les échecs thérapeutiques des thérapies antibiotiques (23).

## I.B Hyperkératinisation

Afin de comprendre le processus d'hyperkératinisation, voyons d'abord comment fonctionne la peau lorsqu'elle ne présente pas d'acné.

### I.B.1.Rappels sur l'épiderme

La couche superficielle de la peau, nommée épiderme est un épithélium squameux stratifié en renouvellement constant (Figure 3) (26). L'épiderme est très innervé mais n'est pas vascularisé. Il est composé de cellules de Langerhans, de mélanocytes, de cellules de Merkel et enfin de kératinocytes qui y sont les cellules majoritaires, représentant entre 90 et 95% des cellules épidermiques. Son rôle est de créer une couche protectrice et semi-perméable dans le but de maintenir la peau hydratée, cette couche est appelée la couche cornée (*stratum corneum*) (27).

La couche cornée est composée de cornéocytes qui sont des cellules de forme polyédrique plate, dites « mortes » mais encore actives du point de vue biochimique. En effet, les cornéocytes sont des kératinocytes ayant atteint leur niveau final de différenciation. Ils permettent un renforcement mécanique, protègent des ultraviolets les cellules de la couche inférieure, maintiennent l'hydratation et enfin régulent l'inflammation médiée par les cytokines (28).

La couche cornée est la couche la plus externe de l'épiderme, elle est en contact avec le monde extérieur.

Les autres couches qui composent l'épiderme sont les suivantes (figure 3) :

- La couche basale (couche germinative, *stratum basale*), qui ne contient qu'une seule couche cellulaire. Cette couche est composée de différents types de cellules : des cellules prismatiques ainsi que des cellules cubiques. Celles-ci sont attachées à la membrane basale par des hémidesmosomes. C'est au sein de la couche basale que sont produits les kératinocytes que l'on pourra retrouver dans les couches superficielles.
- La couche épineuse ou *stratum spinosum* se caractérise par plusieurs couches cellulaires, généralement entre 5 à 15. On y retrouve des cellules de forme polygonale dans les couches inférieures et de forme plus aplaties dans les couches supérieures, elles sont reliées entre elles par les desmosomes.
- La couche granuleuse ou *stratum granulosum* se compose de 1 à 3 couches de cellules. On y retrouve des granules lamellaires et des grains de kératohyalines qui sont stockés dans des cellules granuleuses de forme aplatie.
- La *stratum lucidum*, composé d'une seule couche de cellules translucides, n'est présent que dans les épidermes épais (27).

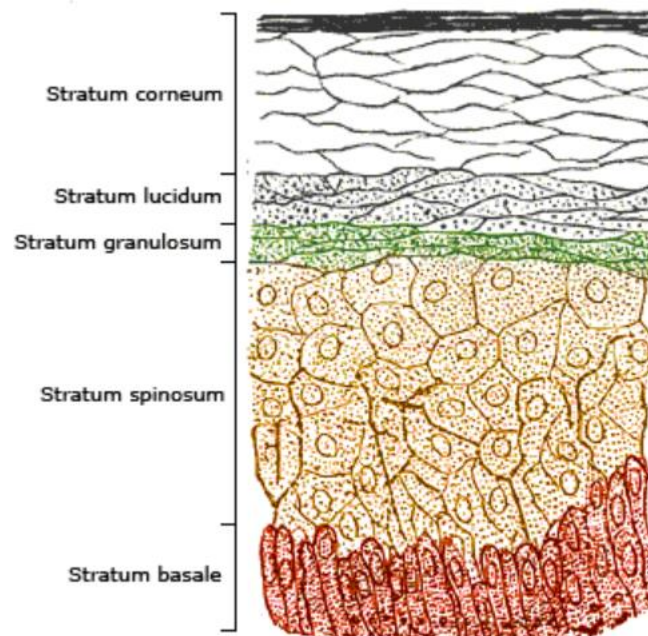


Figure 3: Structure de l'épiderme chez les humains

La kératinisation est un processus de différenciation terminal. En effet l'épiderme, comme dit précédemment, est sujet à un renouvellement constant avec ses cellules souches de la couche basale ayant un fort taux de prolifération. Ces cellules souches peuvent créer des cellules filles et des cellules à amplification transitoire. Lors de la kératinisation, les cellules à amplification transitoire migrent vers les couches plus superficielles de la peau et se différencient pour devenir des cornéocytes, elles perdent leur potentiel de prolifération et quittent le cycle cellulaire sans pour autant mourir. Les kératinocytes, en changeant de couche, produisent un marqueur de différenciation ; l'involucrine, ils produisent également des granules lamellaires dans les couches supérieures (27).

Au niveau de la jonction entre la couche cornée et la couche granuleuse, il y a une fusion de la membrane plasmique avec les corps lamellaires, ce qui entraîne une arrivée de lipides dans les espaces intercornéocytaires. Ces lipides sont contenus dans les corps lamellaires et sont des lipides polaires comme le cholestérol, des phospholipides ou bien encore des glycosylcéramides. Ils présentent une structure de forme discoïdale qui après avoir fusionnés ensemble, vont former à la surface des cornéocytes d'amples lamelles ayant un rôle dans la protection de l'épiderme. Dans l'espace intercornéocyttaire, ces lipides polaires vont être pris en charge par des enzymes qui vont les transformer en acides gras libres, cholestérols ou encore céramides. La libération des cornéocytes est appelée desquamation, elle est due à la destruction des attaches intercornéocytaires par des enzymes comme la « *Stratum Corneum Tryptic Enzyme* » (SCTE) de la famille des trypsines et la « *Stratum Corneum Chemotryptic Enzyme* » (SCCE) (27).

#### 1.B.2. Rôle de l'hyperkératinisation dans la physiopathologie de l'acné

L'hyperkératinisation est un élément clé de la survenue de l'acné. En effet, lors du processus d'hyperkératinisation, les kératinocytes prolifèrent de façon excessive et ne sont pas éliminés normalement, provoquant une obturation de l'infundibulum par lequel le sébum s'écoule (11).

En temps normal, les cellules épithéliales se renouvellent à intervalles réguliers, lors de l'hyperkératinisation, la desquamation se fait anormalement ce qui provoque une accumulation des kératinocytes. Cela peut être dû à une infection ou une irritation chronique (29).

De plus, chez le sujet acnéique, la couche cornée est plus épaisse car les kératinocytes ont plus de desmosomes et de tonofilaments. Les desmosomes sont des cellules jointives retrouvées au niveau de l'épiderme. Ils permettent de relier deux membranes cellulaires externes à l'aide des tonofilaments. Les tonofilaments, eux, sont des filaments de kératine baignant dans le cytoplasme de la cellule (30) (31).

La desquamation anormale des cellules est due à une diminution du nombre de corps lamellaires dans l'espace intercornéocytaire, ce qui empêche une desquamation à un rythme normal (32).

L'acné change la structure de la kératine. Les gouttelettes lipidiques, comme vu précédemment, s'accumulent dans l'espace intercornéocytaire, la taille des grains de kératohyaline augmente alors que la quantité de corps lamellaire diminue. Tout d'abord, ces changements sont observés au niveau de la partie inférieure de l'infundibulum puis on les retrouve dans l'ensemble du follicule. C'est ainsi que l'hyperkératinisation peut mener à la formation de microkystes par l'obturation de l'infundibulum. On peut également noter que dans les microkystes, les kératinocytes prolifèrent de façon plus importante que dans un follicule normal. Cela peut être dû à l'hyperséborrhée qui provoquerait une diminution de la présence d'acide linoléique, les détails de ce mécanisme seront vus dans la partie concernant l'hyperséborrhée, pour l'instant, nous pouvons simplement dire que la diminution de la présence d'acide linoléique provoque une différenciation anormale des kératinocytes (32).

L'hyperkératinisation peut également être causée par la production d'IL-1 $\alpha$ , une cytokine pro-inflammatoire que produisent les kératinocytes ainsi que les lymphocytes (32).

## I.C Hyperséborrhée

### I.C.1. La glande sébacée

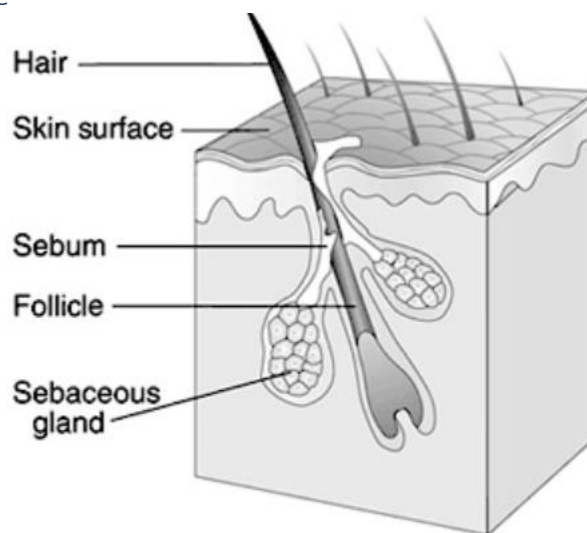


Figure 4: Follicule pileux et glande sébacée

Les glandes sébacées (Figure 4) (33), comme leur nom le suggère, sécrètent le sébum et se trouvent sur tout le corps hormis les surfaces plantaires des mains et des pieds, ce sont des glandes holocrines. On retrouve les glandes sébacées en grande quantité au niveau du scalp et du visage (34), (35).

Le nombre de glandes sébacées ne diffère pas tout au long de la vie mais leur taille peut subir des changements, en effet, la taille de ces glandes diminue pendant l'enfance puis augmente à partir de la puberté, pour continuer à augmenter avec l'âge (35). Le développement des glandes sébacées est lié à celui du follicule pileux et peut être observé dès le stade fœtal (36). Les glandes sébacées se forment à partir du quatrième mois de gestation, à la naissance, ces glandes sont développées et fonctionnelles (35), un pic de sécrétion de sébum peut être observé quelques heures après la naissance pour attendre son maximum lors de la première semaine (36).

La principale fonction des glandes sébacées est de produire ainsi que de sécréter le sébum. Le sébum est composé d'acides gras libres, de triglycérides, de cholestérols, esters de cholestérols, esters de cire, ainsi que de squalène. Les acides gras et les triglycérides représentent 57,5% du sébum, les esters de cire 26% et les squalène 12%, avec 4,5% les esters de cholestérols et le cholestérol sont les composants les moins présents dans le sébum. Le squalène et les esters de cire sont les lipides caractéristiques du sébum ; on ne les trouve nulle part ailleurs (37).

La principale fonction du sébum et des lipides qui le compose est d'offrir une lubrification à la peau en empêchant l'évaporation de l'eau par la peau. Une peau sèche entraîne des craquelures qui peuvent être une porte d'entrée pour des pathogènes, ainsi la sécrétion de sébum permet d'éviter l'assèchement de la peau et l'arrivée de pathogènes (38).

Ces lipides permettent de fournir une protection à la peau en permettant d'ériger une barrière cutanée. Ils possèdent également des propriétés anti-inflammatoires tout comme pro-inflammatoires. Une forte activité antimicrobienne a également pu être démontrée (36).

#### *1. C.1.1. Hormones et glande sébacée :*

La glande sébacée est également un site de modulation et de transformation des androgènes. On y trouve les enzymes nécessaires pour transformer le cholestérol en stéroïdes par exemple. C'est aussi au niveau de la glande sébacée que les androgènes peuvent être inactivés, via l'hydroxystéroïde déhydrogénase. On retrouve également une autre enzyme, la 5- $\alpha$ -réductase, plus précisément son isoforme de type 1, qui permet de convertir la testostérone en sa forme la plus puissante ; la dihydrotestostérone (DHT) (39).

La 5- $\alpha$ -réductase est abondamment produite au niveau des glandes sébacées, plus particulièrement celles situées au niveau du scalp et du visage. Elle permet donc de produire de la DHT qui est une hormone vitale dans le développement sexuel des sujets masculins, elle permet la différenciation sexuelle des organes génitaux lors de la vie embryonnaire. A partir de l'adolescence, la DHT permet, en plus de réguler l'activité des glandes sébacées, de promouvoir la croissance de la prostate, mais également la croissance de la pilosité

faciale et génitale. La DHT est également impliquée dans l'apparition de calvitie chez les hommes (39).

Les androgènes permettent de réguler la fonction de la glande sébacée par liaison aux récepteurs aux androgènes (AR pour *androgens receptors*). Au niveau des glandes sébacées, la liaison des androgènes aux AR permet de stimuler la lipogénèse ainsi que la prolifération cellulaire (40). Au niveau du follicule pilo-sébacé, l'activité des androgènes stimule la production de sébum. Cette surproduction de sébum peut donc être causée par plusieurs choses ; un excès d'androgènes, une sensibilité accrue aux androgènes ou encore une activité accrue de la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone au niveau de la peau (41).

Au niveau des sébocytes, la *Corticotropin releasing hormone* (CRH) agit de façon paracrine en stimulant les récepteurs cellulaires de la peau, permettant une augmentation de *proopiomelanocortin* (POMC), ce qui permet de diminuer la synthèse d'IL-8 mais aussi d'induire la synthèse de cortisol. Cette action a donc un effet anti-inflammatoire permettant de limiter les atteintes au niveau des tissus lors d'état de stress cutané (40).

D'autres facteurs régulent les fonctions biologiques des glandes sébacées, notamment des facteurs dont les ligands peuvent se lier à des récepteurs exprimés par les sébocytes. C'est le cas des ligands PPARs, des neuropeptides (NP), des LXR (*liver-X receptor ligands*) mais également des androgènes, oestrogènes, rétinoïdes, histamines, vitamine D... La liaison de ces ligands à leurs récepteurs permet de déclencher des voies de différenciation, prolifération, lipogénèse, mais aussi de libération de cytokine (42).

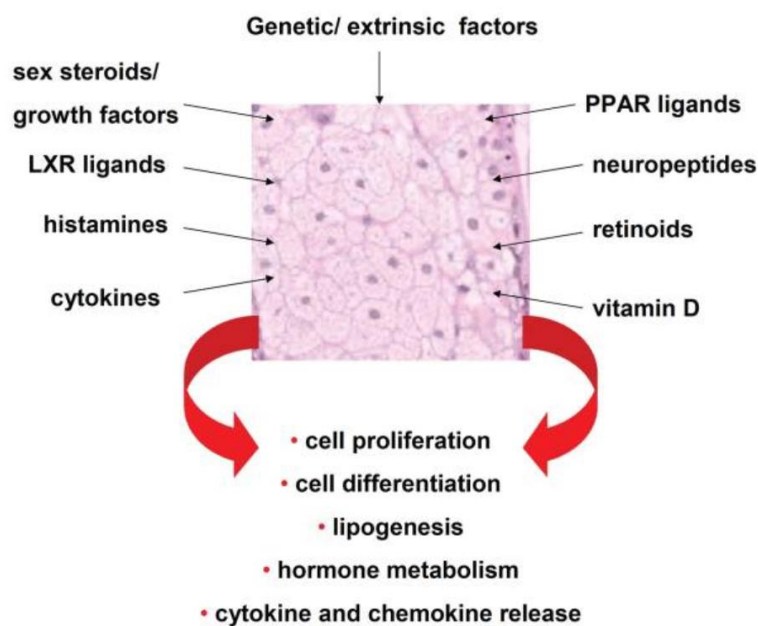


Figure 5: Régulation de la fonction biologique des glandes sébacées humaines de façon schématique

Légende figure 5 : LXR (*Liver X Receptors*), PPAR (*peroxisome-proliferator activated receptors*)



- Les LXR sont des récepteurs nucléaires et régulent la synthèse lipidique au niveau des glandes sébacées (Figure 4) (43).
- L'histamine ainsi que les anti-histaminiques permettent également de réguler la fonction des glandes sébacées ; on retrouve des récepteurs à l'histamine 1 au niveau des glandes sébacées humaines. L'administration de diphenhydramine (DPH), qui est un antagoniste au récepteur à l'histamine 1 provoque une diminution de la présence de squalène dans les glandes sébacées (Figure 4) (43).
- Les rétinoïdes ont également un rôle à jouer dans la régulation des fonctions des sébocytes. Les récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR), plus particulièrement les isotypes  $\alpha$  et  $\gamma$ , ainsi que les RXR (*retinoids X receptors*), plus particulièrement les isotypes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , sont exprimés dans les sébocytes humains. Les ligands naturels pour les RAR et les RXR sont des acides rétinoïques all-trans ainsi que des 9-cis acide rétinoïque, ils ont des effets anti-prolifératifs et inhibent la différenciation des sébocytes ainsi que la synthèse lipidique (42) (Figure 4) (43).

#### *I.C.1.2. Neuropeptides et glande sébacée :*

Bien que les neuropeptides (NP) soient plus souvent associés à une localisation et à une action au sein du système nerveux central et périphérique, la peau et en particulier les glandes sébacées expriment des récepteurs pour les neuropeptides. On retrouve des récepteurs à la CRH (*corticotropin-releasing hormone*), aux cannabinoïdes ou encore à la mélanocortine. Ces différents récepteurs peuvent avoir un rôle dans l'apparition de l'acné ; ils peuvent moduler la différenciation ainsi que la prolifération des sébocytes, mais également moduler le métabolisme des androgènes et la lipogénèse par les sébocytes. Enfin, ils sont également impliqués dans la production de cytokines inflammatoires (42).

La CRH est un élément de l'axe HPA (*Hypophysis-pituitary-adrenal*) et agit comme un coordinateur entre les réponses neuroendocrines au stress. La CRH est exprimée au niveau des sébocytes, ainsi que son ligand et deux récepteurs (CRH-R1 et CRH-R2, avec une prédominance de CRH-H1). La CRH permet la production de lipides, et également d'IL-6 et IL-8. Dans les peaux acnéïques, la CRH est retrouvée en grande quantité au niveau des glandes sébacées, ce qui, du fait de son rôle dans la libération de cytokines inflammatoires, contribue au développement d'acné par activation de voies de l'inflammation (42).

La fonction des sébocytes peut être influencée par la mélanocortine. En effet, on retrouve, au niveau des sébocytes, des récepteurs à la mélanocortine, notamment les récepteurs MC-2R et MC-5R, qui peuvent se lier à l' $\alpha$ -MSH ( *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*) qui est une hormone agissant comme un modulateur. Chez une peau acnéïque, le

MC-1R est fortement exprimé au niveau des kératinocytes et des sébocytes du canal séboglandulaire. De plus, l'expression de MC-1R est régulée positivement par des signaux pro-inflammatoires, en effet, lors de la réception de signaux pro-inflammatoires, les sébocytes augmentent l'expression de MC-1R. Or l'expression de MC-1R entraîne une inhibition d' $\alpha$ -MSH, qui a des actions anti-inflammatoires, cela contribue donc à la composante inflammatoire de la physiopathologie de l'acné (42).

Les peptides de la mélanocortine (MC pour *melanocortin peptides*) affectent également la fonction des sébocytes, via les récepteurs à la mélanocortine. Les récepteurs MC-1R et MC-5R se lient à l' $\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) qui agit comme modulateur des glandes sébacées. Ces deux récepteurs sont retrouvés au niveau de sébocytes faciaux, l'expression de MC-5R, bien que plus faible que celle de MC-1R, est un marqueur de la différenciation des sébocytes. Au niveau de la peau acnéïque, on retrouve une expression intense de MC-1R par les sébocytes et kératinocytes du canal séboglandulaire. Cette expression intense n'est pas retrouvée chez une peau saine, ce qui laisse à penser que l'expression de MC-1R pourrait être impliquée dans la genèse de l'acné. En effet, l'expression de MC-1R est amplifiée par les signaux pro-inflammatoires, or, nous savons que les cytokines pro-inflammatoires sont surexprimées dans le cadre d'acné. Ainsi, on peut penser que les sébocytes, en réponse aux signaux des cytokines pro-inflammatoires, expriment une plus grande quantité de MC-1R, inhibant l' $\alpha$ -MSH qui elle-même inhibe la sécrétion d'IL-1 et IL-8, de ce fait, les propriétés anti-inflammatoires de l' $\alpha$ -MSH ne peuvent être exprimées (42).

## I.C.2. L'hyperséborrhée et l'acné

### I.C.2.1. Impact de la composition du sébum

L'hypersécrétion de sébum est considérée comme une étape majeure dans le développement de l'acné. En effet, les sujets souffrant d'acné produisent davantage de sébum que les sujets ayant une peau saine. Lorsque le sébum est produit en trop grande quantité, celui-ci peut boucher le follicule pilo-sébacé et ainsi contribuer à la formation de lésions. On retrouve également un rapport de corrélation entre la quantité de sébum excrétée et la sévérité des lésions acnéïques. Cependant, ce n'est pas seulement la quantité de sébum excrété qui joue un rôle dans le développement de l'acné, mais également la composition du sébum en lui-même. Effectivement, on retrouve une concentration moins élevée d'acides gras essentiels chez des sujets souffrant d'acné que chez des sujets contrôles (37).

Il se pourrait qu'une diminution de la concentration d'acide linoléique soit un facteur menant à la formation de comédons. On retrouve effectivement une concentration moins élevée d'acide linoléique chez les sujets acnéïques que chez les sujets sains.



De faibles taux d'acide linoléique peuvent rendre la barrière cutanée plus perméable aux substances inflammatoires et ainsi influencer sur la formation de comédons (37).

D'autres lipides peuvent être mis en cause dans la formation de comédons, notamment les sous-produits de la peroxydation du squalène après exposition aux UV. En effet, après exposition aux UV, le squalène est photodégradé, il s'oxyde et engendre l'apparition de sous-produits qui ont des propriétés nocives au niveau cutané, par exemple en exerçant une activité cytotoxique sur les kératinocytes. Le sous-produit primaire de la peroxydation du squalène est le squalène monohydroxyperoxyde, ses propriétés comédogènes ont été démontrées lors d'une étude par Chiba *et al.* lors de cette étude, il était question d'appliquer du squalène monohydroperoxyde sur des oreilles de lapin ; après application, des comédons sont apparus. En revanche, le squalène en lui-même n'entraînait pas d'apparition de lésions, c'est donc bien le squalène monohydroxyperoxyde qui est comédogène (37), (44).

Les peroxydes de squalène ont également une activité pro-inflammatoire, ils induisent la régulation positive et la libération de médiateurs inflammatoires comme l'IL-6, ils peuvent également activer les PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) (42), (45). Chez les patients souffrant d'acné, on observe que la surface de leur peau et que la composition des lipides issus des comédons est enrichie en lipides dérivés de l'oxydation du squalène, ce qui permet de renforcer l'hypothèse pour laquelle la peroxydation du squalène joue un rôle dans le développement de l'acné (37), (46).

En plus du peroxyde de squalène, les MUFA (*monounsaturated fatty acid*) peuvent provoquer des altérations au niveau de la différenciation et de la prolifération des kératinocytes. Ainsi, on retrouve de plus grandes quantités de peroxyde de squalène chez les sujets acnéiques. Mais la différence de composition du sébum entre un sujet acnéique et un sujet contrôle ne s'arrête pas là. En effet, on observe une diminution de la quantité de vitamine E. On retrouve la vitamine E dans les lipides présents à la surface de la peau, c'est un constituant et un antioxydant majeur du sébum humain. La vitamine E permet de limiter les effets nocifs du squalène peroxyde, une diminution de la vitamine E permet donc au squalène peroxydé d'exercer une activité nocive sans restrictions (37), (47).

#### *I.C.2.2. Influence des hormones sur les glandes sébacées :*

##### *I.C.2.2.1. Androgènes :*

Il existe une association entre la production d'androgènes et l'apparition d'acné ; les patients souffrant d'acné produisent davantage de testostérone et de 5  $\alpha$ -dihydrotestostérone (5 $\alpha$ -DHT) que des individus ayant une peau saine. Or, des niveaux plus élevés de testostérone augmentent l'activité des glandes sébacées, ce qui, dans le cadre de l'acné, favorise

l'apparition des lésions, car comme vu précédemment, une plus grande quantité de sébum peut conduire à l'apparition de lésions acnéiques (42).

In vivo, la DHT permet la différenciation des sébocytes, or, cette différenciation est plus complexe à obtenir in vitro. En effet, il semblerait que la différenciation des sébocytes par la DHT nécessite des co-facteurs, notamment les PPAR et leurs ligands. Cette hypothèse a été vérifiée par Rosenfield *et al.* dont l'étude sur l'induction de la différenciation des sébocytes in vitro a permis d'attester du rôle de PPAR, qui y agit comme transducteur (48). Effectivement, PPAR régule des gènes du métabolisme lipidique au niveau de la mitochondrie, des peroxyosomes et des microsomes (42).

#### I.C.2.2.2. Facteurs de croissance :

Généralement, la production de sébum atteint son sommet au cours de l'adolescence. C'est également à ce moment là que la concentration sérique de l'hormone de croissance (GH pour *Growth Hormone*) et de l'IGF (*Insulin Like Growth Factor*) sont à leur maximum (42). L'activité de l'hormone de croissance est principalement attribuée à l'IGF, et a un effet sur la sécrétion de sébum. En effet, chez les patients atteints d'acromégalie, on observe une plus grande sécrétion de sébum liée à une plus grande concentration d'hormone de croissance. Ce postulat peut également être étayé par une étude de Ikawa *et al.* où la suppression de l'expression du gène de l'hormone de croissance chez des mini-rats a permis d'observer des glandes sébacées de petites tailles ainsi qu'une peau plus fine (49).

On retrouve des concentrations sériques plus élevées d'IGF-I chez les sujets acnéiques, qu'ils soient masculins ou féminins. Il semble également avoir un rapport de corrélation entre le nombre de lésions acnéiques, qu'elles soient inflammatoires ou non, et les taux de 5 $\alpha$ -DHT et de DHEA avec le taux d'IGF-I. De même, on retrouve également un rapport de corrélation entre le taux d'excrétion de sébum au niveau du visage et les taux d'IGF-I chez les patients après l'adolescence (42).

### I.D. Inflammation

L'inflammation est une étape clef de la pathogénèse de l'acné. La chronologie des différentes étapes est encore discutée, cependant il semblerait que l'inflammation précède l'hyperkératinisation, en effet, les kératinocytes seraient activés suite à une augmentation de l'activité d'IL-1 autour des follicules. Dans cette partie, nous allons pouvoir voir de façon plus détaillée les processus de l'inflammation (42).

#### I.D.1. *C.acnes* et inflammation

Dans le cadre de l'acné, les mécanismes de l'immunité innée impliquent une reconnaissance des éléments étrangers à la peau via les PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) dont les plus étudiés dans le contexte de l'acné sont les TLRs (*Toll-like receptors*).

D'autres PRRs peuvent être impliqués, comme les NLRs (*NOD-like receptors*), les ALRs (*AIM2-like receptors*), les RLRs (*RIG-I-like receptors*) et d'autres, mais dans le cadre de cette partie, nous nous intéresserons particulièrement aux TLRs (50). En plus des TLRs, *C.acnes* interagit avec d'autres marqueurs de l'immunité innée, comme les AMPs (*Antimicrobial peptides*), les MMPs (*matrix metalloprotéinase*) et les PAR (*protease-activated receptors*) (23) (50).

L'activation de l'immunité innée de façon prolongée par la production de cytokines peut mener à des lésions acnéiques chroniques (23).

Les TLRs sont des protéines transmembranaires, qui détectent les invasions par des pathogènes exogènes. Chez les humains, on compte 11 TLRs différents, nommés de TLR-1 à TLR-11. La classification des TLRs est subdivisée en deux groupes distincts. Un groupe comprenant les protéines transmembranaires localisées à la surface de la cellule, c'est le cas des TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6 et TLR-11. Le deuxième groupe regroupe les TLR-3, TLR-7, TLR-8 et TLR-9 et concerne les protéines intracellulaires. Chez les patients souffrant d'acné, ce sont les TLR-2 et les TLR-4 qui sont surexprimés au niveau des couches superficielles de l'épiderme (50).

Les TLRs peuvent transmettre des signaux permettant la production des molécules pro-inflammatoires, via les récepteurs à l'IL-1, les TIR (*intracellular Tollinterleukin 1*) qui, comme leur nom l'indique, sont des domaines intracellulaires. Les TLRs sont également composé d'un domaine extracellulaire, le LRR (*Leucine-rich repeat*), qui permet de reconnaître les PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*) ou encore les DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*) (50).

*C.acnes* stimule l'expression des TLR-2 et TLR-4 par les kératinocytes et l'expression des TLR-2 par les macrophages. Lorsque que l'on inhibe l'expression des TLR-2, on observe une diminution de la synthèse d'IL-8 par les kératinocytes, de même, les monocytes qui produisent moins d'IL-8 et d'IL-12 (23).

Lors de la réaction d'immunité innée, les PAMPs ou les DAMPs activent les PRRs présents à la surface de la cellule cible, déclenchant la réponse immunitaire innée, en produisant des cytokines ainsi que des AMPs (*antimicrobial peptides*) (23).

Les AMPs sont des protéines de faible poids moléculaire qui ont une forte activité antimicrobienne, à la fois contre les champignons, les virus et les bactéries. Les AMPs sont synthétisés par les cellules épithéliales en présence de cytokines inflammatoires et d'antigènes bactériens. Parmi les AMPs on distingue les défensines et les cathélicidines. Ces deux classes d'AMPs agissent par liaison aux produits pro-inflammatoires sécrétés par

les bactéries, comme l'acide lipotéichoïque. Cette liaison conduit à l'inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF $\alpha$  et IL-1. Dans le cadre de lésions acnéiques, on observe une surexpression de Béta-défensines 1 et 2 (23).

La souche IA1 de *C.acnes* régule positivement l'expression de Hbd2 (*human bêta-defensin 2*) par les kératinocytes en activant les TLR-2 et TLR-4. L'Hbd2 pourrait également avoir un rôle dans le recrutement des neutrophiles par effet chemotaxique (23).

*C.acnes* peut produire des protéases extracellulaires pouvant déclencher la voie de signalisation PAR-2, ce qui entraîne la production de molécules pro-inflammatoires comme IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , Hbd-2, IL-8, ce qui entraîne une amplification de la réponse inflammatoire. (50).

L'activation de PAR-2 agit sur plusieurs gènes codant sur la production de cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1 $\alpha$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , Hbd2 certaines MMPs (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9 et MMP13). Une surexpression de PAR-2 ainsi qu'une augmentation de l'activité de ces cytokines sont observé *in vivo* dans les lésions acnéiques (23).

A travers l'activation des PARs ainsi que des TLRs, la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 et TNF $\alpha$  par les kératinocytes, les sébocytes ainsi que les macrophages est régulée positivement (voir Figure 6) (51). La présence de ces cytokines pro-inflammatoires contribue donc fortement à la réaction inflammatoire.

La prolifération de *C.acnes* provoque l'augmentation de la sécrétion de MMPs (métalloprotéases matricielles). Cette augmentation de MMPs entraîne la rupture du follicule pilo-sébacé et ainsi contribue à diffuser l'inflammation au niveau du derme. Le rôle de *C.acnes* dans la régulation de la sécrétion de MMPs joue donc un rôle dans le processus d'inflammation mais également dans le processus de cicatrisation et dans le remodelisation des tissus après la réaction inflammatoire (23).

*C.acnes* est impliqué dans le processus d'inflammation, donnant lieu à des lésions inflammatoires. Toutes les souches identifiées de *C.acnes*, soit 82, codent 5 facteurs CAMP dont l'activation peut provoquer une inflammation de la peau (20).

Ces cinq facteurs CAMP (*Christie-Atkins-Munch-Peterson*) sont des toxines membranaires qui dégradent les tissus, leur activation mène à une inflammation de la peau. En effet, il a pu être observé que ces facteurs CAMP, comme CAMP1, se lie à TLR2 pour créer une réponse inflammatoire forte (23).

Chez les souches de phylotypes IB et II, une observation d'une liaison plus forte que chez les souches IA1 et IA2 a été remarquée. Cette plus forte liaison se traduit par une présence accrue de certaines cytokines pro-inflammatoires comme CXCL8 chez les phylotypes IB et II. CAMP1 est également exprimée plus fortement chez ces deux phylotypes (52).

Cependant, ces données n'étant encore que préliminaires, elles ne permettent pas encore d'attester d'un lien avéré entre l'expression de CAMP1 et la puissance de la réponse inflammatoire, nous pouvons toutefois souligner que ces données sont très intéressantes et permettent de mieux comprendre le processus d'inflammation (20).

#### I.D.2. Facteurs de virulences augmentant l'inflammation

*C.acnes* sécrète également des porphyrines et des hyaluronidases qui peuvent causer la rupture des follicules (20),(53).

Les porphyrines sont impliquées dans l'inflammation autour du follicule. En effet, elles permettent l'expression de médiateurs impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire comme IL-8 et les prostaglandines E2. De plus, à l'exposition aux UV, elles produisent des oxygènes singulets qui eux-mêmes vont produire des substances comme le peroxyde de squalène suite à une oxydation (20).

Les hyaluronidases peuvent, de leur côté, promouvoir une inflammation en s'attaquant aux matrices extracellulaires du derme et de l'épiderme. Elles peuvent en effet cibler des glucose-aminoglycanes ou encore l'acide hyaluronique. Cette intervention peut donc créer un terrain favorable à l'inflammation et permettre son développement (20). En effet, elles permettent de faciliter l'invasion bactérienne des tissus en dégradant les couches superficielles de la peau ainsi que de la matrice extracellulaire, ce qui engendre une propagation de l'inflammation (50).

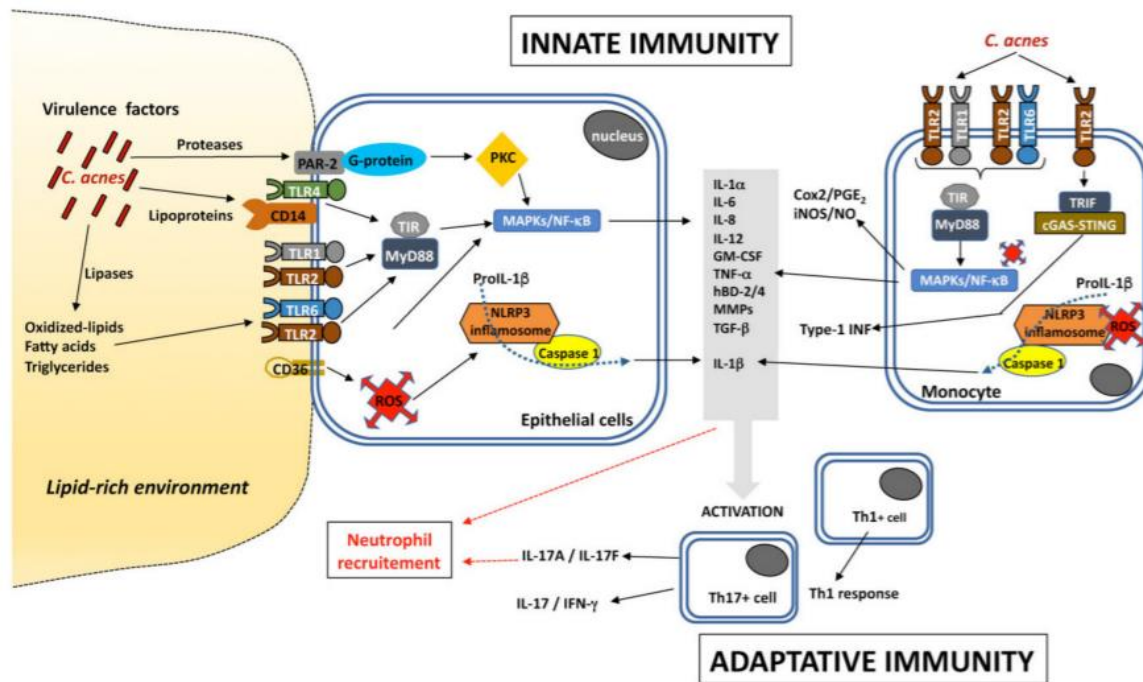


Figure 6: *C.acnes* et les mécanismes inflammatoires qui en découlent

**Légende Figure 6 :** PAR 2 (Protease activated receptor 2), TLR1 (Toll Like receptor 1), TLR2 (Toll like receptor 2), TLR4 (Toll Like Receptor 4), TLR6 (Toll like receptor 6), CD14 (Cluster of différenciation 14), CD36 (Cluster of différenciation 36), TIR (intracellular toll interleukin), MyD88 (myeloid différenciation primary response 88), ROS (reactive oxygen species), PKC (Proteine Kinase C), MAPKs (Mitogen activated protein kinase), NF-κB (nuclear factor kappa-B), Prol-Iβ (Pro-Interleukine 1 β), LRP3 (LDL Receptor related protein 3), IL-1α (Interleukin 1α), IL-6 (Interleukine 6), IL-8 (Interleukin 8), IL-12 (Interleukine 12), GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), TNFα (Tumor Necrosis Factor α), hBD-2/4 -Human beta defensin 2/4, MMPs (Matrix metalloproteinase), TGF-β (Transforming Growth Factor – β), IL-1β (Interleukin 1β), Cox2 (cyclooxygénase 2), PGE<sub>2</sub> (Prostaglandin E2), iNOS (inducible nitric oxide synthase , NO (nitric oxide), type-1 INF (Type 1 Interferons), TRIF (TIR-domain-containing adaptater-inducing interferon β), cGAS (GMP-AMP cyclique synthase)-STING (stimulator of interferon genes), NLRP3 (NOD Like receptor family pyrin domain containing 3), Th1 (T helper type 1), Th17 (T helper type 17), IL-17A (Interleukine 17A) / IL-17F (Interleukine 17F), IFN-γ (interferon γ).

Sur la Figure 6 (50), nous pouvons voir que *C.acnes*, via les TLRs, et notamment via la stimulation de TLR-2 et TLR-4, libère des facteurs pro-inflammatoires qui vont ensuite engendrer la libération de cytokines pro-inflammatoires. Cela va mener à un recrutement de neutrophiles qui, in fine, provoqueront la rupture de l'épithélium folliculaire.

**Conclusion :** L'inflammation est une étape majeure de la pathogénèse de l'acné. Elle peut être causée par la présence de *C.Acnes*, qui, selon son phylotype, pourrait être plus ou moins virulente. Une thérapeutique visant la composante inflammatoire de la maladie pourrait s'avérer prometteuse et ainsi diminuer l'usage des antibiotiques.

## II. Epidémiologie

L'acné est une affection cutanée très fréquente, surtout chez les adolescents, avec une grande majorité de cette population touchée. En effet, selon les études et les différentes méthodologies utilisées, la prévalence de l'acné va de 40 à 90% (54).

En 2010, la *Global Burden of Disease Study* a classé l'acné comme la 8<sup>ème</sup> maladie cutanée la plus commune, sa prévalence, tous âges confondus, étant de 9,38% (55).

En général, l'acné se déclare aux alentours des 11 à 12 ans, généralement au commencement de la production de sébum, au début de la puberté. Cependant, il est possible d'observer de l'acné chez des patients pré-pubescents, mais ce sont des lésions non inflammatoires qui sont retrouvées étant donné que la production de sébum n'a pas encore commencé (56).

Il est important de remarquer qu'il est de plus en plus fréquent de voir l'acné débiter chez des sujets plus jeunes, dès 9 ans, cela est probablement dû à une puberté précoce. Cependant, et même si la prévalence de la maladie diminue en vieillissant, les jeunes adultes ainsi que les adultes peuvent également être touchés et souffrir d'une acné persistante (56)

Dans cette partie, nous étudierons les différents facteurs de risques pouvant causer l'acné ; tout d'abord nous verrons la prévalence de l'acné dans différentes parties du globe ; la France, les Etats-Unis d'Amérique, l'Amérique du Sud, l'Asie et l'Europe. Puis nous étudierons les différents facteurs démographiques pouvant influencer l'apparition d'acné.

Enfin, nous nous intéresserons également à l'influence du régime alimentaire sur cette pathologie, puis l'influence des hormones ainsi que de l'hygiène de vie.

### II.A. L'acné à travers le globe

Jusqu'à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, les études épidémiologiques étaient particulièrement centrées sur les Etats-Unis d'Amérique et le Royaume-Uni, les échantillons allant jusqu'à 20 000 sujets dans les études américaines et jusqu'à 2000 chez les Britanniques. Ces études ont mis en évidence le pic d'incidence de l'acné vers la fin de l'adolescence, et touchant plus fréquemment des sujets masculins (56).

Aux Etats-Unis, l'acné est l'affection cutanée la plus commune, avec près de 50 millions d'Américains atteints par année. Près de 85% des citoyens des Etats-Unis déclarent une acné, même mineure, entre les âges de 12 et 24 ans. On peut également souligner que la prévalence de l'acné à l'âge adulte y est en augmentation, surtout chez les femmes, avec près de 15% d'entre-elles touchées (57), (58).



En France, la prévalence de l'acné était, selon une étude menée en 1996, de 72% entre 11 et 18 ans (59).

Dans d'autres pays, comme l'Iran, le Nigeria ou encore la Belgique, la prévalence de l'acné chez l'adolescent représente plus de 90% (respectivement 93%, 90,7% et 95%) (60).

Chez l'adulte, la prévalence de l'acné est plus forte chez les femmes ; on retrouve 12% des femmes de 25 à 58 ans souffrant d'acné contre 3% des hommes dans la même tranche d'âge (60).

### II.B. Facteurs démographiques

Les populations les plus touchées par l'acné sont les adolescents, avec un pic d'incidence à la fin de l'adolescence et au début de la vie d'adulte. Après ce pic, plus l'âge avance, plus l'incidence de l'acné diminue. L'apparition de l'acné rentre en corrélation avec le début de la puberté, lorsque la production de sébum augmente. En effet, au stade de la préadolescence, l'incidence de l'acné est plus faible que chez les adolescents et jeunes adultes (55).

Les facteurs démographiques influencent également la sévérité de l'acné. En effet, les chances de développer une acné sévère sont plus élevées en fin d'adolescence plutôt qu'au début de l'adolescence (55).

En effet, les sujets en fin d'adolescence ont souvent une production plus élevée de sébum que les jeunes adolescents. Or, des niveaux plus élevés de sébum créent un environnement favorable à la croissance et au développement de *C.acnes*, qui peut, comme vu précédemment, être un facteur favorisant la survenue d'acné (55).

### II.C. Facteurs génétiques

La génétique semble avoir un rôle à jouer dans l'apparition de l'acné. Des antécédents familiaux à l'acné augmentent les chances d'un sujet de développer de l'acné lui-même. Plusieurs études ont été menées en utilisant diverses définitions des antécédents familiaux (certaines ne se focalisant que sur les parents, d'autres prenant en compte la fratrie ou encore les parents du second et troisième degré). La finalité est que ces études ont toutes trouvé qu'avoir des antécédents familiaux d'acné augmentait les chances d'un individu à développer de l'acné lui-même (55). Par exemple, une étude chinoise a démontré une héritabilité de 78% de l'acné chez des parents du premier degré (61).

Chez les sujets ayant des antécédents familiaux, l'apparition d'acné peut également se faire plus tôt que chez des sujets sans antécédents, cette acné peut également être plus sévère, mais il faudrait mettre en place plus d'études avant d'affirmer ces hypothèses (61).



Ainsi, la génétique jouerait un rôle important dans les chances d'apparition d'une acné. En revanche, les gènes et les facteurs de risques favorisant cette apparition ne sont pas encore clairement identifiés.

Parmi ces facteurs de risques, le type de peau (sèche, mixte, grasse) pourrait en faire partie. En effet, les taux de sébum peuvent être contrôlés par des facteurs génétiques et ainsi créer un environnement plus ou moins favorable à l'apparition d'acné, notamment en favorisant des types de peaux grasses créant un environnement propice au développement de *C.acnes* (55).

#### II.D. Origines ethniques

Il est difficile de porter des conclusions claires sur l'influence des origines ethniques d'un patient sur la survenue d'acné. Plusieurs études ont été faites, mais leur qualité (biais de sélection, méthode de diagnostic trop subjective) ne permet pas d'affirmer qu'un groupe ethnique pourrait être plus sujet à l'acné qu'un autre.

En effet, certaines études, comme celle de Fox *et al.* en 1908 semblait tendre vers une acné plus fréquente chez les patients d'origine caucasienne (7,4%) comparé aux patients de couleur noire (4,6%). De même, une autre étude par Cheng *et al.*, basée sur un questionnaire, mettait également en évidence une chance plus élevée de développer de l'acné chez les patients de couleur blanche que chez des patients d'une autre origine ethnique, particulièrement les patients de couleur noire (61), (62). En revanche, d'autres études démontrent une fréquence similaire d'apparition d'acné entre ces deux groupes ethniques (63).

Il existe donc encore trop peu d'études pour pouvoir conclure d'une influence quelconque de l'ethnicité sur une augmentation d'un risque de développer de l'acné. De même, il n'est pas encore possible de conclure sur une acné plus sévère chez un groupe ethnique en particulier et par rapport à un autre groupe ethnique. Il existe des études comparatives, visant à comparer la taille et l'activité des glandes sébacées entre un groupe de personnes blanches de peau et un groupe de personnes noires de peau, mais ces études se contredisent. De plus, la plupart des études se basent sur une comparaison entre des individus blancs et des individus noirs, mais les autres groupes ethniques, notamment les hispaniques ou les asiatiques, ne sont pas inclus. Les données ainsi récoltées sont donc peu représentatives de la population mondiale et ne permettent donc pas de pouvoir dresser un tableau global du risque de survenue d'acné entre tous les groupes ethniques différents qui existent (61).

On peut en revanche associer plus de problèmes liés à une hyperpigmentation post-inflammatoire chez les peaux foncées que chez les peaux claires. De même, il est

également plus fréquent d'avoir des cicatrices chéloïdes à l'issue de lésions acnéiques chez les peaux foncées que chez les peaux claires (61).

## II.E. Influence de l'alimentation

Il a longtemps été question de l'influence de l'alimentation sur l'apparition et les poussées d'acné. Certains groupes d'aliments étant plus souvent mis en cause que d'autres, comme les produits laitiers ou encore le chocolat. L'alimentation de type occidentale aussi appelée le « *Western diet* » est également évoquée comme un régime alimentaire pouvant favoriser l'acné. Le *Western diet* se caractérise par une grande consommation de graisses saturées ainsi que de sucres et d'une plus faible consommation de fibres (64). Dans cette partie nous verrons si ces éléments exercent réellement une influence ou non sur l'acné, et si oui, dans quelles mesures et quels en sont les mécanismes.

### II.E.1. Produits laitiers

Depuis maintenant plusieurs années, la question de l'implication des produits laitiers dans l'apparition et/ou l'aggravation d'acné est de plus en plus abordée, notamment dans le cadre d'études sur l'impact du *Western Diet* sur la santé. Le lien entre les produits laitiers et l'apparition d'acné a été premièrement mis en évidence lors d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur 47 355 femmes participant à la *Nurses' Health Study II* par Adebamowo *et al.* Cette étude se basait sur un questionnaire et une évaluation clinique par un médecin. La conclusion de cette étude a été qu'une consommation de lait, aussi bien entier qu'écrémé pouvait entraîner l'apparition d'acné (65).

Deux autres études épidémiologiques prospectives se sont penchées sur l'influence de la consommation de lait et l'apparition et/ou l'aggravation d'acné. Une étude portait sur 6 094 jeunes filles tandis que l'autre sur 4 273 garçons. Ces deux études ont également été menées par Adebamowo *et al.* La conclusion de ces deux études a confirmé l'existence d'une relation entre l'apparition et/ou la sévérité de l'acné et la consommation de lait (66), (67), (68).

L'apparition d'acné pourrait être causée par les produits laitiers, qui promeuvent l'activation d'IGF-1. Nous allons explorer le mécanisme plus en détails dans la partie suivante.

#### Mécanisme :

Dans le cadre de son influence sur l'apparition de l'acné, le lait agit comme promoteur de la signalisation médiée par mTORC1. Avant d'aller plus loin, il est nécessaire de faire un rappel sur mTOR.

La protéines mTOR, de l'anglais *Mammalian target of rapamycin* est une protéine kinase. Elle est composée de deux complexes ; mTORC1 et mTORC2. La protéine mTOR

est notamment impliquée dans la signalisation de l'insuline ainsi que dans la disponibilité en acides aminés. Ainsi, elle est sensible à la disponibilité non seulement en énergie et donc en ATP mais également en nutriments. Les deux complexes qui la composent ont donc un rôle important au niveau métabolique, ils en sont senseurs (69). L'association de mTOR et d'autres protéines régulatrices comme raptor, deptor (*DEP domain-containing mTOR-interacting protein*), mLST8 (*mammalian lethal with sec13 protein 8*), et PRAS40 (*proline-rich Akt substrate of 40-kDa*) correspond au complexe mTORC1 (69). Il existe deux façons d'activer le complexe mTORC1 :

- 1) La première est souvent associée à des récepteurs à tyrosine kinase, tels que l'EGF (*epidermal growth factor*) mais encore le récepteur de IGF1 de l'insuline. Cette voie implique PI3K/akt/TSC1-TSC2 (*tuberous sclerosis protein 1 and 2*) ainsi que Ras/Raf/ERK (*extracellular regulated kinase*).
- 2) La deuxième façon implique la disponibilité en acides aminés tels que l'arginine ou la leucine dans la cellule.

L'inhibition de mTORC1, elle se fait par un déficit en ATP qui va activer AMPK (*AMP activated kinase*), cela cause une phosphorylation du complexe et son inhibition (69).

Le lait est un promoteur de mTORC1 et ainsi stimule la réponse endocrine gérée par ce complexe, la consommation de lait entraînerait donc une stimulation de la voie endocrine augmentant l'activation d'IGF-1. La consommation de protéines issues du lait, notamment de la whey (en français lactosérum ou petit-lait), augmente les niveaux plasmatiques d'acides aminés tels que la leucine, l'isoleucine et la valine, ce qui entraînent une hyperinsulinémie post-prandiale et des niveaux plasmatiques d'IGF-1 plus élevés, entraînant de ce fait des signaux d'activation plus important pour mTORC1 (66).

La whey représente des protéines solubles retrouvées dans le lait. Au total, la whey représente près de 20% du total des protéines du lait (70).

Ainsi, le lait n'est pas juste un aliment, mais fait partie d'un système de signalisation qui permet d'activer des métabolismes cellulaires impliqué dans la croissance et la prolifération cellulaire.

#### *II.E.1.1. Influence du lait sur les androgènes :*

La consommation de lait influence également la production d'androgènes via l'activation de PI3K (*Phosphoinositol-3 kinase*) et Akt, ceux-ci contrôlent la localisation dans le noyau de FoxO1 qui est un facteur de transcription impliqué dans la pathogénèse de l'acné ; il fait office de co-suppresseur au niveau des récepteurs aux androgènes en régulant son activité transcriptionnelle. Un taux élevé d'IGF1 et d'insuline entraîne une extrusion nucléaire de

FoxO1 médiée par Akt et ainsi l'activation de gènes médiée par les récepteurs aux androgènes. On peut également noter que l'activation des récepteurs aux androgènes augmente l'expression du transporteur LAT3 qui est un acide aminé, ceci va augmenter les taux intracellulaires de leucine, qui comme nous l'avons vu précédemment, permettent d'activer mTORC1. (Figure 7) (71), (72).

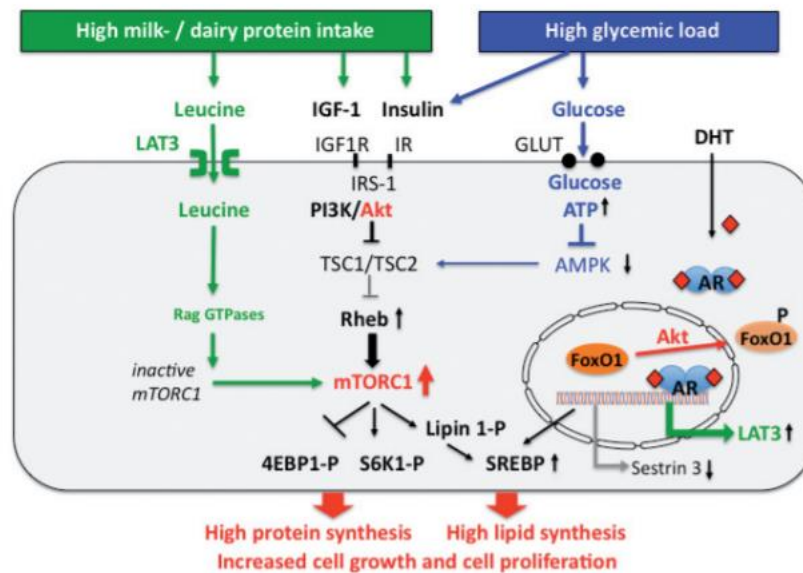


Figure 7: Voies de signalisation médiées par les nutriments dans l'acné

Légende figure 7 : LAT3 (L-Amino Acid Transporter 3), Rag (recombination activation antigen) GTP (guanosine triphosphate), mTORC1 (mammalian target of rapamycin 1), IGF-1 (insulin like growth factor 1), IGF1R (Insulin like growth factor 1 receptor), IR (insulin receptor), IRS-1 (Insulin receptor substrate 1), PI3K (phosphoinositide 3 kinases), Akt (protein kinase B), TSC1 (tuberous sclerosis 1), TSC2 (tuberous sclerosis 2), Rheb (rhas homolog enriched in brain), 4EBP1-P (phosphorylated 4E binding protein 1), S6K1-P (mTOR substrase S6 kinase 1 protein), SREBP (sterol regulatory element binding protein), FoxO1 (forkhead box protein O1), AR (androgen receptor), AMPK (AMP activated protein kinase), ATP (adenosin triphosphate), GLUT (Glucose transporter), DHT (dihydrotestosterone).

La consommation de lait augmente les taux sériques d'IGF-1 ainsi qu'il induit une hyperinsulinémie et une résistance à l'insuline. En particulier durant la puberté, alors que les voies de signalisation impliquant l'insuline et l'IGF-1 sont déjà fortement activées par la croissance, une consommation de lait pourrait activer davantage mTORC1, ce qui pourrait favoriser la croissance et la prolifération des sébocytes mais également augmenter la lipogénèse au niveau des sébocytes via SREBP-1 (Figure 6). Ainsi, un environnement riche en lipides au niveau de la glande sébacée peut créer un milieu favorable à la prolifération de *C.acnes*, entraînant à son tour, des réactions inflammatoires au niveau du follicule pilo-sébacé (71).

#### II.E.1.2. Sévérité :

Le lien entre l'apparition d'acné et la consommation de produits laitiers est encore flou, mais qu'en est-il de celui entre la consommation de produits laitiers et de la sévérité de l'acné ?

Il semblerait que la consommation de lait puisse augmenter les risques d'acné plus sévère (55). Une méta-analyse a également rapporté qu'une consommation élevée de lait était associée de façon significative avec une acné modérée à sévère (73).

De manière générale, les preuves permettant de conclure que la consommation de produits laitiers favorise l'apparition d'acné ou en augmente la sévérité sont encore faibles et il est nécessaire de faire des études plus approfondies.

En conclusion : Plus d'études sont nécessaires pour attester fermement d'un lien entre la consommation de produits laitiers et le développement d'acné. En effet, il serait nécessaire d'avoir à disposition plus d'études contrôlées et randomisées. Cependant, les données épidémiologiques ainsi que les découvertes de l'influence du lait sur certaines voies de signalisation apportent un soutien considérable à cette hypothèse.

#### II.E.2. Chocolat

Il n'est pas rare d'entendre ou de lire que la consommation de chocolat entraînerait l'apparition d'acné. Cette croyance ancrée dans l'inconscient collectif est-elle fondée ? Quels en seraient les mécanismes ?

Il faut d'abord soulever le fait que, généralement, le chocolat contient également du lait, ce qui pourrait également jouer sur l'apparition d'acné. Pour savoir si le chocolat seul joue vraiment un rôle dans l'acné, une étude menée par Vongraviopap *et al.* en 2016 s'est penchée sur la consommation quotidienne de chocolat noir à 99% et ce pendant 4 semaines. L'étude a été menée chez des hommes ayant déjà des lésions acnéiques. Dès 4 semaines, une augmentation significative des lésions a pu être observée. Cette étude pourrait donc appuyer l'hypothèse d'une aggravation de l'acné chez les consommateurs de chocolat (74).

En l'absence de lait dans le chocolat noir à 99%, il reste à comprendre comment le chocolat pourrait jouer un rôle dans l'acné. Une des hypothèses émises serait la présence de beurre de cacao dans le chocolat. Le beurre de cacao contient de l'acide oléique, lors d'expérimentation animale, il a pu être démontré que l'acide oléique pouvait affecter la kératinisation de la peau et ainsi favoriser l'apparition de comédons (55).

Lorsque le chocolat consommé est un chocolat dit « au lait », il est possible que le lait présent dans le chocolat joue également un rôle dans la pathogénèse ou l'aggravation de l'acné en déclenchant la sécrétion d'insuline ce qui va activer des voies de signalisation

menant une prolifération de kératinocytes. Il est également probable que la consommation de chocolat au lait puisse augmenter la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (55).

Il y a donc des éléments permettant d'établir des hypothèses concernant l'implication de la consommation de chocolat dans l'apparition ou l'aggravation de l'acné. Cependant, trop peu d'études sont parues et la nécessité d'études avec plus de participants, en double-aveugle et randomisées sont nécessaires avant d'établir une relation forte de cause à effet.

### II.E.3. Indice glycémique

Comme vu précédemment, la question de l'influence du *Western Diet* sur l'acné est au centre des débats. Plusieurs études ont permis de démontrer que ce régime alimentaire serait en cause.

En effet, Cordain *et al.* a pu démontrer que l'acné est une maladie totalement absente chez les populations consommant un régime dit paléolithique, c'est-à-dire sans sucres raffinés, lait et autres produits laitiers ou encore sans céréales (75).

Ce constat est appuyé par une étude randomisée réalisées par Smith *et al.* qui a permis de montrer la preuve clinique des bénéfices thérapeutiques d'une alimentation à indice glycémique bas. Effectivement, ce régime a permis à la fois de diminuer l'intensité de l'acné mais également la production de sébum (76).

Une autre étude, menée par Kwon *et al.* a quant à elle, permis d'amener des preuves au niveau histopathologique et immunohistochimique. Un régime alimentaire à faible indice glycémique permettrait de réduire la taille des glandes sébacées, de diminuer l'expression des interleukines pro-inflammatoires comme l'interleukine-8 ainsi que l'expression de SREBP-1 qui est le facteur de transcription clef dans la biosynthèse de lipides (71),(77).

L'indice glycémique permet de quantifier les effets de l'ingestion de glucides sur les taux de glucose dans le sang. Il est calculé en mesurant les taux de glucose dans le sang pendant 2h suivant l'ingestion de 50 g de glucides chez un échantillon de 10 sujets.

### II.F. Influence des facteurs personnels

Plusieurs facteurs dits personnels sont mis en cause dans l'apparition d'acné. Ces facteurs regroupent la consommation de tabac, d'alcool et l'IMC (*Indice de Masse Corporelle*). Ces facteurs ont-ils réellement une influence ?

#### II.F.1. IMC

Il semblerait qu'il y ait une plus grande prévalence d'individus touchés par l'acné chez des sujets ayant un IMC rentrant dans la catégorie « surpoids », c'est-à-dire un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> comparé aux individus faisant partie de la catégorie « maigreur » (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) et à ceux dans la catégorie dite « normale » (IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup>).

Cela pourrait être dû au fait que les sujets en surpoids ou encore obèse ont plus tendance à avoir des indices glycémiques élevés ainsi que des taux d'androgènes plus élevés, ce qui augmenterait la production de sébum (66).

Le régime alimentaire serait ainsi le principal facteur. Berkley *et al.* a conduit une étude suivant 12 829 enfants, cette étude portait sur la consommation de lait et la prise de poids exprimées en une augmentation de l'IMC. Les résultats de cette étude démontraient une relation entre la prise de poids et la consommation de lait (78).

Or, comme vu précédemment, il est possible que la consommation de lait engendre de plus grandes chances de souffrir d'acné, de ce fait, si la prise de poids est dû à une trop grande consommation de produits laitiers, il est possible que l'acné soit implicitement causée par la prise de poids si cette prise de poids est causée par un excès de produits laitiers.

D'autres études ont mis en évidence une relation entre un IMC bas et une plus faible prévalence d'acné, c'est notamment le cas d'une étude menée par Tsai *et al.* à Taiwan, où un IMC plus faible était associé à une prévalence de l'acné plus faible (79).

Une étude, britannique cette fois, a quant à elle, pu observer que des soldats masculins de plus de 20 ans souffraient davantage d'acné que leurs compagnons ayant un poids plus faible (80).

Enfin, une étude norvégienne menée sur des adolescentes a permis d'observer qu'un IMC plus élevé était lié à une prévalence plus élevée d'acné (81).

Cependant, encore trop peu d'études ont été réalisées afin d'attester d'un lien véritable entre un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et l'acné. Il reste encore à voir si la relation entre un IMC élevé et la présence d'acné est lié au surpoids en lui-même et au syndrome métabolique qui pourrait entraîner une résistance à l'insuline et ainsi exercer une influence sur l'acné, ou si la raison de la présence d'acné chez un individu ayant un IMC élevé est due à un régime alimentaire de type *Western diet*.

#### II.F.2. Tabac

La question de l'influence de la consommation de tabac dans l'apparition de l'acné est sujet à controverses. Certaines études démontrent un effet protecteur quant à l'apparition d'acné, c'est le cas de l'étude de Mills *et al.* qui suggérait un effet protecteur du tabac sur l'acné, cette étude émettait l'hypothèse de propriété anti-inflammatoires de la nicotine (82).

Un effet protecteur du tabac a également été observé lors d'une étude en 2007 par Rombouts, Nijsten et Lambert ; ils ont pu observer que chez les jeunes filles, la consommation de tabac sous forme de cigarettes avait un effet protecteur sur l'acné.



Cependant ils n'ont pas pu conclure à une relation de cause à effet notamment à cause de leur taille d'échantillon (83).

A l'inverse, d'autres études semblent pencher vers le fait que la consommation de cigarettes aurait un effet favorisant l'acné. C'est le cas d'une étude réalisée par Schafer *et al.* en 2001 sur 896 jeunes adultes. Cette étude a trouvé une corrélation entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement et la sévérité de l'acné, mais aussi une relation de dose à effet entre la consommation de cigarettes et la sévérité de l'acné, cela, en dépit de l'âge, du sexe ou de la classe économique du sujet (84).

Ainsi, les données relatives à la consommation de tabac sont encore floues. Mais si certaines études semblent suggérer un effet protecteur de celui-ci sur l'acné, il est important de souligner le fait qu'il ne faut pas encourager la consommation de cigarettes dans le but de diminuer la sévérité de l'acné, compte-tenu des effets délétères sur la santé du tabac.

#### II.F.3. Exposition au soleil

L'exposition au soleil est également un des sujets sur lesquels un consensus quant à son effet sur l'acné reste à atteindre. Parfois vue comme protectrice, et à l'inverse comme aggravante, l'exposition au soleil et son rôle dans l'acné font débat.

En 2005, Magin *et al.* ont fait une revue systématique de plusieurs études (85). Par exemple, une étude menée en Arabie Saoudite constatait que les cas d'acnés étaient en augmentation en hiver, ce qui a mené à une conclusion que l'exposition aux UV pouvait avoir des effets protecteurs sur l'acné. Cependant les preuves sont trop faibles pour conclure à une relation de cause à effet plus qu'à une corrélation (86). Magin *et al.* évoquent également une étude rétrospective où l'exposition au soleil a entraîné une amélioration de l'acné dans un tiers des cas, une aggravation dans un autre tiers et aucun changement dans le tiers restant. Cette étude n'a donc pas permis d'établir de conclusion claire sur le rôle de l'exposition solaire (87). Finalement, Magin *et al.* concluent qu'aucunes études ne permet d'attester d'une amélioration de l'acné à l'exposition à la lumière naturelle (85).

Nous verrons dans une partie ultérieure portant sur les nouvelles thérapeutiques dans les traitements de l'acné, que la lumière peut avoir un rôle intéressant à jouer dans l'amélioration des lésions d'acné.

#### II.F.3. Hygiène

Il n'est pas rare d'entendre qu'un manque d'hygiène pourrait être la cause du développement de l'acné. Cependant, cette croyance est-elle fondée ?

Afin d'éclaircir ce sujet, Magin *et al.* que nous avons cité précédemment pour leur revue systématique sur les propriétés de la lumière naturelle, se sont également penché sur le



problème de l'hygiène. Pour cela, une revue de 11 études a mené à la conclusion qu'il n'existait pas de preuves suffisantes afin de conclure à une exacerbation de l'acné par manque ou excès d'hygiène, ni d'une guérison (85).

Une étude par Korting *et al.* datant de 1995 et menée sur 120 patients acnéiques a mis en évidence que les patients utilisant des savons à pH acide avaient moins de lésions inflammatoires que les patients utilisant un savon à pH basique, cependant cette étude n'était pas menée en double-aveugle et les preuves fournies par celle-ci sont faibles (88).

En 2006, une étude par Choi *et al.* s'est également penchée sur le sujet. Le but était de voir les effets que pourraient avoir la fréquence du nettoyage du visage sur l'acné. Pour cela, l'étude a été conduite en simple aveugle sur un échantillon randomisé de sujets masculins ayant une acné légère à modérée. Les sujets ont d'abord tous nettoyé leur visage deux fois par jour pendant deux semaines avec un nettoyant doux, avant d'être répartis de façon aléatoire dans trois groupes différents. Le premier groupe ne nettoyant son visage qu'une fois par jour, le second groupe deux fois par jour et le troisième, quatre fois par jour, pendant 6 semaines. Des améliorations ont été constatées au niveau des lésions non inflammatoires et des comédons fermés dans le groupe nettoyant son visage deux fois par jour. Dans le groupe ne nettoyant son visage qu'une fois par jour, une dégradation de l'acné a pu être observée avec une plus forte présence de lésions inflammatoires, de papules et d'érythèmes. Cependant, à l'issue de l'étude, la différence entre les trois groupes n'était pas statistiquement significative (89).

En conclusion, et pour rejoindre les propos de Magin *et al.* sur le sujet, les preuves du rôle du nettoyage du visage et par extension de l'hygiène du patient sont faibles. En plus de stigmatiser les patients souffrant d'acné, cela leur apporte un fardeau supplémentaire, les obligeant à suivre une routine de nettoyage parfois longue et coûteuse financièrement. De plus, des nettoyages du visage trop agressifs pourraient exacerber les effets indésirables de certaines thérapies par voie locale, qui entraînent déjà des irritations.

#### II.F.4. Stress

Le stress est parfois vu comme étant responsable de l'apparition ou de l'aggravation de l'acné. Cette allégation a-t-elle de solides bases scientifiques ? Nous allons tenter de répondre à cette question dans cette sous-partie.

Afin de voir les effets du stress sur l'acné, une étude interventionnelle menée par Hughes *et al.* en 1983 a mis en place des interventions impliquant de la relaxation et des techniques de réduction du stress sur 30 patients recevant déjà des traitements dermatologiques contre l'acné. Ces patients ont été classés selon leur âge, sexe, et la sévérité de leur acné avant qu'ils soient sous traitement, puis ont été assignés de manière aléatoire en groupes.

L'expérience s'étendait sur six semaines, avec douze sessions de relaxation. Les résultats de cette expérience montraient une amélioration significative de la sévérité de l'acné chez les patients ayant effectué les douze sessions de relaxation en comparaison au groupe contrôle. Cette amélioration a pu être conservée chez les patients ayant continué la pratique de la relaxation après l'étude, tandis que les patients ayant stoppé après la fin de l'étude ont vu l'amélioration de leur acné disparaître (90).

L'implication du stress dans l'aggravation de l'acné a pu être observée chez des étudiants, dans une étude de 2003 par Chiu *et al.* 22 étudiants universitaires se sont prêtés à l'expérimentation (7 hommes et 15 femmes). L'acné de ces participants été mesurée à l'aide l'échelle de Leeds, tandis que le niveau de stress était lui évalué à l'aide d'un questionnaire, le *Perceived Stress Scale* (Echelle du stress perçu) lors de périodes d'examens universitaires et en dehors de ces périodes. Il est apparu que les participants avaient des niveaux de stress plus élevés lors des périodes d'examen, et qu'une aggravation de la sévérité de l'acné était observée lors de ces périodes. La conclusion de cette étude était qu'il était possible d'observer une aggravation de l'acné lors de périodes d'examens à cause du stress engendré (91).





Un peu plus récemment, en 2011, une étude Coréenne par Dae *et al.* se basant sur un questionnaire incluant 1236 patient, a permis de mettre en évidence que 82% des patients estimaient qu'un environnement stressant entraînait une exacerbation de leur acné (92).



Il semblerait donc que le stress ait une influence néfaste sur l'évolution de l'acné. Il reste encore à trouver quels en sont les mécanismes.

### III. Traitement de l'acné

Depuis 2011, une échelle d'évaluation de la sévérité de l'acné a été mise en place, l'échelle GEA : Global Acne Evaluation (93),(94).

Tableau 1: Les différents stades de l'acné

Grade	Appellation	Description
 <b>0</b>	Pas de lésion	Eventuelle présence d'érythème ou de pigmentation résiduelle
 <b>1</b>	Pratiquement pas de lésion	Présence rare de comédons ouverts ou fermés ainsi que de papules, répartis de façon dispersée
 <b>2</b>	Légère	Atteinte sur moins de la moitié du visage, présence de quelques comédons ouverts/fermés et de papulo-pustules
 <b>3</b>	Moyenne	Atteinte de plus de la moitié du visage Présence de nombreux comédons ouverts/fermés et de nombreuses papulo-pustules

	Sévère	Atteinte complète du visage avec nombreux comédons ouverts/fermés et nombreuses papulo-pustules. Possibles mais rare présence de nodules
	Très sévère	Visage recouvert d'acné de type inflammatoire avec présence de nodules

Cette échelle (Tableau 1) (95) permet de qualifier le degré de sévérité de l'acné en observant les lésions présentes. Le traitement de l'acné est lié au degré de l'atteinte et n'est pas exactement le même selon la sévérité de l'acné.

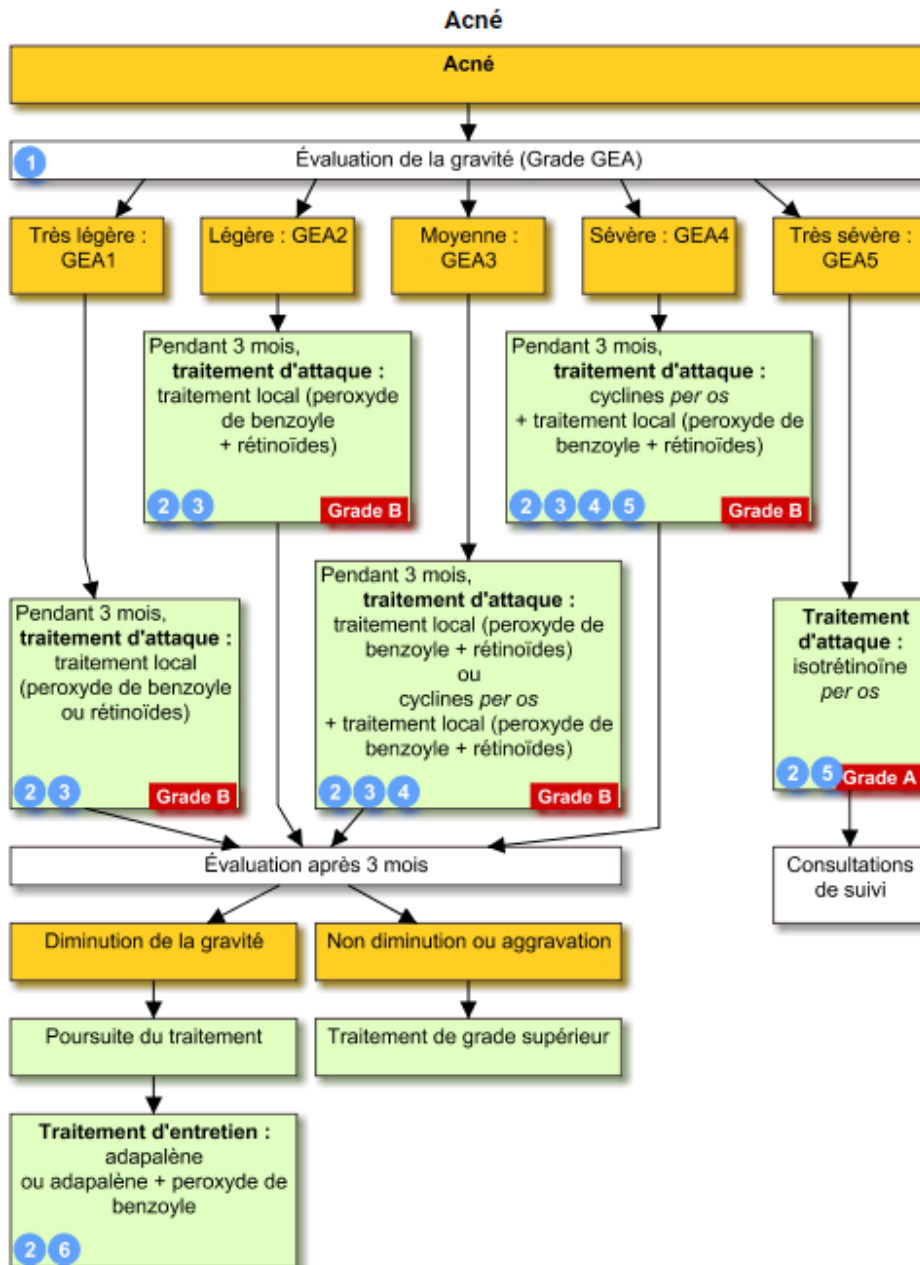


Figure 8: Algorithme de prise en charge de l'acné

Pour les acnés de grade GEA1 et GEA2, la prise en charge initiale (Figure 8) comprend uniquement des traitements locaux (96).

Dans le cadre d'une acné de grade GEA1, l'utilisation d'un traitement d'attaque par rétinoïde (adapalène) ou bien anti-bactérien par peroxyde de benzoyle est préconisée pendant 3 mois (97).

Concernant une acné de grade GEA2, c'est une association de traitements locaux qui sera mise en place, en couplant l'utilisation d'un rétinoïde avec du peroxyde de benzoyle (97).

La prise en charge d'un stade GEA3 peut se dérouler de deux manières :

Soit n'utiliser d'abord que des traitements locaux en associant un rétinoïde et du peroxyde de benzoyle, dans ce cas la prise en charge est la même que pour un stade GEA2 (97).

Soit coupler les traitements locaux à une prise d'antibiotique, dans ce cas des cyclines (doxycycline ou lymécycline) par voie orale (97).

Le traitement d'une acné de grade GEA4 est similaire à celui d'une acné de grade GEA3, à la différence que dans ce cas précis, l'antibiothérapie par voie orale est initiée d'emblée, avec, comme pour le stade GEA3, l'utilisation de cyclines. En plus du traitement oral, un traitement local associant peroxyde de benzoyle et rétinoïde accompagne cette prise en charge (97).

A l'issue des 3 premiers mois de traitement, une évaluation de l'efficacité est effectuée, si on observe une amélioration avec une diminution des lésions, dans ce cas le traitement sera poursuivi. Si, au contraire, le traitement ne s'est pas avéré efficace et qu'aucune amélioration des lésions, voir une aggravation, est observée, le passage au traitement de grade supérieur sera préconisé (97).

Pour le stade le plus sévère, le stade GEA5, le traitement d'attaque se caractérise par la prise de rétinoïdes par voie orale (isotrétinoïne). Ce traitement est régulièrement réévalué lors de consultations de suivi, le plus souvent mensuellement (surtout pour les femmes en âge de procréer) jusqu'à trimestriellement (97).

### III.A. Traitements locaux

#### III.A.1 Rétinoïdes

Les rétinoïdes locaux sont utilisés dans le traitement des acnés, seuls ou en association avec du peroxyde de benzoyle. Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A, en action locale, ils ciblent la formation du microcomédons, ainsi que la réponse inflammatoire (98).

Dans le traitement des stades GEA1 à GEA3, l'utilisation de rétinoïdes locaux, associé ou non avec du peroxyde de benzoyle, constitue la première ligne de traitement. Au grade GEA4, ils sont directement utilisés en association avec une antibiothérapie orale à base de cyclines.

Parmi les rétinoïdes locaux ayant une AMM dans le traitement de l'acné on retrouve :

- L'isotrétinoïne
- La trétinoïne
- L'adapalène
- Le trifarotène

Il existe trois générations de rétinoïdes ;

La première génération est celle des rétinoïdes naturellement présents comme le rétinol, l'isotrétinoïne (13-cis acide rétinoïque), la trétinoïne (acide rétinoïque all-trans) ou encore l'alitrétonoïne (9-cis acide rétinoïque). Ces rétinoïdes de première génération ont une structure cyclique identique à celle de la vitamine A (98).

La seconde génération sont les suivants : acitrétine, étrétinate, monotrétinate. Ce sont des composés mono-aromatiques obtenus après changement au niveau du noyau cyclique de la vitamine A. Ils sont plus lipophiles que les rétinoïdes de première génération (98).

La troisième génération de rétinoïdes comprend les molécules suivantes ; l'adapalène, le tazarotène et le bexarotène. Ce sont des molécules poly-aromatiques, qui se lient à moins de récepteurs que les générations précédentes (98).

**Mode d'action** : Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. Ils ont, entre autres, des effets sur la différenciation cellulaire et sur la régulation de l'inflammation, ce sont ces effets qui sont utilisés dans le traitement de l'acné (99), (100).

Les rétinoïdes interagissent avec les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RNR). Parmi ces RNR, on retrouve le RAR (Récepteurs à l'Acide Rétinoïque) et le récepteur X des rétinoïdes (RXR). Les RARs se lient à la fois à l'acide 9-cis rétinoïque et à l'acide rétinoïque trans, alors que les RXRs ne se lient qu'à l'acide 9-cis-rétinoïque, les ligands qui se lient uniquement aux RXRs se nomment les rétinoides (101). Les rétinoïdes locaux indiqués dans le traitement contre l'acné, à savoir l'isotrétinoïne, l'adapalène ainsi que le trifarotène sont des ligands des RAR (100).

Il existe, pour chaque famille de récepteurs, 3 isotypes ;  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Ces isotypes possèdent également plusieurs isoformes (100).

On retrouve 6 régions notées de A à F pour chaque RNR, ces régions ont des rôles différents :

- La région A/B, sur laquelle se situe la zone d'activation transcriptionnelle

- La région C, sur laquelle se trouve le domaine de liaison à l'ADN
- La région E, sur laquelle le ligand peut se lier (100).

L'activation du complexe RAR/RXR par liaison d'un rétinoïde à son récepteur permet au complexe RAR/RXR d'agir comme un facteur de transcription et de se lier à l'élément de réponse à l'acide rétinoïque RARE pour en stimuler la transcription. Ainsi, les rétinoïdes permettent de moduler l'inflammation et la différenciation cellulaire, qui sont des étapes clés dans la physiopathologie de l'acné (Figure 9), (102),(103).

Il est important de préciser que pour avoir une action régulatrice sur l'expression des gènes, les RNR doivent se présenter sous forme de dimères, composé obligatoirement d'un RXR, on peut donc avoir des homodimères RXR-RXR ou bien des hétérodimères RAR-RXR (100).

En effet, les RXRs peuvent s'homodimériser ou s'hétérodimériser (avec des RARs ou encore des récepteurs à la vitamine D3, aux hormones thyroïdiennes...). Dans le cas d'hétérodimères, les RXRs ont deux possibilités : être actif ou silencieux. C'est lorsque les RXRs sont actifs qu'une réponse est déclenchée lors de la liaison avec un ligand. Les hétérodimères RAR-RXR sans ligands amènent à la condensation de la chromatine et donc à un ADN illisible. La liaison avec l'acide rétinoïque permet de décondenser la chromatine, et aux co-activateurs de se lier. Les hétérodimères peuvent ainsi se lier aux RARE et provoquer une répression ou activation de gènes impliqués dans l'apoptose, la différenciation cellulaire ou encore la croissance cellulaire (101).

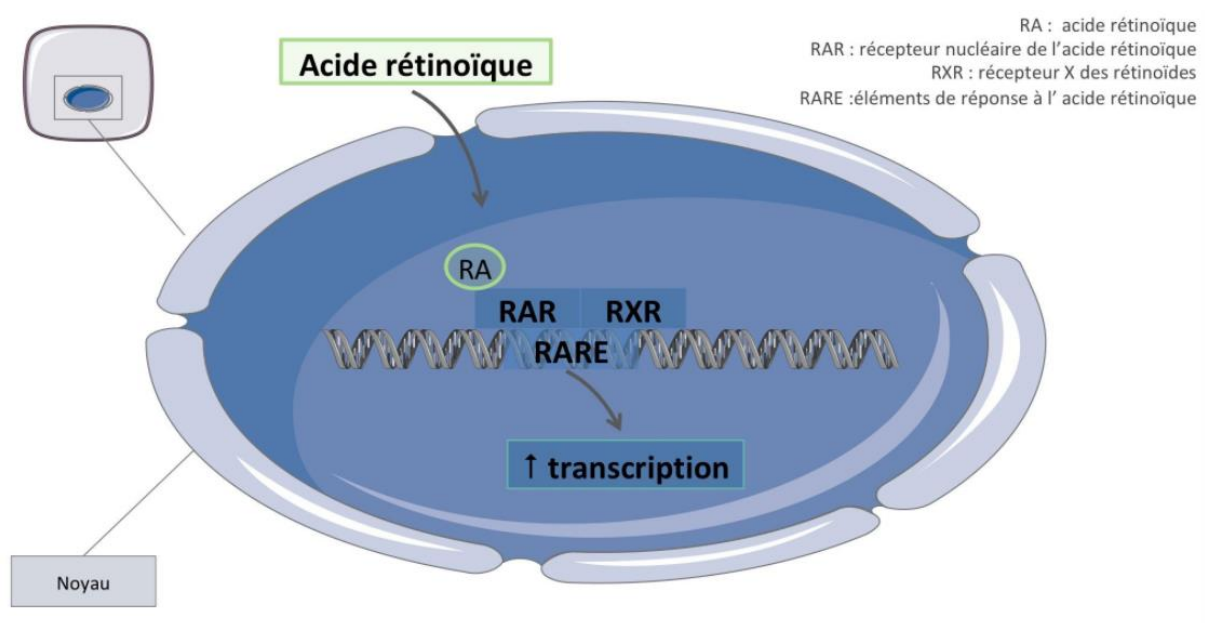


Figure 9: Schématisation du mode d'action des rétinoïdes



Comme vu précédemment dans la partie physiopathologie, l'acné survient suite à quatre mécanismes :

- L'hyperséborrhée
- L'hyperkératinisation
- La prolifération de *C.acnes*
- L'inflammation

Les rétinoïdes locaux permettent d'agir sur la formation de microcomédons. En effet, les rétinoïdes locaux réduisent la prolifération des kératinocytes en facilitant leur différenciation (101),(102).

Les rétinoïdes locaux permettent également d'agir au niveau de l'inflammation, en bloquant la migration leucocytaire, certains récepteurs Toll-like et en agissant sur le facteur de transcription AP-1. Ainsi, ces actions permettent de diminuer la réponse inflammatoire, notamment en réduisant la libération de cytokines pro-inflammatoires (101).

#### III.A.1.2. Adapalène :

**Structure : L'adapalène** est un dérivé de la vitamine A, de formule chimique  $C_{28}H_{28}O_3$ .

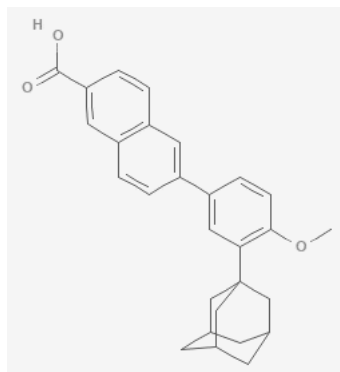


Figure 10: Molécule d'Adapalène

##### III.A.1.2.1. Mécanisme d'action :

L'adapalène (figure 10) (104) est une molécule lipophile, elle pénètre le follicule pileux en environ cinq minutes après application. C'est un métabolite actif, ne nécessitant donc pas de conversion métabolique pour avoir effet (98).

L'adapalène se lie aux récepteurs  $RAR\beta$  et  $RAR\gamma$  (*Retinoic acid receptors*), ce complexe ainsi créé va induire la transcription de gènes diminuant la prolifération des kératinocytes et

leur différenciation. C'est de cette manière que la formation de microcomédons est réduite avec l'usage de cette molécule. De surcroît, elle permet également d'exfolier les comédons déjà présents (98).

Concernant l'activité anti-inflammatoire, l'adapalène agit au niveau des leucocytes polynucléaires, en inhibant leurs réponses chimiocinétiques et chimiotactiques (105).

En effet, *C.acnes* stimule le récepteur TLR-R (*toll-like receptor II*) qui lui-même induit la libération de modulateurs pro-inflammatoires. Cette libération de médiateurs pro-inflammatoires mène au recrutement de neutrophiles, ainsi, en inhibant leurs réponses chimiocinétiques et chimiotactiques, l'adapalène permet de bloquer la rupture de l'épithélium (98), (105).

L'adapalène permet également d'interférer dans le métabolisme de l'acide arachidonique en induisant une lipo-oxydation lors des stimuli inflammatoires. En effet, l'adapalène règle négativement la 15-lipoxygénase (98).

L'efficacité de l'adapalène est dose-dépendante, il a été prouvé que l'utilisation d'adapalène en gel à 0,3% de concentration amenait à des résultats plus probants que l'utilisation de gel d'adapalène dosé à 0,1% (106)

#### III.A.1.2.2. Application :

L'application d'adapalène se fait quotidiennement, une fois par jour. Il est possible de l'appliquer dans la journée, à la différence de peroxyde de benzoyle, car plus stable à la lumière que ce dernier. On recommandera cependant l'usage d'une crème solaire, bien que la molécule soit stable à la lumière et se dégrade moins que d'autres rétinoïdes, cela grâce à ses trois noyaux aromatiques, elle reste photosensibilisante (101).

#### III.A.1.3. Isotrétinoïne :

L'isotrétinoïne (Figure 11) (107), est un rétinoïde se liant au RAR, cette liaison permettant de promouvoir la différenciation cellulaire ainsi que l'apoptose. De plus, l'isotrétinoïne possède également des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

## **Structure :**

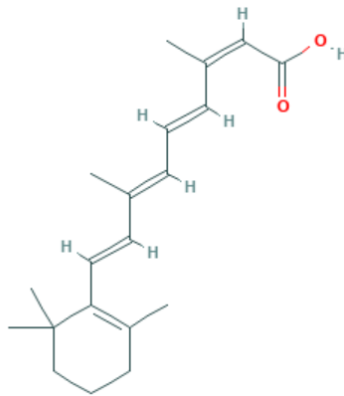


Figure 11: Molécule d'isotrétinoïne

La formule chimique de l'isotrétinoïne est  $C_{20}H_{28}O_2$ . C'est un isomère de l'acide trans-rétinoïque (108).

En France, l'isotrétinoïne en application locale est commercialisée sous le nom de Roaccutane® dosée à 0,05%. L'utilisation de ce gel est indiquée dans les acnés polymorphes juvéniles ainsi que dans les acnés rétentionnelles, qu'elles soient comédoniennes ou encore microkystiques (109).

### III.A.1.3.1. Mode d'action :

Le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne appliquée par voie locale n'est pas encore connu en détail, mais on peut supposer que l'isotrétinoïne agit comme les autres rétinoïdes sur la prolifération des kératinocytes ainsi que sur l'inflammation (109).

### III.A.1.3.2. Application :

L'isotrétinoïne 0,05% en gel peut être appliquée une à deux fois par jour, selon la tolérance du patient, sur les zones à traiter. Il convient d'appliquer le gel sur une peau propre et sèche, en couche mince et à l'aide des doigts (que nous conseillerons de laver immédiatement après l'application) (109).

L'amélioration des lésions survient généralement après un mois de traitement et celui-ci doit être poursuivi pendant 3 mois avant réévaluation (109).

### III.A.1.4. Trétinoïne :

La trétinoïne (Figure 12) (110) est un dérivé de l'acide trans-rétinoïque. En France, la trétinoïne en application locale est commercialisée sous le nom de Ketrel®, Efferdem®, Retacnyl® (111).

**Structure :** La formule chimique de la tétrinoïne est  $C_{20}H_{28}O_2$  (112).

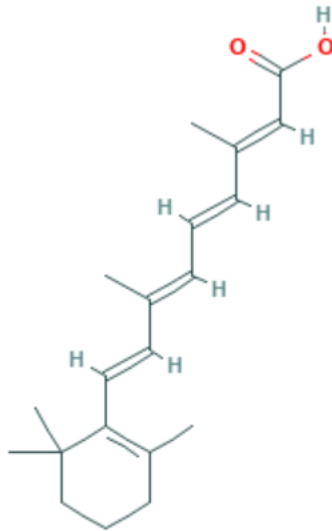


Figure 12: Molécule de trétinoïne

#### III.A.1.4.1. Mécanisme d'action :

La trétinoïne se lie aux RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  et RAR $\gamma$ , elle se lie également aux RXRs (113)

Les RAR $\gamma$  sont impliqués dans la muqueuse cutanée, la liaison de la trétinoïne avec ceux-ci permet de freiner l'hyperkératinisation des cellules épithéliales. La trétinoïne augmente le turn-over des cornéocytes par augmentation de l'activité mitotique, cela entraîne par conséquent l'expulsion du contenu du comédon ainsi qu'une réduction des micro-comédons (113).

Les RAR $\alpha$  peuvent former des hétérodimères avec les RXR et se lier au RARE présent dans les gènes de différenciation cellulaire, ce qui permet également d'agir sur l'hyperkératinisation (113).

La trétinoïne agit également sur la composante inflammatoire de l'acné, en inhibant les médiateurs inflammatoires (113).

#### III.A.1.4.2. Application :

La trétinoïne (Kétrel®) s'applique le soir, après avoir nettoyé et séché la peau. Il convient d'appliquer le gel en fine couche, sur les lésions et en évitant les muqueuses (lèvres, yeux, paupières, narines) (113),(114).

Généralement la fréquence d'application est d'une fois par jour, mais cette fréquence peut être revue en fonction des effets indésirables tels que des réactions d'irritations. Si l'utilisation de trétinoïne de manière quotidienne est bien tolérée, il est possible d'augmenter la fréquence d'application à deux fois par jour. En revanche, si une irritation apparaît et est importante (plus sévère qu'un érythème léger ou encore d'une desquamation modérée) la fréquence d'utilisation sera diminuée à un jour sur deux (114).

Le traitement d'attaque peut durer jusqu'à 14 semaines à raison d'en moyenne une application quotidienne. On constate une amélioration des lésions autour de la 6<sup>ème</sup> semaine de traitement, c'est aux alentours des 12<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> semaines que le résultat optimal est visible (114).

Après le traitement d'attaque, un traitement d'entretien peut être mis en place à raison de 2 à 3 applications par semaine (114).

#### III.A.1.5. Trifarotène

Le trifarotène est commercialisé en France sous le nom de AKLIEF®. C'est un rétinoïde d'action locale relativement récent puisqu'il a été commercialisé en France en 2020 et aux Etats-Unis en 2019 (115),(116).

Le trifarotène (Figure 13), (117) est le premier des rétinoïdes de quatrième génération. Son activité est plus sélective que les autres rétinoïdes et permet d'avoir moins d'effets secondaires (116).

L'Aklief est une crème dosée à 50 µg/g de trifarotène, indiquée dans le traitement de l'acné vulgaire du tronc ainsi que du visage chez les patients de plus de 12 ans (115).

#### **Structure :**

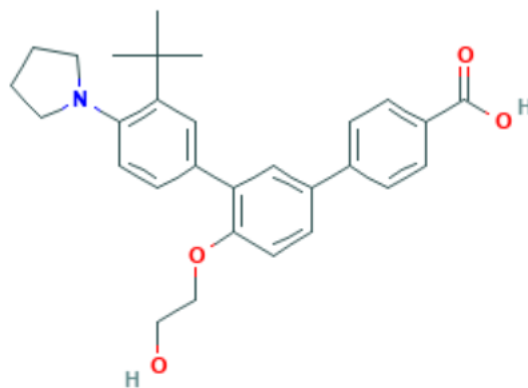


Figure 13: Molécule de trifarotène

La formule chimique du trifarotène est : C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (116).

#### III.A.1.5.1. Mécanisme d'action :

Le trifarotène a une spécificité élevée pour les RAR $\gamma$ , il est 50 fois plus réceptif à ceux-ci qu'aux RAR $\alpha$  et 8 fois plus réceptif aux RAR $\gamma$  qu'aux RAR $\beta$ . Il n'a aucun effet sur les RXR (115), (118).

L'effet agoniste du trifarotène sur les récepteurs à l'acide rétinoïque entraîne une dimérisation de ceux-ci. Ce dimère va ensuite se lier à des séquences d'ADN régulatrices, les RAREs (*Retinoic Acid Response Elements*), ce qui va provoquer des altérations dans l'expression de gènes et ainsi donner l'effet anti-inflammatoire, comédolytique et dépigmentant du trifarotène (118).

Comme de nombreux rétinoïdes, le trifarotène influe donc sur des gènes impliqués dans la différenciation et la prolifération épidermique. Cependant, le trifarotène est également capable de moduler l'adhésion cellulaire ou encore l'hydratation cutanée, ce que les autres rétinoïdes ne sont pas capable de faire (118).

#### III.A.1.5.2. Application :

L'AKLIEF s'utilise une fois par jour, le soir, après avoir effectué un nettoyage de la peau et avoir attendu que celle-ci sèche. Il est recommandé d'appliquer la crème sur les lésions, en fine couche. Pour une application sur le visage, une seule pression de pompe permet de le recouvrir, concernant une application sur le tronc, deux pressions sont nécessaires pour couvrir le haut du dos ainsi que la poitrine et les épaules, une pression supplémentaire peut être ajoutée afin de traiter le bas et le milieu du dos. Il est important de rappeler au patient de bien se laver les mains après l'application (119).

#### III.A.1.5.3. Etudes :

Le trifarotène a été évalué dans deux études multicentriques randomisées pendant une durée de 12 semaines et à raison d'une application par jour se déroulant le soir. Ces deux études, effectuées en double aveugle avec un groupe contrôle et un groupe recevant le trifarotène, ont été menées sur un échantillon de 2420 patients de plus de 9 ans souffrant d'acné modérée du tronc et du visage (119)

Les critères évalués étaient les suivants :

- Le taux de succès évalué d'après l'IGA (*Investigator Global Assessment*, en français « L'évaluation globale de l'investigateur »). L'IGA correspond au pourcentage de sujets « guéris » et « presque guéris ». Il faut que, par rapport au grade d'inclusion, il y ait eu un changement de deux grades. L'IGA a été évalué au niveau du visage en 5 grades distincts (Voir tableau 2) (106). L'acné du tronc a été évaluée à l'aide du PGA (*Physician's Global Assessment* ou « Evaluation globale du médecin). Pour référence, une acné modérée était définie comme étant un stade 3.
- Le pourcentage ainsi que le changement absolu du nombre de lésions non-inflammatoires et inflammatoires par rapport à l'inclusion à l'étude (119).

Tableau 2: Les 5 grades d'évaluation de l'IGA

Grade	Sévérité de l'atteinte	Description
0	Peau guérie	Pas de lésions inflammatoires ni de lésions non inflammatoires.
1	Peau presque guérie	Papules de petites tailles rares, comédons rares et épars.
2	Atteinte légère de la peau	Moins de la moitié de la surface atteinte. Présence des quelques pustules, papules et comédons.
3	Atteinte modérée de la peau	Plus de la moitié de la surface atteinte, possible présence d'un nodule. Nombreuses pustules ainsi que papules et comédons.
4	Atteinte sévère de la peau	Toute la surface atteinte, rares nodules présents.

### **Population :**

La grande majorité des patients prenant part à l'étude était caucasiens (87%), et à 55% des femmes. La trifarotène a été testé en majorité (52%) chez des patients de plus de 18 ans, mais également chez des patients de 12 à 17 ans (47%), un plus petit pourcentage (1,4%) des patients prenant part à l'étude étaient âgés de 9 à 11 ans (119).

La totalité des patients souffraient d'une acné modérée sur le visage, et 99% d'entre eux présentaient une acné truncale. La moyenne des lésions inflammatoires présentées sur le visage étaient de 36 et de 38 sur le tronc. Concernant les lésions non-inflammatoires, sur le visage, la quantité de telles lésions était en moyenne de 52 et de 46 sur le tronc (119).

Les deux tableaux suivants (Tableaux 3 et 4) permettent d'établir des taux de succès IGA et PGA à l'issue des 12 semaines de traitement, ces taux de succès sont exprimés en pourcentage de diminution du nombre de lésions et en moyennes absolues (119).

Tableau 3: Amélioration de l'acné faciale par évaluation globale de l'investigateur et changement du nombre de lésions à la semaine 12 (intention de traiter ; imputation multiple)

CRITÈRES PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	ÉTUDE 18251		ÉTUDE 18252	
	Crème AKLIEF	Crème véhicule	Crème AKLIEF	Crème véhicule
	N = 612	N = 596	N = 602	N = 610
<b>IGA taux de succès (%) (amélioration d'au moins 2 grades et IGA « guéri » (0) ou « presque guéri » (1))</b>	29,4	19,5	42,3	25,7
Différence en pourcentage par rapport au véhicule (IC 95 %)	9,8 (4,8 ; 14,8) p < 0,001	-	16,6 (11,3 ; 22,0) p < 0,001	-
<b>Lésions inflammatoires</b>				
<b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>				
Moyenne des moindres carrés (ET)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Moyenne des moindres carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-3,6 (-4,9 ; -2,2) p < 0,001	-	-5,6 (-6,9 ; -4,3) p < 0,001	-
<b>Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)</b>				
Moyenne (ET)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58 )
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-54,4 p < 0,001 vs <i>véhicule</i>	-44,8	-66,2 p < 0,001 vs <i>véhicule</i>	-51,2
<b>Lésions non-inflammatoires</b>				
<b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>				
Moyenne des moindres carrés (ET)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Moyenne des moindres carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-7,1 (-9,4 ; -4,8) p < 0,001	-	-8,5 (-10,3 ; -6,6) p < 0,001	-
<b>Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)</b>				
Moyenne (ET)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-49,7 p < 0,001 vs <i>véhicule</i>	-35,7	-57,7 p < 0,001 vs <i>véhicule</i>	-43,9



Tableau 4: Amélioration de l'acné du tronc par évaluation globale du médecin et changement du nombre de lésions à la semaine 12 (intention de traiter sur le tronc, imputation multiple)

CRITÈRES SECONDAIRES	ÉTUDE 18251		ÉTUDE 18252	
	Crème AKLIEF	Crème véhicule	Crème AKLIEF	Crème véhicule
	<b>N = 600</b>	<b>N = 585</b>	<b>N = 598</b>	<b>N = 609</b>
<b>PGA taux de succès (%) (amélioration d'au moins 2 grades et PGA de « guéri » (0) ou « presque guéri » (1))</b>	35,7	25,0	42,6	29,9
Différence en pourcentage par rapport au véhicule (IC 95 %)	10,7 (5,4 ; 16,1) p < 0,001	-	12,7 (7,2 ; 18n2) p < 0,001	-
<b>Lésions inflammatoires</b>				
<b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>				
Moyenne des moindres carrés (ET)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Moyenne des moindres carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-2,5 (-4,0 ; -1,1) p < 0,001	-	-5,7 (-7,2 ; -4,2) p < 0,001	-
<b>Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)</b>				
Moyenne (ET)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-57,4 p < 0,001 vs véhicule	-50,0	-65,4 p < 0,001 vs véhicule	-51,1
<b>Lésions non-inflammatoires</b>				
<b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>				
Moyenne des moindres carrés (ET)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Moyenne des moindres carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-4,1 (-6,6 ; -1,7) p = 0,001	-	-5,0 (-6,8 ; -3,3) p < 0,001	-
<b>Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)</b>				
Moyenne (ET)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-49,1 p < 0,001 vs véhicule	-40,3	-55,2 p < 0,001 vs véhicule	-45,1

On remarque que dans les deux études, le taux de succès est supérieur pour le groupe bénéficiant de la crème AKLIEF® à base de trifarotène, comparé aux groupes ne recevant que la crème véhicule (119).

Si on se base sur le tableau 1 qui reporte les résultats des études au niveau de l'acné faciale, dans l'étude 18251, le pourcentage de succès est de 29,4% pour l'AKLIEF alors qu'il est de 19,5% pour le groupe bénéficiant de la crème véhicule. Concernant l'étude 18252, le

pourcentage de succès est de 42,3% pour l'AKLIEF contre 24,7% pour la crème véhicule. Cela montre donc un succès significatif du trifarotène sur l'acné modérée (119).

Au terme des 12 semaines d'études, et dans le cadre des deux études, une diminution des lésions inflammatoires a pu être observée, de même pour les lésions non inflammatoires (119).

Le tableau 4 nous permet d'attester des résultats de ces deux études au niveau de l'acné truncale. Ici aussi, on peut observer un taux de succès plus important dans les groupes bénéficiant de l'AKLIEF® comparé aux groupes ne testant que la crème véhicule. Ainsi, dans l'étude 18251 le pourcentage de succès est de 37,5% pour le groupe utilisant l'AKLIEF® contre 25% pour le groupe utilisant la crème véhicule. Dans l'étude 18252 le pourcentage de succès est de 42,6% pour le groupe bénéficiant d'AKLIEF® contre 29,9% pour le groupe sous crème véhicule. De façon similaire aux résultats pour l'acné faciale, les lésions inflammatoires et non inflammatoires ont également connu une plus forte diminution pour le groupe utilisant la crème AKLIEF® que pour le groupe n'utilisant que la crème véhicule (119).

L'évaluation au niveau de la population pédiatrique s'est faite sur deux groupes ; l'un allant de 9 à 11 ans, et l'autre de 12 à 17 ans. Le groupe comprenant les sujets de 9 à 11 ans ne disposait pas d'une population assez nombreuse pour permettre d'attester de l'efficacité d'AKLIEF. En revanche, lors de la phase III, 1128 (573 dans l'étude 18251 et 555 dans l'étude 18251) sujets âgés de 12 à 17 ans souffrant d'acné vulgaire modérée ont pu participer à l'étude. Les résultats de ce groupe sont détaillés dans les tableaux 5 et 6 (119).

Tableau 5: Amélioration de l'acné faciale par évaluations globales de l'investigateur et changement du nombre de lésions à la semaine 12 chez les 12 à 17 ans

CRITÈRES PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ	ETUDE 18251		ETUDE 18252	
	Crème AKLIEF (n = 304)	Crème véhicule (n = 269)	Crème AKLIEF (n = 267)	Crème véhicule (n = 288)
<b>IGA taux de succès (%)</b> Amélioration d'au moins 2 grades et IGA de « guéri » (0) ou « presque guéri » (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Différence en pourcentage du taux de succès par rapport au véhicule (IC 95 %)	10,9 (4,3 ; 17,6) p < 0,001	-	15,4 (7,9 ; 23,0) p < 0,001	-
<b>Lésions inflammatoires</b> <b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95 %)	-3,8 (-6,5 ; -1,2) p < 0,001	-	-5,3 (-8,1 ; -2,6) p < 0,001	-
<b>Lésions non-inflammatoires</b> <b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95 %)	-9,6 (-13,8 ; -5,4) p < 0,001	-	-11,0 (-15,2 ; -6,8) p < 0,001	-

Tableau 6: Amélioration de l'acné du tronc dans les évaluations globales du médecin et changement dans le nombre de lésions à la semaine 12 chez les 12 à 17 ans

CRITÈRES SECONDAIRES	ETUDE 18251		ETUDE 18252	
	Crème AKLIEF (n = 302)	Crème véhicule (n = 269)	Crème AKLIEF (n = 267)	Crème véhicule (n = 288)
<b>PGA taux de succès (%)</b> Amélioration d'au moins 2 grades et PGA de « guéri » (0) ou « presque guéri » (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Différence en pourcentage du taux de succès par rapport au véhicule (IC 95 %)	10,8 (3,5 ; 18,1) p < 0,001	-	12,9 (5,0 ; 20,8) p < 0,001	-
<b>Lésions inflammatoires</b> <b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95 %)	-3,4 (-6,3 ; -0,5) p < 0,001	-	-6,2 (-9,2 ; -3,3) p < 0,001	-
<b>Lésions non-inflammatoires</b> <b>Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion</b>	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95 %)	-5,0 (-9,1 ; -0,8) p < 0,001	-	-5,7 (-9,1 ; -2,2) p < 0,001	-

### **Sur le long terme :**

L'efficacité du trifarotène a pu être testée sur le long terme (52 semaines) lors d'une étude menée par Blume-Peytavi *et al.* Publiée en 2020 dans le *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (120).

Lors de cette étude, il était question d'évaluer l'efficacité mais également la tolérance du trifarotène sur une longue durée, c'est-à-dire 52 semaines, soit une année. L'évaluation s'est faite sur les deux types d'acné pour lesquels le trifarotène est indiqué ; l'acné du visage et l'acné du tronc. La sévérité des atteintes était modérée chez les 453 patients ayant pris part à l'étude. Les critères évalués au long de cette étude étaient les suivants : sûreté, tolérance, qualité de vie et efficacité (mesurée par le patient et par le professionnel de santé). Ces critères ont été évalués au début de l'étude, puis lors des semaines 12, 26 et enfin 52 (120).

Sur les 453 patients (dont 63% avaient moins de 18 ans) ayant pris part à l'étude, 75,5%, soit 342, l'ont complétée. Les effets indésirables, reportés chez 12,6% des patients, ont principalement été déclarés lors des 3 premiers mois de traitements. Ces effets indésirables n'ont pas présenté de caractères graves, il s'agissait d'effets secondaires cutanés comme la présence d'irritation locale, des coups de soleils ou encore une sensation de prurit. Cette irritation se faisait surtout ressentir lors de la première semaine au niveau du visage et pouvait persister jusqu'à la quatrième semaine au niveau du tronc. Passé ces paliers, l'irritation s'estompait peu à peu (120).

Concernant l'efficacité du trifarotène, le traitement s'est avéré de plus en plus efficace au fil du temps. En effet, à la 12<sup>ème</sup> semaine, le succès de la thérapie a été évalué à 26,6% au niveau du visage et à 38,6% au niveau du tronc. A la 52<sup>ème</sup> semaine, le taux de succès de l'utilisation du trifarotène a été évalué à 65,1% et à 66,9% au niveau du visage et du tronc respectivement, amenant à un taux de succès globale de 57,9% après 52 semaines de traitement (120).

On peut donc conclure que le trifarotène est une thérapeutique bien tolérée et efficace dans le traitement de l'acné faciale et du tronc. Les effets indésirables rencontrés lors de cette étude étaient pour la plupart légers et n'ont mené à un abandon du traitement que dans 3,5% des cas. Ces effets indésirables sont communs à ceux des autres rétinoïdes par application locale, on peut également noter que la tolérance cutanée était plus élevée au niveau du tronc, probablement du fait d'un épiderme plus épais sur cette zone (120).

#### III.A.1.5.6. Généralités sur l'application des rétinoïdes topiques :

De manière générale, l'application du médicament doit se faire sur une peau propre et sèche. Le nettoyage de la peau au préalable doit se faire avec un produit ne contenant pas d'alcool ni de parfum car ces derniers sont très astringents et asséchants (105),(101),(119).

En général, une quantité équivalente à un petit pois est suffisante, à appliquer en couche mince sur le visage, en évitant les zones sensibles comme les paupières et les lèvres. Après l'application, il est préconisé d'utiliser une crème hydratante à base d'eau afin de limiter les irritations (105),(114),(119).

En début de traitement et afin de limiter les irritations, il est possible d'appliquer le produit un jour sur deux afin de tester la tolérance de la peau au traitement (105),(114),(119).

Parmi tous les rétinoïdes topiques, l'adapalène est le plus stable, ce qui permet son usage combiné avec le peroxyde de benzoyle. De plus, l'adapalène se dégrade moins à la lumière et peut ainsi être utilisé dans la journée (98)

L'efficacité d'un traitement par rétinoïde topique se juge après 3 mois d'application, une amélioration clinique peut souvent déjà être constatée au bout d'un ou deux mois (97).

**Conclusion :** Les rétinoïdes topiques sont des thérapeutiques bien étudiées et jugées efficaces dans le traitement de l'acné légère à modérée. Ils constituent une première ligne de traitement sûr et leurs effets secondaires sont bien connus et peuvent être atténués si le pharmacien d'officine dispense les bons conseils à la délivrance.

#### III.1.B. Peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle (Figure 14) (121) est un agent anti-oxydant et kératolytique, il a également des actions comédolytiques, anti-inflammatoires et anti-bactériennes sur *C.acnes*. Il possède également une action sébostatique. Il est indiqué en traitement local de l'acné vulgaire, son action est d'autant plus efficace lorsqu'il est couplé avec d'autres thérapeutiques comme les rétinoïdes d'action locale (122) (123) (124).

En France, le peroxyde de benzoyle est commercialisé sous les noms suivants ; CUTANCYL 2,5%, CUTACNYL 5%, CUTACNYL 10%, leur délivrance nécessite une prescription. La spécialité CURASPOTAQUA® peut cependant être délivrée au comptoir, elle contient du peroxyde de benzoyle à 5% (122).

**Structure :** La formule chimique du benzoyle de peroxyde est  $C_{14}H_{10}O_4$  (123).

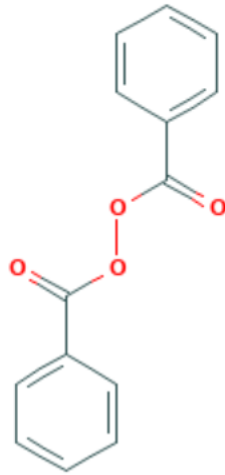


Figure 14: Molécule de peroxyde de benzoyle

### III.B.1. Mécanisme d'action

Après avoir été absorbé par la peau, le peroxyde de benzoyle est converti en acide benzoïque. Une partie de l'acide benzoïque est oxydé au niveau de la peau, ce qui relargue des radicaux libres d'oxygène. Ces radicaux libres vont oxyder les protéines bactériennes et réduire la présence d'acides gras libres, de lipides mais surtout de *C.acnes* (123),(124).

Le benzoyle de peroxyde est une pierre angulaire dans le traitement de l'acné. Son utilisation n'engendre pas de résistance (125), et les résultats apportés par son utilisation sont jugés efficaces ; après deux semaines d'applications quotidiennes de peroxyde de benzoyle, la présence de *C.acnes* dans les follicules pileux est réduite de 98%, tandis que la quantité d'acide gras est, elle, diminuée de 50% (124).

### III.B.2. Application

Les spécialités contenant du peroxyde de benzoyle à 2,5% et 5% sont utilisées en début de traitement afin de tester la tolérance de la peau. Ces concentrations peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement des acnés débutantes et chez les personnes ayant une peau fragile, par exemples les sujets blonds ou roux et/ou les enfants. Enfin, le peroxyde de benzoyle à 2,5% et 5% peut être utilisé en cure d'entretien, à raison d'une application tous les deux ou trois jours (126).

Le peroxyde de benzoyle à 10% est donc à utiliser une fois la tolérance de la peau avérée et en traitement d'attaque de l'acné (126).

La fréquence d'application de peroxyde de benzoyle se fait donc selon la tolérance cutanée du patient. De façon générale, la posologie est d'une à deux applications quotidiennes, en gardant en tête qu'en début de traitement il est souvent nécessaire d'espacer les applications (classiquement, une application un jour sur deux) afin d'attester de la tolérance

au produit. L'application se fait sur les zones à traiter, préalablement lavées et séchées, en fine couche. Il s'agit d'effectuer un léger massage sur ces zones jusqu'à pénétration du gel (126).

Le CURASPOTAQUA® est une spécialité à base de peroxyde de benzoyle, elle est disponible sans ordonnance. Son mode d'administration diffère des spécialités sous ordonnances comme le CUTACNYL®. En effet, dans le cadre de l'utilisation de CURASPOTAQUA®, le gel n'est pas laissé au contact de la peau plus de cinq minutes. Il est possible d'appliquer CURASPOTAQUA® une à deux fois par jour, après avoir effectué un nettoyage de la peau et après l'avoir séchée. Après application, il est nécessaire de laisser le gel agir pendant une à cinq minutes puis de rincer abondamment la ou les zone(s) traitée(s). Il est également nécessaire de bien sécher la ou les zone(s) d'application et de se laver les mains après (127).

### III.B.3. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est la décoloration des phanères et des tissus, il est donc important de le signaler au patient lors de la délivrance du produit, le pharmacien peut préconiser d'utiliser une taie d'oreiller ainsi qu'une serviette de bain ne craignant pas la décoloration (124), (126).

Le peroxyde de benzoyle peut également causer des démangeaisons, érythèmes et assèchement de la peau (124), (126).

Le pharmacien peut ainsi conseiller d'espacer les applications si de tels effets apparaissent, mais également proposer d'hydrater la peau avec des produits adaptés aux patients sous traitements anti-acnéiques (126).

### III.1.C. Adapalène + peroxyde de benzoyle

En France, la combinaison d'adapalène avec du peroxyde de benzoyle (Figure 15) (128) est commercialisée sous le nom d'EPIDUO®. Il s'agit d'une spécialité sous forme de gel non remboursée par la sécurité sociale. EPIDUO® possède une AMM dans le traitement de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules (129).

La formule chimique de cette association est  $C_{42}H_{38}O_7$  (130).

## **Structure :**

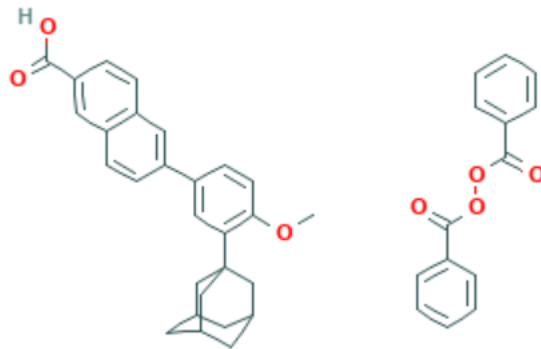


Figure 15: Molécules de peroxyde de benzoyle et d'adapalène

### III.1.C.1.Utilisation

Il est recommandé de prescrire EPIDUO® dans le cadre d'acné légère et modérée, pour laquelle l'utilisation d'une des deux molécules (adapalène ou peroxyde de benzoyle) ne suffit pas seule (131).

Il existe deux dosages pour EPIDUO®, la différence entre les deux dosages réside dans la concentration en adapalène. Il existe ainsi un dosage d'EPIDUO® à 0,1% d'adapalène (1mg pour 1g de gel) et 2,5% de peroxyde de benzoyle et un dosage d'EPIDUO® à 0,3% (3mg pour 1g de gel) d'adapalène et 2,5% de peroxyde de benzoyle (132).

EPIDUO® 0,1% et EPIDUO 0,3% sont tous les deux indiqués dans le traitement de l'acné vulgaire. Le choix du dosage se fait en fonction de la gravité des lésions, ainsi, on utilisera la formule à 0,3% d'adapalène lors de la présence de nombreuses papules et pustules (132).

Une étude a permis de comparer l'efficacité clinique des deux dosages d'EPIDUO®. Cette étude, multicentrique, randomisée et en double aveugle a été menée pendant 12 semaines sur 503 patients souffrants d'acné (132).

Lors de cette étude, 217 patients ont été traité avec le gel à 0,3%/2,5% et 217 autres patients avec celui à 0,1%/2,5%. Le gel véhicule a lui été administré à 69 patients. Au début de l'étude, la moitié des patients (50%) avaient une acné jugée « modérée » évaluée au grade 3 de l'IGA (Evaluation Globale par l'Investigateur). L'autre moitié (50%) souffrait d'une acné jugée « sévère », évaluée au grade 4 de l'IGA. Dans le cadre de cette étude, le taux de succès était le reflet du pourcentage de patients « guéri » correspondant à une peau sans lésion inflammatoire ou non inflammatoire, ou « presque guéri » correspondant à quelques comédons dispersés ainsi qu'à quelques papules, cela après 12 semaines de traitement. L'amélioration se devait d'être au moins de deux grades sur l'échelle IGA (132).



L'utilisation de la présentation dosée à 0,3%/2,5% sur les patients présentant une acné modérée n'a pas démontré d'avantages par rapport à l'utilisation de la présentation dosée à 0,1%/2,5%. En revanche, elle a eu une plus grande efficacité sur les patients présentant une acné sévère (132).

L'utilisation d'EPIDUO 0,3%/2,5% n'a pas été testée chez des enfants de moins de 12 ans, tandis qu'il est possible d'utiliser EPIDUO 0,1%/2,5% à partir de 9 ans (132).

Une étude effectuée sur des patients de plus de 12 ans et se déroulant sur 12 semaines a permis d'évaluer l'efficacité de cette association. Lors de cette étude, les patients souffrant d'acné modérée bénéficiaient soit de la combinaison d'adapalène (0,1%) et de peroxyde de benzoyle (2,5%), soit d'une des deux molécules seules. A l'issue de l'étude, il a été constaté que le taux de succès était plus élevé pour les patients bénéficiant de l'association adapalène/péroxyde de benzoyle que pour ceux n'ayant utilisé que l'adapalène seul ou le peroxyde de benzoyle seul. En effet, les patients ayant appliqué la combinaison des deux molécules ont connu une plus grande réduction des lésions inflammatoires et non-inflammatoires comparé aux patients en monothérapie. De surcroît, l'effet de la thérapie a pu être observé plus tôt pour les patients appliquant la combinaison des deux molécules par rapports aux autres patients (133).

A ce jour, aucune étude n'a comparé l'efficacité d'EPIDUO® par rapport à l'application d'adapalène et de peroxyde de benzoyle appliqués séparément, c'est pourquoi il n'est pas possible d'attester de la synergie entre les deux principes actifs appliqués de manière simultanée, c'est aussi la raison pour laquelle EPIDUO® n'est pas remboursé par la sécurité sociale (131).

#### III.1.C.2. Posologie :

Le gel EPIDUO, quel que soit son dosage, s'applique une fois par jour sur les zones affectées qu'elles se trouvent sur le visage ou sur le tronc. L'application se fait le soir en couche fine, après avoir nettoyé et séché la peau, en utilisant une quantité de la taille d'un petit pois sur chaque zone du visage. Il est important d'éviter les muqueuses (yeux, lèvres). Il est important de se laver les mains après l'application (134).

Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent généralement après 1 à 4 semaines de traitement. La durée de traitement se fait au cas par cas selon la réponse au traitement. Cependant, si après un à deux mois de traitement, aucune amélioration n'est constatée, il faut réévaluer l'intérêt du traitement (134).

#### III.1.C.3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des irritations, érythèmes, sécheresse cutanée et desquamations. La plupart de temps ces effets indésirables se font remarquer en début de

traitement puis disparaissent peu à peu. En cas de présence de tels effets, il est recommandé de bien hydrater la peau avec une crème hydratante non comédogène, mais également de réduire la fréquence d'application voir de suspendre temporairement le traitement (134).

#### III.1.D. Acide azélaïque

En France, l'acide azélaïque (Figure 16) (135) est commercialisé sous le nom de SKINOREN® et de FINACEA®. La crème SKINOREN® est dosée à 20% d'acide azélaïque tandis que FINACEA® est un gel dosé à 15%. Ces produits sont utilisés dans le traitement des acnés localisée à prédominance inflammatoires avec présence de papules et de pustules. FINACEA® possède également une AMM dans le traitement de la rosacée (97), (136), (137)

Sa formule chimique est la suivante :  $C_9H_{16}O_4$  (138).

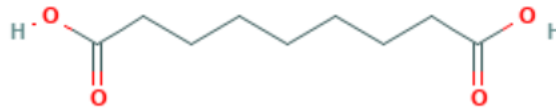


Figure 16: Molécule d'acide azélaïque

#### **Structure :**

L'acide azélaïque est un acide dicarboxylique produit par la levure *Malassezia furfur*. L'acide azélaïque possède des propriétés anti-oxydantes, anti-bactériennes, kératolytiques et comédolytiques. On peut retrouver cette substance dans les céréales complètes ou encore le seigle ou l'orge (139).

#### III.1. D.1.Mécanisme d'action

L'acide azélaïque possède une action bactéricide contre *C.acnes* mais également contre *staphylococcus epidermidis*, grâce à ses effets inhibiteurs sur la synthèse des protéines cellulaires de ces bactéries. Son utilisation permet ainsi de diminuer la présence de *C.acnes* et de *Staphylococcus epidermidis*, mais également de réduire la quantité d'acides gras libres présent à la surface de la peau (139), (140).

In vitro, l'effet de l'acide azélaïque est dépendant de sa concentration et du pH de l'environnement auquel il est soumis, en effet, il est plus efficace dans un environnement au pH bas. Les crèmes contenant 20% d'acide azélaïque (comme SKINOREN®) permettent de réduire la présence de *C.acnes* et de *staphylococcus epidermidis* de 96% après 8 semaines de traitement (141).

En réduisant la distribution et la quantité de filaggrine dans les couches épidermiques, l'acide azélaïque réduit l'épaisseur du stratum corneum et diminue la quantité de granules de kératohyaline (constituées de profilaggrines). Cela exerce un effet comédolytique et kératolytique utilisé dans les thérapies contre l'acné vulgaire (139), (142).

L'acide azélaïque possède également des propriétés anti-inflammatoires grâce au piégeage de radicaux libres d'oxygène (139).

Son efficacité est similaire aux autres traitements topiques utilisés pour traiter l'acné comme le peroxyde de benzoyle, l'érythromycine et les rétinoïdes topiques. En effet, l'application d'acide azélaïque à 20%, deux fois par jours, sur une période allant de 5 à 6 mois a démontré des effets comparables à l'application de peroxyde de benzoyle à 5%, ainsi que de trétinoïne à 5% ou encore d'érythromycine à 2%. La réponse au traitement était, pour près de 60% de patients souffrant d'acné modérée à sévère, de « bonne » à « excellente » (142).

Les effets secondaires qu'il entraîne sont également similaires aux autres thérapeutiques utilisées contre l'acné en voie locale ; irritation cutanée, prurit, sécheresse, érythème... Ces effets secondaires sont généralement transitoires et disparaissent après 2 à 4 semaines de traitement (136), (137).

L'application bi-quotidienne (matin et soir) d'acide azélaïque à 20% de concentration a été prouvée plus efficace dans la réduction du nombre de comédons, papules ainsi que pustules par rapport à l'application d'une crème véhicule. Ainsi, après 3 mois de traitements, 64% des patients sous acide azélaïque présentaient une réponse clinique allant de « bonne » à « excellente », comparé aux patients sous crème véhicule (36%) (142).

L'avantage de l'acide azélaïque réside dans l'absence d'apparition de résistance à ce traitement (142).

#### III.1. D.2. Application

Que ce soit pour FINACEA® ou SKINOREN®, l'application d'acide azélaïque se fait matin et soir, sur une peau au préalable nettoyée et séchée. Pour les deux spécialités, une quantité de 0,5 g (soit 2,5 cm de gel ou crème) est suffisante pour couvrir la totalité du visage. Il est nécessaire, que ce soit pour le gel ou la crème, d'appliquer la substance en massant légèrement jusqu'à pénétration. Il est ensuite conseillé de se laver les mains après application et de ne pas recouvrir les zones traitées par des bandages ou pansements occlusifs (136), (137).

L'amélioration clinique, pour SKINOREN® aussi bien que pour FINACEA® est généralement visible après un premier mois de traitement. La durée de traitement est

fonction du patient et de la réponse clinique, mais si, au bout d'un mois, aucune amélioration n'est observée, il convient de rediscuter de la thérapeutique (136), (137).

Il est possible d'utiliser ces deux spécialités sur des adultes mais également des enfants entre 12 et 18 ans souffrants d'acné vulgaire, sans ajustement de doses. L'efficacité ainsi que la sûreté du traitement n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 12 ans (136), (137).

En France, les spécialités à base d'acide azélaïque ne sont pas remboursées par la sécurité sociale (136), (137).

### III.1.E. Antibiotiques topiques

En voie locale, deux antibiotiques possèdent une AMM dans le traitement des acnés papulopustuleux et inflammatoires. Il s'agit de la clindamycine ainsi que de l'érythromycine. Ces antibiotiques existent seuls ou en association avec de la trétinoïne. L'utilisation d'antibiotiques par voie locale se fait en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement des formes légères de l'acné. En effet, le recours à ces thérapeutiques ne doit intervenir que dans l'optique de retarder ou encore d'éviter l'usage d'une antibiothérapie par voie générale. Il est également à noter qu'il n'est pas conseillé d'associer une antibiothérapie générale à une antibiothérapie locale. Enfin, l'usage d'antibiotiques par voie locale en monothérapie n'est pas recommandé, en vue des risques d'apparition d'antibiorésistance (97).

#### III.1.E.1. Clindamycine

Jusqu'en octobre 2020, il existait deux spécialités à usage externe à base de clindamycine dans le traitement de l'acné ; la DALACINE T TOPIC® dosée à 1% de clindamycine et la ZINDACLIN® dosée à 1%. La DALACINE T TOPIC® n'est cependant plus commercialisée depuis octobre 2020 (143).

##### III.1.E.1.1. Structure et mode d'action

La clindamycine (Figure 17) (144) est un lincosamide, son spectre large permet de traiter des germes anaérobies et aérobie. En se liant à la sous-unité 50S du ribosome, la clindamycine inhibe la synthèse des protéines bactériennes. Elle exerce une activité antibactérienne sur *C.Acnes*, ce qui lui permet d'être utilisée en traitement local de l'acné vulgaire. Dans le cadre du traitement contre l'acné vulgaire, elle a des effets bactériostatique (145), (146).

**Structure :** La formule chimique de la clindamycine est  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  (145).

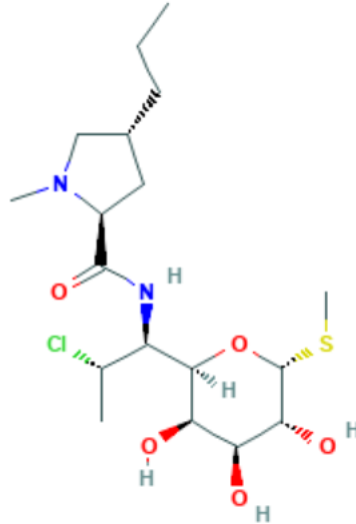


Figure 17: Molécule de clindamycine

Comme vu précédemment, en France, la seule spécialité contenant uniquement de la clindamycine en usage topique est la ZINDACLIN®. ZINDACLIN® est un gel à 1% de concentration en clindamycine (147).

#### III.1.E.1.2. Application

Il s'agit d'appliquer ce gel une fois par jour après avoir lavé et séché la peau, en fine couche. Le gel s'applique sur l'entièreté de la zone affectée par les boutons, il est important de souligner qu'il n'est pas recommandé d'appliquer ce gel sur les zones ne présentant pas de boutons. Il est également inutile d'appliquer le gel sur des lésions individuelles ; il faut traiter la zone affectée dans sa totalité. Le pharmacien devra également conseiller au patient de ne pas appliquer ZINDACLIN® au niveau des muqueuses (bouche, yeux, intérieur du nez) (147).

L'effet thérapeutique de l'application de ZINDACLIN® est visible après plusieurs semaines de traitements. Il n'est cependant pas conseillé d'utiliser ZINDACLIN® plus de 12 semaines sans avoir au préalable ré-évalué le traitement (147).

Les effets indésirables les plus fréquents sont le prurit, une sécheresse cutanée, l'apparition d'érythèmes. L'application de ZINDACLIN® peut également causer une aggravation de l'acné (147), (148).

#### III.1.E.2. Clindamycine + Trétinoïne

Dans le traitement de l'acné, la clindamycine peut également être associée à la trétinoïne en application cutanée. ZANEA® est un gel topique contenant cette association ; 10mg de clindamycine par gramme de gel et 0,25mg de trétinoïne par gramme de gel. Cette spécialité permet donc de coupler les effets bactériostatiques de la clindamycine sur *C.Acnes* ainsi que l'action anti-inflammatoire et comédolytique de la trétinoïne. ZANEA® est indiqué dans le

traitement de l'acné vulgaire en présence de pustules, papules et comédons, chez les patients de 12 ans et plus (149).

#### III.1.E.2.1. Application

Ce gel s'applique de façon quotidienne après nettoyage et séchage de la peau. Il est recommandé d'appliquer une quantité similaire à celle d'un petit pois sur le front, joues, menton et le nez, puis d'étaler le gel en évitant les zones sensibles telles que les lèvres, paupières, narines et yeux. Il est également conseillé de bien se laver les mains après application (150).

Tout comme ZINDACLINÉ®, ZANEA® ne s'utilise pas plus de 12 semaines sans réévaluation du traitement. Il est parfois nécessaire d'attendre plusieurs semaines avant de pouvoir constater d'améliorations cliniques (149), (150).

Il sera nécessaire d'insister sur le risque de photosensibilité qu'entraîne l'application de ZANEA® (149), (150).

#### III.1.E.2. Erythromycine

En France, dans le cadre du traitement de l'acné, l'érythromycine (Figure 18) (151) est commercialisée sous trois dénominations et sous trois formes ; l'ERYTHROGEL® qui est un gel, l'ERYTHROMYCINE BAILLEUL® qui est une solution pour application cutanée, et enfin l'ERYFLUID® qui est une lotion (152).

**Structure :** La formule chimique de l'érythromycine est  $C_{37}H_{67}NO_{13}$  (153).

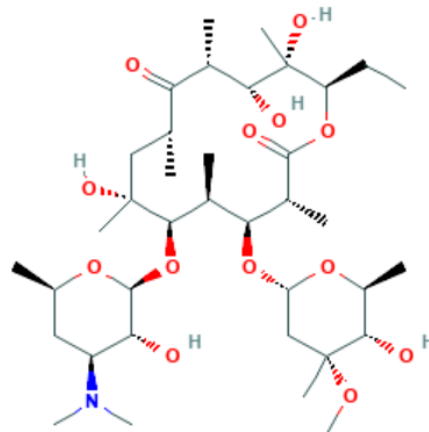


Figure 18: Molécule d'érythromycine

#### III.1.E.2.1. Mécanisme d'action

L'érythromycine est macrolide, c'est un antibiotique antibactérien à spectre large, qui agit au niveau de la sous-unité 50S du ribosome. En se liant de manière réversible à cette sous-unité, l'érythromycine inhibe la synthèse des protéines bactériennes et ainsi empêche la

translocation peptidique. Le spectre large de l'érythromycine se traduit par de nombreuses espèces sensibles, dont *C.Acnes*. En effet, appliquée par voie cutanée, l'érythromycine diminue significativement la quantité de bactéries présentes dans le canal pilo-sébacé. Son utilisation entraîne également, au niveau des lipides cutanés superficiels, une diminution des acides gras libres irritants, ce qui correspond à un effet anti-inflammatoire. On peut ajouter qu'*in vitro*, l'érythromycine induit une diminution du chimiotropisme des leucocytes, renforçant cette activité anti-inflammatoire (153), (154).

#### *III.1.E.2.2. Présentations disponibles*

ERYFLUID® est une lotion à base d'érythromycine à 4 g pour 100 mL. Cette lotion s'applique une à deux fois par jour, à l'aide d'un coton, sur une peau au préalable nettoyée et séchée. Cette lotion contient de l'alcool, il faut donc éviter toutes zones fragiles ainsi que les muqueuses (155).

ERYTHROGEL® est un gel, qui, comme l'ERYFLUID, est indiqué dans les acnés inflammatoires papulopustuleux. ERYTHROGEL®, tout comme ERYFLUID®, est concentré à 4% d'érythromycine. De façon similaire, il s'applique une à deux fois par jour sur un visage propre et sec. La quantité à appliquer est similaire à celle d'une goutte, à répartir sur le visage, en faisant attention à ne pas en appliquer sur les muqueuses et zones fragiles, car tout comme la forme lotion, cette spécialité contient de l'alcool (156).

Enfin, à l'instar des deux autres spécialités à base d'érythromycine, l'ERYTHROMYCINE BAILLEUL® est une solution indiquée dans le traitement d'acné mineure à modérée de type inflammatoire. Similairement, cette solution concentrée à 4% d'érythromycine, sera appliquée deux fois par jour après nettoyage et séchage de la peau du visage. Cette solution contient également de l'alcool, la marche à suivre est donc la même que pour ERYTHROGEL® et ERYFLUID®, il faut éviter les zones fragiles ainsi que les muqueuses (157).

Dans le cadre de l'utilisation d'une de ces trois spécialités, la durée de traitement est de 3 mois. Il n'est pas indiqué d'utiliser une antibiothérapie orale en plus d'une antibiothérapie par voie cutanée. L'utilisation de ces spécialités peut conduire à des irritations cutanées, dans ce cas, on pourra préconiser la diminution de la fréquence d'application (155), (156), (157).

#### *III.1.E.3. Erythromycine + trétinoïne*

L'association d'érythromycine et de trétinoïne est commercialisée sous le nom d'ERYLIK®. Ce gel contient 1,2 g d'érythromycine et 7,5 mg de trétinoïne pour 30g de produit au total. Ce qui correspond à une concentration en érythromycine de 4%, à l'instar des autres spécialités à usage externe composée d'érythromycine. La concentration de trétinoïne est de 0,025%,

soit une concentration deux fois moins élevée quand dans la spécialité KETREL®, qui emploie la trétinoïne seule (158).

Cette association est indiquée dans les cas d'acné de gravité moyenne (158).

#### III.1.E.3. Application

En début de traitement, l'application se fait une fois par jour, le soir. L'utilisation du produit se fait sur un visage propre et sec, en appliquant une fine couche par massages légers. Il est préconisé d'éviter les zones sensibles et muqueuses comme le contour des yeux, les lèvres, paupières et narines. On conseillera ensuite au patient de bien se laver les mains après application du produit (158).

S'il existe des réactions d'irritation, il est possible de diminuer la fréquence d'applications afin d'améliorer la tolérance cutanée au produit. En revanche, si le gel est bien toléré, il est possible d'appliquer ERYLIK® bi-quotidiennement (158).

Il est important de prévenir le patient d'éventuels effets indésirables tels que l'apparition d'érythèmes légers, d'irritation ou encore de desquamation. Ces effets, présents en intensité faible, ne doivent pas être un frein à l'adhésion au traitement ; ils sont normaux en début de traitement, et l'arrêt prématuré du traitement -avant trois mois- serait un frein à l'amélioration clinique des lésions. En revanche, si ces effets apparaissent avec une plus forte intensité, il conviendra de revoir la fréquence d'application à la baisse (158).

L'amélioration clinique est généralement visible après 6 semaines de traitement qui sera poursuivi jusqu'à 12 semaines. Enfin, il est possible d'instaurer un traitement d'entretien qui consiste en l'application d'ERYLIK 2 à 3 fois par semaine (158).

## IV. Traitement par voie générale

### IV.A. Antibiotiques per os

Les antibiotiques par voie orale sont indiqués en deuxième intention pour les acnés de grade GEA1 et GEA2 et en première intention dans le traitement des acnés de grade GEA3 et GEA4 (97).

En France, on retrouve les cyclines comme la doxycycline (TOLEXINE®) et la lymécycline (TETRALYSAL®). Auparavant, il était possible de prescrire de la minocycline, mais celle-ci n'a plus d'AMM dans le traitement de l'acné, notamment à cause d'un risque accru de contracter un syndrome d'hypersensibilité DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (97).

Il est également possible d'utiliser des macrolides, lorsque les cyclines sont contre-indiquées (grossesse, enfant de moins de 8 ans). On peut donc utiliser de l'érythromycine per os dans le traitement de l'acné lorsque l'utilisation des cyclines n'est pas possible (97).



Il est important de noter que l'association d'une antibiothérapie locale et orale est déconseillée. Ainsi, l'usage d'un antibiotique per os se fera en association avec un rétinoïde à usage local ou du peroxyde de benzoyle (97).

#### IV.A.1. Doxycycline

Dans le cadre de la prise en charge de l'acné, la doxycycline (Figure 19) (159) est utilisée à raison de 100 mg par jour, pendant 3 mois.

La doxycycline est un antibiotique de large spectre de la famille des tétracyclines. La Doxycycline se lie à la sous-unité 30S du ribosome, et probablement à la sous-unité 50S également. En se liant à ces sous-unités, la doxycycline empêche la liaison de l'ARNt-aminoacyl au complexe ribosome-ARNm. Cela cause une inhibition de la synthèse protéique, entraînant, *in fine*, la mort de la bactérie (160),(161).

La doxycycline possède également des propriétés immunomodulatrices qui inhibent les mouvements des leucocytes lors de l'inflammation en empêchant la prolifération lymphocytaire (160).

#### **Structure :**

La formule chimique de la doxycycline est  $C_{22}H_{24}N_2O_8$  (161).

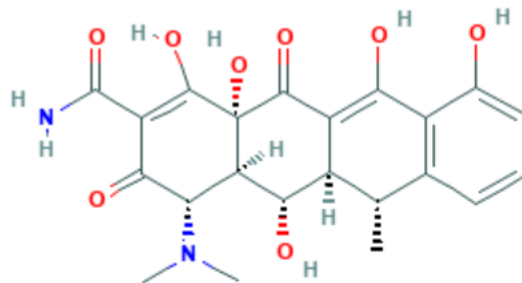


Figure 19: Molécule de doxycycline

En France, on trouve la doxycycline sous le nom de TOLEXINE®, TOLEXINE Gé®, et sous formes de génériques commercialisés par différents laboratoires (162).

Dans le cadre du traitement de l'acné, la posologie journalière est de 100 mg. Dans certains cas, il est possible d'administrer seulement 50 mg par jour (163).

#### IV.A.1.1. Administration

La doxycycline se prend avec un verre d'eau d'au moins 100 ml, au moins une heure avant le coucher. Le pharmacien recommandera au patient de ne pas s'allonger et de rester debout ou assis bien droit dans l'heure qui suit la prise du médicament, afin d'éviter tout

risque d'ulcération de l'œsophage. La doxycycline étant lipophile, on recommande son administration lors d'un repas, pour une meilleure absorption (160), (163).

#### IV..A.1.2. Effets indésirables

La doxycycline est un antibiotique photosensibilisant, il est donc important d'avertir le patient et de lui préconiser d'éviter toute exposition directe au soleil, on peut également lui conseiller de bien se protéger contre celui-ci, en utilisant notamment une crème solaire au SPF 50 et l'usage de vêtements et chapeaux couvrant en protection contre les UV (160), (163).

Comme la plupart des antibiotiques, la doxycycline peut également causer des diarrhées. On avertira également le patient sur des réactions cutanées de type rash et prurit (160), (163).

#### IV.A.2.Lymécycline

En France, la lymécycline (Figure 20) (164) est commercialisée sous le nom de princeps TETRALYSAL®, disponible en deux dosages ; 150 mg et 300 mg. Un générique, commercialisé par le laboratoire Arrow® est également disponible dans un dosage à 408 mg, correspondant à 300mg de tétracycline base (165).

La lymécycline, tout comme la doxycycline, est un antibiotique de large spectre. C'est un antibiotique semi-synthétique, de la même manière que la doxycycline. La lymécycline est 5000 fois plus soluble que la tétracycline base, sa particularité par rapport aux autres tétracyclines et qu'elle est absorbée par transport actif à travers la barrière intestinale (166).

La lymécycline est une bonne alternative à la minocycline, qui provoquait des réactions cutanées (166).

#### **Structure :**

La formule chimique de la lymécycline est  $C_{29}H_{38}N_4O_{10}$  (166).

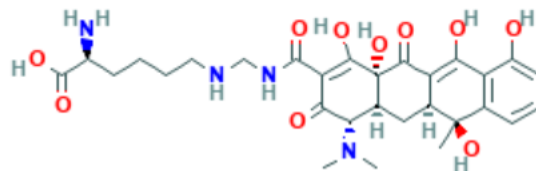


Figure 20: Molécule de lymécycline

La posologie d'utilisation de la lymécycline chez l'adulte est de 300 mg par jour, pendant trois mois, il est ensuite nécessaire de réévaluer le traitement. Il est également possible de suivre un traitement à demi-dose dans certains cas.

#### *IV.A.2.1. Administration*

A l'inverse de la doxycycline, la lymécycline s'administre en dehors des repas. Il faut toutefois, et à l'instar de la doxycycline, prendre la gélule de lymécycline avec une quantité de liquide suffisante (100 ml) pour diminuer le risque d'ulcération et d'irritation de l'œsophage. Les conseils suivant la prise de lymécycline seront également les mêmes que pour la doxycycline ; ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise de l'antibiotique, et rester assis bien droit ou debout durant une heure après la prise (167).

La lymécycline est photosensibilisante, le pharmacien fera donc des recommandations similaires à celles de la doxycycline ; éviter une exposition directe au soleil, usage d'une protection solaire...(167).

Enfin, il est également possible que le patient fasse l'expérience de diarrhées, nausées, douleurs abdominales ou encore céphalées (167).

#### **Conclusion sur les cyclines :**

La doxycycline et la lymécycline sont les antibiotiques de première intention dans le traitement de l'acné par voie orale. Les cyclines sont généralement bien tolérées, le traitement dure en moyenne 3 mois (97).

Le rôle du pharmacien sera d'avertir le patient sur le mode de prise de ces antibiotiques, en insistant bien sur la nécessité de les prendre avec une quantité suffisante d'eau et d'éviter de s'allonger dans l'heure suivante.

Le pharmacien devra également s'assurer de l'absence de traitement par rétinoïde per os, association contre-indiquée qui peut provoquer une hypertension intracrânienne. Il devra également écarter toute grossesse chez une patiente, la prise de cycline entraînant une coloration des dents de lait, de même la prise de cycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans afin d'éviter une coloration des dents. Le pharmacien conseillera également d'éviter de prendre les cyclines en même temps que tout médicament ou substance contenant des cations polyvalents (lait avec le calcium, fer, compléments contenant du magnésium ou encore du cuivre...), cela créant un complexe insoluble non résorbable, diminuant l'effet thérapeutique de la cycline, il sera donc nécessaire de mettre deux heures de distance entre les prises (168).

#### IV.A.3. Erythromycine

L'érythromycine est indiquée dans le traitement per os de l'acné en deuxième intention, lors de contre-indications avec la prise de cyclines (grossesse, enfant de moins de 8 ans). L'érythromycine, dans le cadre du traitement de l'acné, est utilisée à la dose de 1 g par jour. Dans cette indication, on retrouve l'érythromycine sous deux formes, des microgranules gastrorésistants en gélules, dosées à 500mg (EGERY®) et des comprimés dosés à 250mg (ERY®) (152).

Comme vu dans la partie sur l'érythromycine par voie cutanée, l'érythromycine est un macrolide, actif sur des bactéries Gram+ comme, par exemple, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*... Mais également des bactéries Gram- comme *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*... (154).

Par voie orale, l'érythromycine est absorbée à travers la barrière gastro-intestinale et se diffuse dans les tissus et phagocytes, ces derniers, par le biais de la circulation sanguine, relarguent l'érythromycine lors de la phagocytose (154).

L'érythromycine est un inhibiteur du CYP450 (154).

##### IV.A.3.1. Mécanisme d'action

L'érythromycine est un antibiotique bactériostatique, elle inhibe la synthèse protéique en se liant à la molécule 23s de l'ARN ribosomal au niveau de la sous-unité 50S (154).

##### IV.A.3.2. Administration

L'érythromycine se prend à jeun (1 heure avant ou 2 heures après le repas) avec un grand verre d'eau pour un effet thérapeutique optimal (154).

##### IV.A.3.3. Effets indésirables :

Tout comme de nombreux antibiotiques, l'érythromycine peut causer des nausées, diarrhées, vomissements... (154).

L'érythromycine, comme les autres macrolides, cause une augmentation de l'intervalle du QT. Le pharmacien devra donc s'assurer que cette molécule n'est pas couplée avec d'autres médicaments torsadogènes (154).

#### IV.B. Zinc

Le zinc, sous forme de gluconate de zinc, peut être utilisé dans le traitement d'acnés de formes inflammatoires légères à modérées. Le zinc est indiqué lorsque la tolérance aux autres traitements généraux est mauvaise, ou lorsque ces derniers sont contre-indiqués. En France, le zinc est commercialisé sous le nom d'EFFIZINC® et de RUBOZINC® (169).

Le Zinc ( $Zn^{2+}$ ), est un micronutriment essentiel pour l'humain. En effet, il rentre dans la composition de plus de 200 facteurs de transcription et de 300 métalloenzymes. Les facteurs

de transcriptions sont impliqués dans un éventail d'actions ; régulation du métabolisme des acides nucléiques, lipides, protéines, mais également la transcription de gènes avec les facteurs possédant des motifs en doigt de zinc, par exemple les récepteurs à l'hormone thyroïdienne (170).

Entre autres, le Zinc a un rôle dans l'immunité, en permettant de maintenir les fonctions des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, cet élément joue également un rôle dans l'activité du complément et des cellules natural killer (170).

Au niveau de l'acné, le Zinc agit sur la composante inflammatoire. En effet, il inhibe l'expression des intégrines par les kératinocytes et module la production de TNA- $\alpha$  et d'IL-6 (170).

Le traitement de l'acné par du Zinc est, selon certaines études, moins efficace ou, au mieux, autant efficace, que le traitement par cyclines (170).

Que ce soit avec RUBOZINC® ou EFFIZINC®, la posologie d'usage du Zinc est de 30 mg par jour, soit deux gélules de 15mg en une seule prise, pendant 3 mois, puis d'une gélule par jour en traitement d'entretien dont la durée sera déterminée par le médecin (171), (172).

#### IV.B.1. Administration :

La prise de Rubozinc se fait à distance des repas, car l'acide phytique, présent dans les céréales complètes comme l'avoine, le blé ou encore le seigle et dans les légumineuses comme les lentilles, le soja et les petits pois, peut former des complexes avec le zinc. Ces complexes insolubles diminuent l'absorption de zinc et son effet thérapeutique. Il en va de même pour les aliments riches en calcium et en fer (171), (172).

Il est nécessaire de prendre le zinc avec un grand verre d'eau afin d'éviter toute atteinte digestive haute. Une position verticale devra être maintenue dans les 30 minutes après la prise du traitement (171), (172).

Afin de s'assurer d'une efficacité maximale du traitement, le pharmacien veillera à avertir le patient qu'il faut maintenir une distance de deux heures entre la prise de zinc et de fer, calcium, ou encore d'autres médicaments comme les cyclines ou les fluoroquinolones. Tout comme avec l'alimentation, la prise concomitante de zinc et de ces médicaments et oligoéléments entraîne la formation de complexe insoluble ne permettant pas une absorption du zinc (171), (172).

#### IV.B.2. Effets indésirables :

Les effets indésirables du zinc sont plutôt rares, mais la consommation en grande quantité de zinc peut causer des nausées, vomissements et de la diarrhée (171), (172),(173).

La place du zinc dans le traitement de l'acné est à discuter la HAS considérant que le rapport entre l'efficacité et les effets indésirables du zinc est faible. Cependant, et comme nous le verrons dans la partie sur l'antibiorésistance, le zinc pourrait être une alternative intéressante face à la hausse de souches résistantes de *C.Acnes* aux antibiotiques.

#### IV.C. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne per os est indiquée dans les acnés de grade GEA5 dites très sévère d'emblée, ou bien en seconde intention après échecs des thérapies par antibiotiques oraux et traitements topiques. L'isotrétinoïne n'est pas une molécule anodine, et sa prescription initiale est réservée aux dermatologues, le renouvellement lui, est possible par un médecin généraliste (97), (174).

En France, l'isotrétinoïne par voie orale est commercialisée sous les noms suivants : CONTRACNE®, CURACNE®, PROCUTA®, ISOTRETINOINE®, ROACCUTANE® (175).

La structure chimique de l'isotrétinoïne a déjà été abordée dans la partie sur l'isotrétinoïne par application cutanée, ainsi, elle ne sera pas abordée ici.

##### IV.C.1. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne n'est pas encore bien élucidé. Nous savons cependant qu'à des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j, elle inhibe la sécrétion sébacée en diminuant la taille des glandes sébacées et la production de sébum. L'isotrétinoïne permet également d'intervenir au niveau de la kératinisation

##### IV.C.2. Administration :

La posologie, comme vu précédemment, est de 0,5 à 1mg/kg/j. En début de traitement, on commencera donc par 0,5 mg/kg/j voir par 0,25 mg/kg/j dans le cadre des acnés rétentionnelles, cela pour éviter une aggravation de l'acné en début de traitement, phénomène courant lors du traitement par isotrétinoïne. La dose cumulée à atteindre en fin de traitement est de 120 à 150 mg/kg (176).

La prise se fera au cours du repas, car l'isotrétinoïne est très lipophile, ainsi, pour maximiser l'absorption de celle-ci, on préconisera la prise au cours du repas, plutôt gras de préférence. Afin d'éviter tout risque d'irritation œsophagienne, il est conseillé de prendre la capsule avec un grand verre d'eau (176).

##### IV.C.3. Effets indésirables :

En plus de la tératogénicité, la prise d'isotrétinoïne peut, en début de traitement, aggraver l'acné. Il est nécessaire d'être vigilant lors de la prescription d'isotrétinoïne chez le patient sujet à dépression, la prise de cette molécule pouvant être liée à un des troubles de l'humeur, même si le lien entre ces troubles et la prise d'isotrétinoïne n'est pas bien établie (177).

De manière générale, les effets indésirables les plus communs sont la sécheresse des muqueuses et de la peau. Cette sécheresse se traduit bien souvent par des lèvres très sèches, de la chéilite angulaire (perlèche), un assèchement de la muqueuse nasale, des yeux... Il est donc important de bien hydrater la peau et les muqueuses. Il sera également recommandé d'éviter le port de lentilles, les yeux secs pouvant les rendre inconfortables. La prise d'isotrétinoïne peut également provoquer des démangeaisons, des douleurs musculaires ou encore articulaires (177).

La prise d'isotrétinoïne cause également une sensibilité accrue au soleil, le pharmacien conseillera donc au patient une protection solaire quotidienne et renforcée en cas d'exposition directe (177).

Afin de ne pas fragiliser la peau ni de l'agresser ou même de causer des cicatrices, il est conseillé d'éviter toutes procédures agressives au niveau cutané, c'est-à-dire des épilations à la cire, des traitements lasers... Et cela jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. (177).

Lors du traitement, il n'est pas rare de voir une augmentation des triglycérides, du cholestérol, ainsi que des transaminases. Il est donc nécessaire de faire des dosages avant et tout au long du traitement. En effet, on fera donc un dosage des lipides sériques et des transaminases avant le traitement, puis après un mois et enfin tous les trois mois, sauf si une surveillance plus étroite est nécessaire. Le traitement pourra être interrompu ou diminué si les valeurs ne sont pas satisfaisantes (177).

#### IV.C.4. Conditions de prescriptions et de délivrance :

Que ce soit chez l'homme ou la femme, la prescription initiale doit être effectuée par un dermatologue. Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste. Chez la femme, la prescription d'isotrétinoïne par voie orale est non renouvelable (178).

L'isotrétinoïne est tératogène, elle provoque des malformations chez l'enfant lorsqu'il a été exposé durant la grossesse. C'est pour cela qu'il est interdit de prescrire et délivrer de l'isotrétinoïne chez la femme enceinte et le traitement par isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer est strictement régulé (177), (178).

La patiente en âge de procréer doit ainsi signer un accord de soins et de contraception avant la première prescription. La contraception doit être efficace (contraception hormonale ou dispositif intra-utérin et idéalement, complétée par un deuxième moyen de contraception tel que le préservatif (masculin ou féminin). Un test de grossesse effectué en laboratoire doit être réalisé dans les trois jours précédant la prescription et 5 semaines avant la fin du traitement, celui-ci doit impérativement être négatif. Pour la

délivrance, la patiente a 7 jours à compter de la date de prescription pour se faire délivrer son traitement (178).

A la pharmacie, la patiente présente donc sa prescription datant de moins de 7 jours, son carnet-patient et son formulaire d'accord de soins et de contraception complétés et signés. Dans le carnet patiente, il sera indiqué la date et le résultat du test de grossesse qui doit être négatif. Le pharmacien complétera ainsi le carnet avec la date de délivrance et le nom et dosage de la spécialité délivrée. Le pharmacien devra également vérifier que la patiente n'est pas également sous cycline par voie orale, car l'association d'isotrétinoïne et de cycline est contre-indiquée du fait du risque d'hypertension intra-crânienne (178).

#### IV.C.4. Conseils :

Le pharmacien conseillera une bonne hydratation de la peau et des muqueuses en préconisant l'usage de crèmes visage adaptées aux patients sous traitements anti-acnéïque, de baumes à lèvres, de gouttes lubrifiantes pour les yeux... Il insistera également sur l'importance de ne pas prêter son traitement à autrui, surtout à une personne de sexe féminin, du fait des effets tératogènes de la molécule. Le pharmacien avertira le patient sur les risques de photosensibilité et préconisera, comme vu précédemment, l'usage de crème solaires adaptée. Il précisera également au patient qu'il n'est pas possible de donner son sang pendant toute la durée du traitement et pendant le mois qui suit la fin de celui-ci (177).

#### IV.D. Hormonothérapie

Pour traiter l'acné chez la femme acnéïque, il est possible d'associer un œstrogène avec un progestatif, mais le but premier de la prescription doit être une volonté de contraception et non un désir de traiter l'acné. En effet, il n'est pas recommandé d'utiliser des oestroprogestatif dans le simple but de traiter l'acné (97).

La contraception orale peut être une méthode pour traiter l'acné chez la femme, surtout chez la jeune adulte. La plupart des pilules contraceptives consistent en l'association d'œstrogène et d'un progestatif, cette association permet d'augmenter la production sanguine de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG ; *Sex Hormone Binding-proteine Globulin*). Cette globuline va se lier à la testostérone libre présente dans le sang et l'empêcher d'activer les récepteurs aux androgènes des follicules pilo-sébacés (179).

La seule association oestro-progestative ne possédant pas d'AMM dans le cadre de la contraception est l'association de cyprotérone et d'éthinylestradiol (DIANE 35®). Diane 35® contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 35 µg d'éthinylestradiol (97), (180).



#### IV.D.1. Ethinylestradiol :

L'éthinylestradiol (Figure 21) (181) est un œstrogène semi-synthétique qui se lie aux récepteurs aux œstrogènes et dans le noyau, activant la transcription de gènes impliqués dans la réponse cellulaire œstrogénique. L'éthinylestradiol permet également d'inhiber la 5- $\alpha$  réductase, diminuant les niveaux de testostérone, il peut ainsi être employé dans le cadre de traitement contre le cancer de la prostate (182).

La formule chimique de l'éthinylestradiol est  $C_{20}H_{24}O_2$  (182).

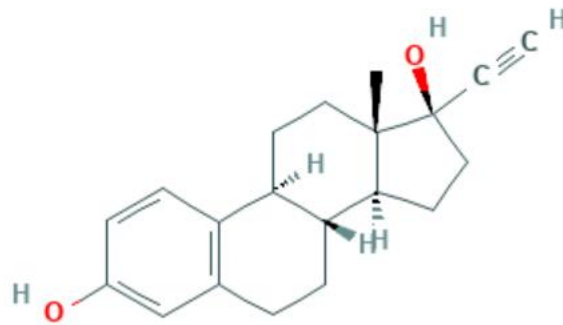


Figure 21: Molécule d'éthinylestradiol

#### IV.D.2. Acétate de cyprotérone :

L'acétate de cyprotérone (Figure 22) (183) est un anti-androgène, il se lie aux récepteurs aux androgènes et empêche l'activation de ces récepteurs. L'acétate de cyprotérone a également des propriétés au niveau de l'hypophyse ; elle réduit la présence de l'hormone lutéinisante (LH), ce qui réduit la sécrétion d'androgènes au niveau des testicules et la concentration de testostérone sérique (184).

La formule chimique de l'acétate de cyprotérone est  $C_{24}H_{29}ClO_4$  (184).

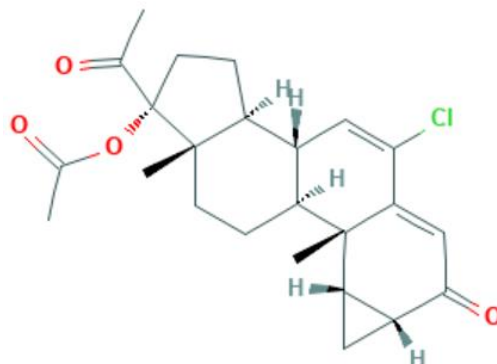


Figure 22: Molécule d'acétate de cyprotérone

DIANE35® a une AMM dans le traitement des acnés chez la femme. DIANE 35® ne peut pas être utilisé en tant que contraceptif oral, son efficacité n'ayant pas été démontrée par les études appropriées. DIANE 35® est un traitement de deuxième intention car son utilisation entraîne un risque accru d'accident thromboemboliques veineux et artériels (97),(180).

La prescription d'une telle thérapeutique doit se faire dans le cadre d'une hyperandrogénie lorsque le traitement antibiotique n'a pas été suffisant pour traiter l'acné ou que le traitement par voie cutanée s'est révélé être un échec. Il est également logique qu'un tel traitement ne peut être prescrit en plus d'une contraception hormonale, cela majorant les risques d'accidents thromboemboliques (97),(180).

Depuis 2014, il existe une « carte patiente » pour alerter celles-ci sur le risque de thrombose lié au traitement. Il existe également un document d'aide à la prescription qui liste tous les facteurs de risques thromboemboliques, afin de mieux aiguiller le prescripteur quant à la décision de prescrire un tel traitement ou non (185).

Il est également à noter que l'acétate de cyprotérone, à des doses supérieures à 25 mg/j et lors d'un traitement sur plusieurs années (traitement de l'hirsutisme féminin, cancer de la prostate), est susceptible d'augmenter le risque de méningiome. Bien que le dosage d'acétate de cyprotérone dans DIANE 35® soit inférieur à 25 mg, des cas de méningiome ont été rapportés lors de son utilisation (186). L'utilisation d'une telle thérapeutique sera donc contre-indiquée lors d'antécédent de méningiome ou lorsqu'il existe déjà un méningiome.

Depuis 2018, il existe également OEDIEN®, qui est une association minidosée et monophasique d'éthinylestradiol dosé à 0,03 mg et de diénogest dosé à 2 mg. Cette association a, comme DIANE 35®, une indication dans le traitement de l'acné après échec d'une antibiothérapie orale ou de traitements topiques. A la différence de DIANE 35®, OEDIEN® possède également une AMM dans la contraception. Lors de la prescription de ce contraceptif, il faudra également être vigilant quant au risque thromboembolique (187).

OEDIEN® contient 21 comprimés actifs (blancs) et 7 placebos (roses), la posologie est d'un comprimé par jour à heure fixe. A la fin d'une plaquette, il convient d'en commencer une nouvelle le lendemain (187).

Dans le cadre du traitement de l'acné, le traitement dure au minimum 3 mois. L'amélioration clinique est généralement visible après ces trois mois. Si le traitement est poursuivi trois mois de plus, soit une durée totale de traitement de 6 mois, il est possible d'observer des améliorations cliniques supplémentaires. La poursuite du traitement sera évaluée après contrôle à 3 ou 6 mois (187).

## V. Antibiorésistance

Les antibiotiques sont une formidable thérapeutique pour traiter des maladies autrefois fatales. Il est cependant important d'utiliser ces thérapeutiques de façon mesurées et appropriées. Lorsque les antibiotiques sont utilisés sans que cela soit nécessaire ou justifié, l'apparition de résistances est possible. En effet, les bactéries finissent par s'adapter, et à échapper au traitement. L'apparition de souches résistantes peut être fatale pour les patients (188), (189).

Aujourd'hui, l'antibiorésistance concerne une grande partie des bactéries pathogènes. Elle constitue aujourd'hui une grande menace sanitaire. Les conséquences de l'antibiorésistance, c'est-à-dire l'échappement thérapeutique et les complications liées aux infections (prolongation d'hospitalisation, mortalité, augmentation des dépenses des systèmes de santé...) peuvent toucher toute personne, de tout âge, qu'elle vive dans un pays développé ou non (189).

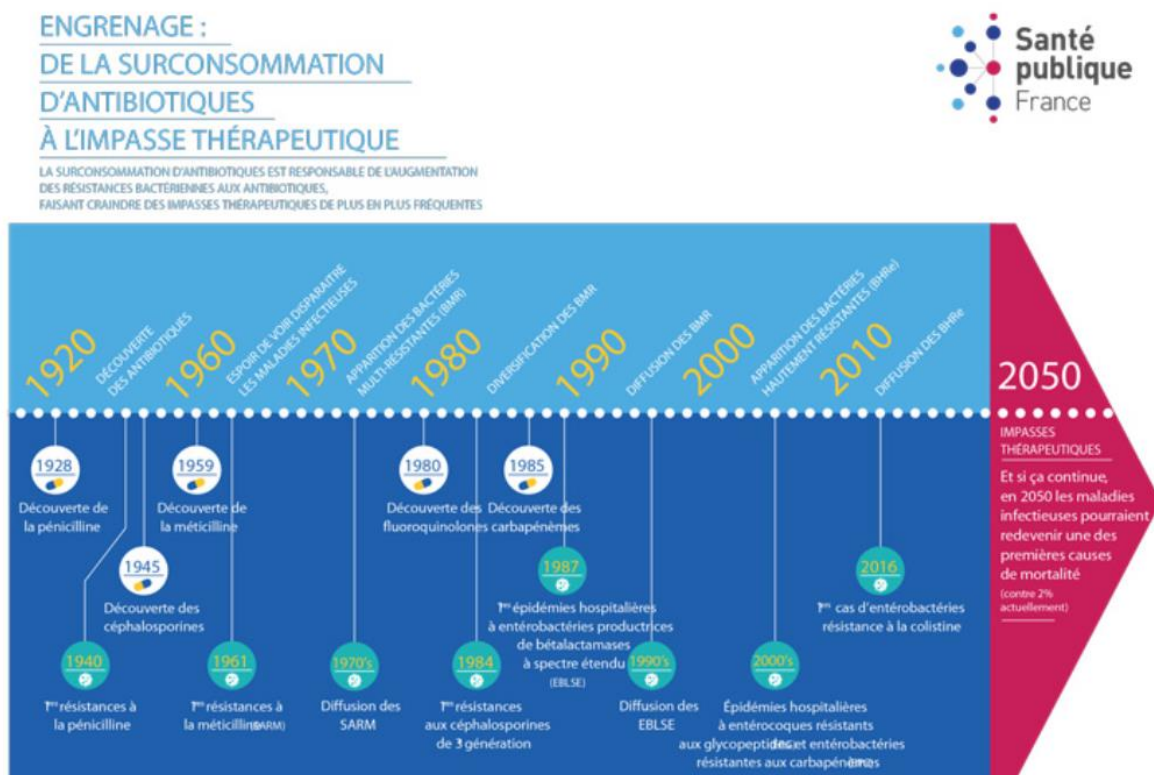


Figure 23: Frise chronologique des découvertes d'antibiotiques et du développement des résistances (Santé publique France)

Sur la figure 23 (190), on peut voir que d'ici 2050, des impasses thérapeutiques peuvent se faire de plus en plus fréquentes et mener à une augmentation de la mortalité pour des maladies infectieuses jusqu'ici facilement traitées.

En 2019, la France avait une consommation d'antibiotiques 30% supérieure à la moyenne Européenne (189).

La figure 24 (191) est une illustration de la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire en 2015. Parmi les pays d'Europe, la France fait partie de ceux consommant le plus d'antibiotiques, alors que d'autres pays, comme le Royaume-Uni ou encore l'Allemagne en consomme beaucoup moins. Les pays nordiques, comme la Suède consomme peu d'antibiotiques, l'idéal serait d'étudier leur politique de prescriptions d'antibiotiques afin de s'aligner sur celle-ci et de diminuer notre consommation (192).

La consommation moyenne des pays faisant partie de L'Union Européenne était de 21,9 DDJ/1000H/J en 2016. La France, comme on peut le voir sur la figure 24 est donc bien au-dessus, accompagnée notamment de la Grèce (193).

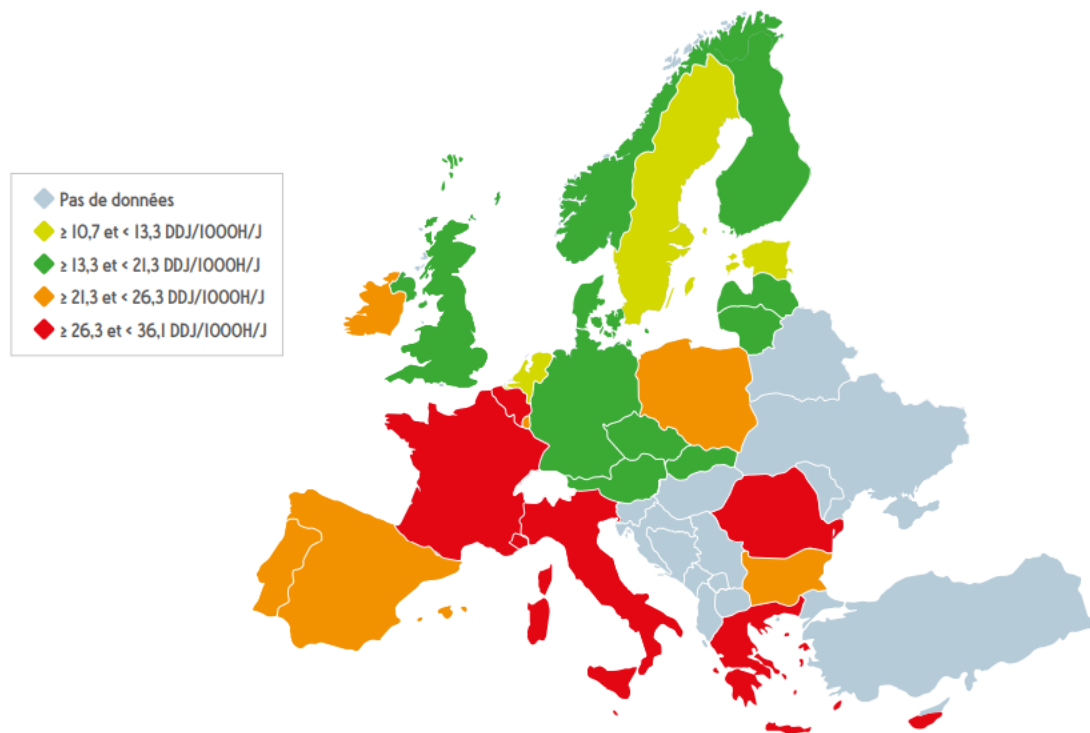


Figure 24: Consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire en 2015 selon la Dose Définie Journalière pour mille habitants par jour (DDJ/1000H/J)

L'antibiorésistance apparaît après avoir administré de façon répétée des antibiotiques, que ce soit aux hommes ou encore aux animaux d'élevages destinés à l'industrie alimentaire. En 2015, plus de 670 000 infections bactériennes étaient résistantes aux antibiotiques en Europe. En France, la même année, ont été recensées 125 000 infections à bactéries multirésistantes. Enfin, en 2015 et en France, plus de 5 500 décès étaient dus à des infections qui n'ont pu être traitées par antibiotiques faute de thérapeutique efficace (194), (195), (196).

L'usage d'antibiotique dans le traitement d'infection n'est efficace que sur les infections bactériennes. La prescription d'antibiotiques dans le cadre d'infection virale est inutile et

mène à l'apparition de résistance. Bien souvent, la prescription d'antibiotiques dans le cadre d'infection virale se fait lors d'infections virales respiratoires, soit parce que le diagnostic différentiel entre infection bactérienne et virale est trop compliqué, soit pour éviter une surinfection bactérienne. Or, les cas de surinfection bactérienne sont relativement rares et ne justifient pas la prescription d'antibiotiques (196),(197).

Les administrations répétées d'antibiotiques entraînent une « pression de sélection », cela signifie que sous l'influence de l'antibiotique, la bactérie va essayer de trouver des moyens de perdurer, en développant des souches résistantes. Une mauvaise utilisation des antibiotiques, à savoir une durée de traitement non adaptée (trop courte, trop longue) ou des posologies non adaptées, mènent à l'apparition de résistances (196).

Les bactéries peuvent développer des résistances via plusieurs mécanismes. Avant de voir ces mécanismes, nous allons d'abord voir ce que sont les résistances naturelles, acquises, croisées et associées.

Il est tout à fait possible qu'une bactérie soit naturellement résistante à certains traitements. On appelle cela la résistance « naturelle » ou encore la résistance « intrinsèque ». En effet, la bactérie peut survivre à un traitement antibiotique grâce à une résistance intrinsèque causée par sa structure ou sa composition. La résistance est donc provoquée par le fait que l'antibiotique ne peut pas atteindre sa cible. Par exemple, un antibiotique ciblant la membrane cellulaire d'une bactérie sera inefficace contre une bactérie ne possédant pas de membrane cellulaire (198),(199).

On appelle la résistance acquise lorsque la résistance apparaît chez une espèce auparavant sensible, cette résistance peut apparaître sur certaines souches et peut être causées par deux mécanismes (199) :

- Via du matériel génétique exogène, qui peut venir des plasmides, de transposons ou encore d'intégrons. Un plasmide peut être porteur de plusieurs gènes de résistances, de plus, une bactérie peut contenir plusieurs plasmides, ce qui entraîne des multirésistances (199)
- Via une mutation, affectant un gène de régulation ou de structure (199).

Souvent, les gènes de résistance sont des gènes qui codent pour des enzymes, comme, par exemple les bêta-lactamases, qui sont des enzymes inactivatrices (199).

La résistance croisée peut aussi bien toucher des antibiotiques de familles différentes que des antibiotiques appartenant à la même famille. Cette résistance résulte d'un mécanisme biochimique, qui peut modifier des structures et ainsi conférer une résistance. A

titre d'exemple, on pourra citer une méthylation de l'ARN 23S, entraînant une résistance aux macrolides, streptogramines et aux lincosamides (199).

En revanche la résistance associée ne concerne que des antibiotiques appartenant à des familles différentes. Cette résistance est causée par des gènes de résistances qui peuvent être portés sur un unique plasmide (199).

#### V.A. Mécanismes de résistance :

##### V.A.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

C'est l'un des mécanismes les plus répandus. L'origine de l'enzyme peut aussi bien être extrinsèque via des gènes transmis par transposons ou plasmides ou encore intrinsèque via un gène chromosomique. Lors d'inactivation enzymatique, la bactérie produit des enzymes qui vont modifier la structure de l'antibiotique (199), (figure 25) (200).

Par exemple, en ouvrant le cycle  $\beta$ -lactame, les  $\beta$ -lactamases causent l'hydrolyse des  $\beta$ -lactamines. Certaines enzymes peuvent limiter les interactions des aminosides avec les ribosomes en modifiant des fonctions hydroxyles ou amines (199).

##### V.A.2. Diminution de la perméabilité et efflux actif

Modification des porines : La modification des porines touche les antibiotiques à cible intracellulaire. Ces antibiotiques doivent traverser la membrane externe par le biais des porines, en diffusion passive. Ainsi, la modification des porines peut entraîner une diminution de la pénétration de ces antibiotiques et donc une résistance à ceux-ci. Toutefois, cette résistance entraîne également une diminution d'apport de nutriments à la bactérie, ce qui ne favorise donc pas sa pérennité (199) (figure 25) (200).

Efflux actif : Un système d'efflux plus actif augmente la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), ainsi, la même dose d'antibiotique chez une bactérie résistante sera moins efficace que chez une bactérie sensible. C'est le mécanisme de résistance présent chez les tétracyclines, via l'acquisition de systèmes extrinsèques Tet (199) (figure 25) (200).

##### V.A.3. Modification de la cible

Certaines bactéries produisent des enzymes qui leur permettent d'échapper aux antibiotiques en diminuant leur affinité avec ceux-ci (199) (figure 25) (200). Cela peut se faire, par exemple :

- Par modification du peptidoglycane (199)
- Par modification des ribosomes ; comme chez les macrolides, par l'acquisition de méthylases de l'ARN 23S (199).

#### V.A.4. Séquestration de l'antibiotique et protection de la cible :

Les bactéries peuvent, en dernier recours, neutraliser les effets de l'antibiotique en le séquestrant. Par exemple, en augmentant l'épaisseur de la paroi pour piéger les glycopeptides et les empêcher d'atteindre leur cible chez les souches de *S.aureus* résistantes. Les bactéries Gram + comme *C.Acnes* peuvent être résistantes aux tétracyclines via ce mécanisme de protection de la cible (199).

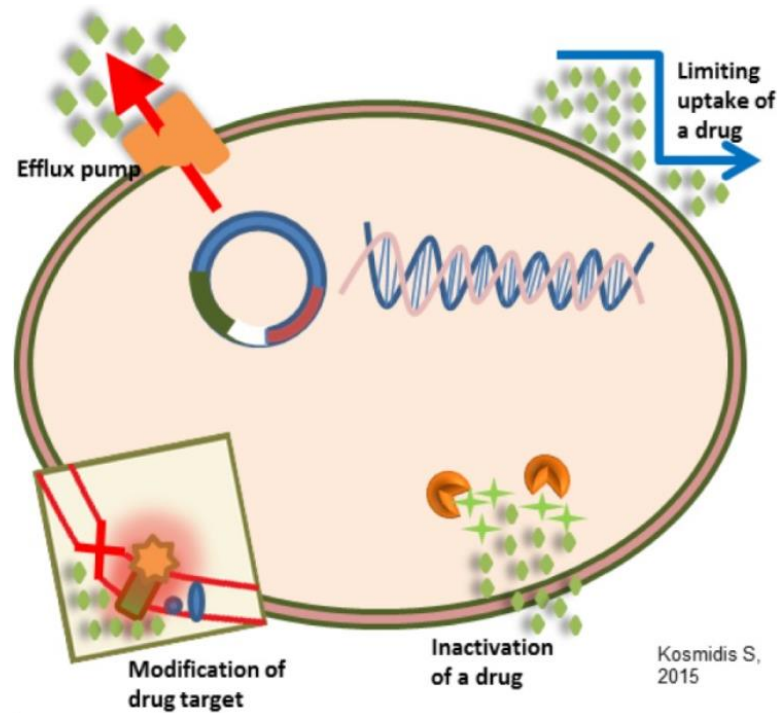


Figure 25: Les différents mécanismes de résistances

La figure 25 nous permet de visualiser ces différents mécanismes, qui n'agissent donc pas tous au même endroit.

#### V.B. Lutter contre l'antibiorésistance :

L'enjeu actuel est de diminuer la pression de sélection sur les bactéries, pour cela, il s'agit de diminuer l'usage d'antibiotiques quand celui-ci n'est pas indiqué (197).

Afin d'éviter de prescrire des antibiotiques lorsque ce n'est pas nécessaire, il est possible d'effectuer des test diagnostiques rapides, comme les TROD angine, pour écarter toute infection bactérienne et ainsi la prescription d'antibiotiques (197).

Lorsque la prescription est nécessaire, l'enjeu est de prescrire la bonne molécule pour le bon germe, avec une durée de traitement ni trop longue, ni trop courte, et un dosage adapté (189).

La prévention des infections aussi bien bactériennes que virales et de leur transmission est un élément majeur de la lutte contre le développement de l'antibiorésistance. Ainsi, le mieux

reste d'éduquer les populations aux mesures d'hygiène permettant de diminuer la propagation des infections ; on peut par exemple préconiser le port d'un masque lorsque l'on souffre d'une infection transmissible par voie aéroportée, mais on peut également sensibiliser la population à l'hygiène des mains. Enfin, la vaccination est également un élément clé de l'arsenal de prévention (189).

#### V.B.1. Au niveau mondial

A l'échelle mondiale, la FAO (*Food and Agriculture Organization*) - qui est l'organisation régulant l'agriculture et l'alimentation au sein de l'ONU- l'OMS et l'OIE (*Office international des épizooties*) maintenant appelé Organisation mondiale de la santé animale, ont mis en place en 2015 un « Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens ». On retrouve cinq grands points :

- Le renforcement de la recherche et de la surveillance
- L'optimisation de l'usage des antimicrobien, à la fois en santé animale et en santé humaine
- La sensibilisation du public et du personnel de santé
- Les investissement dans la recherche de nouveaux traitements, vaccins ou diagnostic (196).

#### V.B.2. Au niveau européen

Au niveau européen, deux plans d'actions ont été mis en place, en 2001 et en 2011, par l'Union européenne. Plus récemment, c'est en 2017 que l'Union européenne lance la *Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare – Associated Infections* dont l'INSERM est l'instance coordinatrice. Cette action allie 44 partenaires institutionnels, que ce soient des instituts de santé publique, de recherche ou encore les ministères de la Santé, dans une action à objectifs concrets et en se basant sur la notion de « *One health* », une santé (196).

#### V.B.3. Approche « One Health »

L'approche « *One health* » est une approche prenant en compte non seulement la santé humaine, mais également celle animale et de l'environnement, c'est une approche dite « globale ». Cette approche signifie qu'il ne faut pas réduire les actions à un seul champ, comme la santé humaine, mais qu'il faut au contraire tout prendre en compte (192).

Ainsi, il est nécessaire de préserver les écosystèmes afin de limiter la transmission de bactéries et de gènes de résistances via les animaux, qu'ils soient sauvages ou domestiques, et via les milieux naturels (192).



Au niveau de la santé animale, nous savons que les antibiotiques sont prescrits dans le cadre d'élevages, et cette utilisation, accompagnée de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine, a contribué à la présence de plus en plus forte des antibiotiques dans l'environnement, ce qui favorise la diffusion de souches résistantes. Cette utilisation massive d'antibiotiques, notamment dans l'élevage, contribue au fait que l'environnement, par les sols, sédiments, végétaux, milieux aquatiques, deviennent un réservoir à souches résistantes. Cette perturbation de l'écosystème favorise les risques de transmissions de pathogènes animaux à l'Homme et nous expose donc à de gros problèmes de santé publique (192).

#### V.C. Eléments de réponse à l'antibiorésistance :

Au niveau de la recherche de nouvelles thérapeutiques, il est plus que jamais nécessaire de trouver de nouveaux antibiotiques afin de pouvoir traiter les infections causées par des bactéries multi-résistantes.

##### V.C.1. Nouveaux antibiotiques

A l'heure actuelle, la piste la plus étudiée se porte sur l'inhibition des  $\beta$ -lactamases. Comme nous avons pu le voir, ces enzymes peuvent rendre les bactéries résistantes à l'utilisation des  $\beta$ -lactamines comme les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (196).

Parmi ces inhibiteurs de bêta-lactamases, on retrouve l'avibactam, qui permet donc de traiter des infections à bactéries résistantes, en association avec une C3G, la ceftazidime. Il est donc question de développer d'autres inhibiteurs de bêta-lactamases de la famille de l'avibactam afin de pouvoir les utiliser en association avec d'autres bêta-lactamines (196).

##### V.C.2. Phagothérapie

D'autres possibilités de traitements sont à l'étude, c'est notamment le cas de l'utilisation de la phagothérapie (196).

Les bactériophages – ou phages -, sont des virus composés d'ADN ou d'ARN contenu dans une capsid. Ce sont des parasites des bactéries et ils sont incapables de se reproduire par eux-mêmes, leur survie dépend de leur hôte, c'est-à-dire la bactérie. Ils sont présents de façon ubiquitaire dans l'environnement, on les retrouve dans des morphologies, taille et organisation génomique diverses (201), (202).

Les phages ont des affinités très spécifique envers leurs hôtes et n'infectent qu'une espèce de bactéries. Lorsqu'un phage se lie à son hôte, deux stratégies de répllication s'ouvrent à lui (201), (202).

- Une répllication lytique, où le phage s'attache à une bactérie hôte et introduit son génome dans le cytoplasme. Il utilisera les ribosomes de celle-ci afin de pouvoir y

produire ses propres protéines et ainsi se multiplier. Lorsque l'hôte meurt, la libération des nouveaux phages se fait par lyse active ou passive, et ils peuvent ainsi infecter de nouveaux hôtes (201)

- Une répllication lysogénique, où le phage s'attache à une bactérie hôte également et introduit son génome dans le cytoplasme, seulement, dans ce cas, le génome va s'intégrer aux chromosomes de la bactérie ou encore être maintenu en tant qu'élément épisomal. Dans les deux cas, le génome du phage est répliqué et transmis aux cellules filles sans provoquer leurs morts. Ces phages dont le génome est intégré sont appelés des prophages et les bactéries hôtes les lysogènes. Lors d'un changement de l'environnement, les prophages peuvent revenir à un cycle lytique et entraîner la mort de leur hôte (201)

L'utilisation de la phagothérapie permet aussi de cibler certaines bactéries en épargnant les autres, ce qui permet de préserver les bactéries non pathogènes, à l'inverse de l'utilisation des antibiotiques à spectres larges. Cette voie de traitement est donc à l'étude et permettrait ainsi d'apporter un arsenal thérapeutique plus diversifié (196).

En conclusion, l'antibiorésistance est une problématique sanitaire majeure et il est nécessaire de faire tout notre possible pour limiter celle-ci, à travers divers axes évoqués précédemment.

A l'échelle de l'acné, comme nous l'avons vu précédemment, les antibiotiques comme les cyclines (doxycyclines, lymécyclines) et les macrolides (erythromycines) sous formes topiques ou orales sont utilisés dans le traitement de l'acné. Dans un contexte d'antibiorésistance, l'utilisation de ces antibiotiques est-elle encore pertinente ? Ces traitements connaissent-ils, eux aussi, un échappement thérapeutique ? C'est ce que nous allons étudier dans la partie suivante.

#### V.D. Antibiorésistance dans l'acné

L'apparition de souches résistantes de *C.Acnes* entraîne une échappement thérapeutique dans le traitement de l'acné, avec des traitements moins efficaces. En effet, plus de 50% des souches de *C.acnes* sont résistantes à l'érythromycine en France, mais également en Espagne, Italie, Royaume-Uni ou encore en Egypte et en Grèce. Ce phénomène d'antibiorésistance chez *C.Acnes* est en émergence depuis une trentaine d'années. Effectivement, l'incidence de résistance chez *C.acnes* est passée de 20% en 1978 à 62% en 1996 (203).

Chez *C.acnes*, les résistances sont surtout acquises par le biais de mutations au niveau des chromosomes. Il est peu commun que la résistance soit acquise par le biais d'autres bactéries chez *C.Acnes* via le transfert de gènes de résistances (203).

La résistance implique la prolifération de ces souches moins sensibles aux antibiotiques. Les antibiotiques utilisés dans les thérapies contre l'acné, à savoir la clindamycine, l'érythromycine, et enfin les cyclines, sont des antibiotiques bactériostatiques, ils ne tuent pas la bactérie mais empêche son développement, ainsi la bactérie a plus de chance d'acquérir une résistance (203).

Que ce soit par l'utilisation d'antibiotiques par voie topique ou orale, la résistance aux antibiotiques a augmenté ces dernières années. Les taux de résistances pour la clindamycine allant de 36 à 90%, 21 à 98% pour l'érythromycine et 4 à 16% pour les tétracyclines (204).

Il semblerait que le degré d'antibiorésistance varie en fonction de la souche de *C.acnes*. En effet, le phylotype IA1 serait plus souvent résistant aux antibiotiques que les autres phylotypes. Le phylotypes IC quant à lui, serait résistant aux tétracyclines et à l'érythromycine (204).

#### V.D.1. Résistance aux traitements topiques :

Il a été constaté une émergence des résistances à la clindamycine ainsi qu'à l'érythromycine chez *C.Acnes*. Cette résistance a également pu être constatée chez une autre bactérie commensale cutanée ; *Staphylococcus epidermidis*. Selon une étude européenne effectuée entre 1996 et 2002, on pouvait retrouver 17% de souches de *C.acnes* résistantes à l'érythromycine et 15% à la clindamycine. Ces valeurs pouvaient même être beaucoup plus élevées selon les pays, avec, par exemple, en Espagne, la résistance combinée à ces deux antibiotiques s'élève jusqu'à 91%. Il semblerait que l'association de ces traitements à du peroxyde de benzoyle permette de diminuer l'apparition de résistances en permettant de tuer la bactérie (205).

#### *Résistance à l'érythromycine :*

La résistance à l'érythromycine, comme vu précédemment, apparaît à la suite d'une modification de l'ARN 23S de la sous-unité 50S des ribosomes par des méthylases. L'érythromycine ne peut plus se lier au ribosome, ainsi, la bactérie peut continuer à synthétiser des protéines (154), (206).

La résistance à la clindamycine connaît le même mécanisme. Il peut également y avoir une modification du site de fixation de l'antibiotique (206).

Ainsi, les macrolides utilisés topiquement sont de moins en moins efficaces dans le traitement de l'acné. Il apparaît en effet que l'efficacité de l'érythromycine dans le traitement des lésions non-inflammatoires aussi bien qu'inflammatoires diminue avec le temps, cela probablement à cause de l'apparition de résistance de *C.Acnes* (203).

Il est désormais recommandé de ne plus utiliser les antibiotiques topiques en monothérapie, mais plutôt en association avec du peroxyde de benzoyle, un rétinoïde topique ou encore l'association de ces deux derniers. Cette association permet de réduire l'apparition de résistance aux antibiotiques (207).

Idéalement, le peroxyde de benzoyle en association avec un rétinoïde topique serait la solution idéale afin de prévenir l'apparition de résistance aux antibiotiques, d'autant que, comme vu précédemment, l'efficacité des topiques antibiotiques diminue (203).

V.D.2. Résistance aux traitements oraux :

V.D.2.1. Cyclines :

Chez les tétracyclines, les gènes responsables de résistances, les gènes *tet*, sont encodés dans des plasmides, des intégrons ou encore des transposons.

Comme nous avons pu brièvement le voir dans la partie précédente, les mécanismes de résistance chez les cyclines sont des modifications de la pompe d'efflux ou encore une altération de la cible par modification au niveau des ribosomes. En modifiant les ribosomes, l'antibiotique a moins d'affinité avec sa cible et ainsi la bactérie peut continuer la synthèse de protéines, même si la concentration d'antibiotiques est théoriquement suffisante pour être efficace chez une souche sensible. La modification au niveau de la pompe d'efflux permet de faire sortir l'agent antibiotique en dehors de la cellule (208), (209).

L'utilisation de cyclines dans le traitement de l'acné favorise l'apparition de staphylocoques résistants au niveau de la peau des sujets traités. Au-delà de la sphère cutanée, c'est également la sphère oro-pharyngée qui est concernée par l'apparition de résistances dues à l'utilisation de cyclines, en effet, les streptocoques présents à ce niveau présentent une résistance. Par exemple, *Streptococcus pyogenes* peut développer une résistance à la tétracycline à la suite d'un traitement antibiotique anti-acnéique. Il semble également que des résistances au niveau de la sphère digestive soient apparues, notamment des résistances de *E.Coli* (209).

#### V.D.2.2. *Macrolides* :

Les bactéries peuvent être résistantes aux macrolides de trois façons :

- Premièrement, par la modification du site cible de l'antibiotique, notamment par la mutation ou méthylation du site cible au niveau du ribosome, empêchant ainsi la liaison de l'antibiotique au ribosome (206), (210).
- Deuxièmement, par un phénomène d'efflux de l'antibiotique (206), (210)
- Troisièmement, par inactivation de l'antibiotique (206), (210).

La résistance des bactéries aux macrolides peut s'expliquer par un changement au niveau de l'ARN ribosomal 23S, appartenant à la sous-unité 50S du ribosome. Ce changement, est une méthylation au niveau de cet ARN 23S, ce qui perturbe l'interaction entre le ribosome et l'antibiotique, et empêche une bonne liaison de l'antibiotique à la bactérie (206).

Les antibiotiques oraux sont des thérapeutiques ayant un intérêt dans le traitement de l'acné modérée à sévère. Il sera cependant recommandé d'associer ces thérapeutiques avec l'usage de peroxyde de benzoyle, d'un rétinoïde par voie cutanée ou de l'association de ces deux derniers. En effet, lorsqu'une thérapeutique par antibiotique est envisagée sur le long terme, l'association avec le peroxyde de benzoyle permet de réduire la résistance aux antibiotiques, celui-ci étant bactéricide, il permet ainsi d'éliminer la bactérie et de diminuer le risque de résistance, ce que ne permettent pas les antibiotiques indiqués dans l'acné, ceux-ci étant bactériostatiques (209).

Afin de freiner ce phénomène de résistance, certaines mesures peuvent être prises. En France, par exemple, la prescription de minocycline est réservée au milieu hospitalier, et son utilisation dans le cadre de l'acné n'est plus d'actualité (211).

Ensuite, dans le traitement de l'acné, les doses quotidiennes de doxycycline et de lymécycline sont plafonnées respectivement à 100 mg et 300 mg. Il est également recommandé que la durée de traitement par antibiotiques oraux ne dépasse pas les 3 mois (203).

Malgré ces recommandations, il a été observé que le temps moyen d'un traitement par antibiotiques oraux était de 129 jours, avec des traitements pouvant être parfois étendus sur plus de 6 mois, voire 9 mois (203).

#### V.D.3. *Conséquences* :

Les conséquences d'une résistance aux traitements antibiotiques dans l'acné sont donc des échecs de traitements et le risque de résistances croisées.

Les échecs de traitements peuvent se traduire par une efficacité amoindrie, une absence d'amélioration de l'acné ou encore une amélioration puis une rechute. Il est important de souligner que l'acné est une maladie particulière qui n'est pas à 100% causée par une infection bactérienne, de ce fait, une résistance au traitement antibiotique peut se manifester de différentes manières en fonction du patient et de la façon dont son acné se manifeste (203).

Concernant les résistances croisées, et en particulier lorsque les antibiotiques sont utilisés par voie orale, l'impact sur les différentes flores commensales telles que la flore digestive, oro-pharyngées ou cutanée est réel. Comme vu précédemment, et notamment avec les cyclines, les mécanismes de résistances peuvent apparaître à cause d'éléments génétiques (transposons, plasmides, intégrons) qui, par leur mobilité, peuvent transférer de façon simultanée plusieurs gènes de résistances. Cela entraîne donc l'apparition de bactéries multi-résistantes, posant un problème de santé publique qui pousse à la prescription d'autres traitements afin d'éviter ces phénomènes (209).

#### V.D.4. Conduite à tenir :

Il s'agit de ne pas prendre l'antibiorésistance générée par les traitements contre l'acné à la légère. Idéalement et comme évoqué plus tôt, l'utilisation d'antibiotiques par voie topique est à éviter en monothérapie, on favorisera leur usage en association avec un rétinoïde topique, du peroxyde de benzoyle ou l'association des deux (209).

Le recours à des antibiotiques oraux n'est pas à totalement remettre en question, mais il convient de suivre les recommandations (traitement de 3 mois). Bien que des résistances aient été identifiées, la physiopathologie de l'acné étant complexe, il n'est pas facile d'imputer un échec de traitement à la résistance de *C.acnes* au traitement (203).

Cela dit, des traitements alternatifs aux antibiotiques sont les bienvenus, une réduction de l'usage des antibiotiques pouvant être bénéfique étant donné le contexte sanitaire actuel qui montre une augmentation générale de l'antibiorésistance.

Ainsi, les recommandations actuelles sur l'usage des antibiotiques visent à limiter les risques d'émergence de résistance de *C.acnes*.

A l'issue de ces nouvelles recommandations et du contexte sanitaire actuel qui démontre une hausse générale de l'antibiorésistance ainsi qu'une consommation accrue en antibiotiques, notamment en France, l'usage de traitements alternatifs aux antibiotiques est en étude. Par exemple, l'usage de thérapie par la lumière, que nous allons voir dans la partie suivante.

## VI. Nouvelles thérapies

Dans un contexte de souches résistantes aux traitements et dans un souci de santé publique, de nouveaux traitements sont à l'étude. Quels sont ces traitements ? Dans cette partie nous nous focaliserons sur l'usage de la thérapie lumineuse, des probiotiques, et même sur le développement d'un vaccin.

### VI.A. Traitement par la lumière :

Il a été observé que les patients exposés à la lumière naturelle du soleil observaient une amélioration de leur acné. L'hypothèse est que la lumière diminuerait la présence de *C.Acnes* et la taille du follicule pilo-sébacé (212).

La lumière est absorbée par les porphyrines (porphyrines III et IX) produites dans le follicule pilo-sébacé. Les porphyrines sont des molécules impliquées dans le transport du dioxygène, elles composent notamment les globules rouges (213).

Ces porphyrines absorbent des lumières dont la longueur d'onde est comprise en 400 et 700 nm. La longueur d'onde de 415 nm est celle qui est la mieux absorbée, c'est aussi une longueur d'onde qui correspond à ce que l'on appelle la « lumière bleue » (voir figure 26) (214). L'absorption de lumière entraîne une photo-excitation des porphyrines et la libération de radicaux libres d'oxygène, aux propriétés antibactériennes sur *C.Acnes* (215).

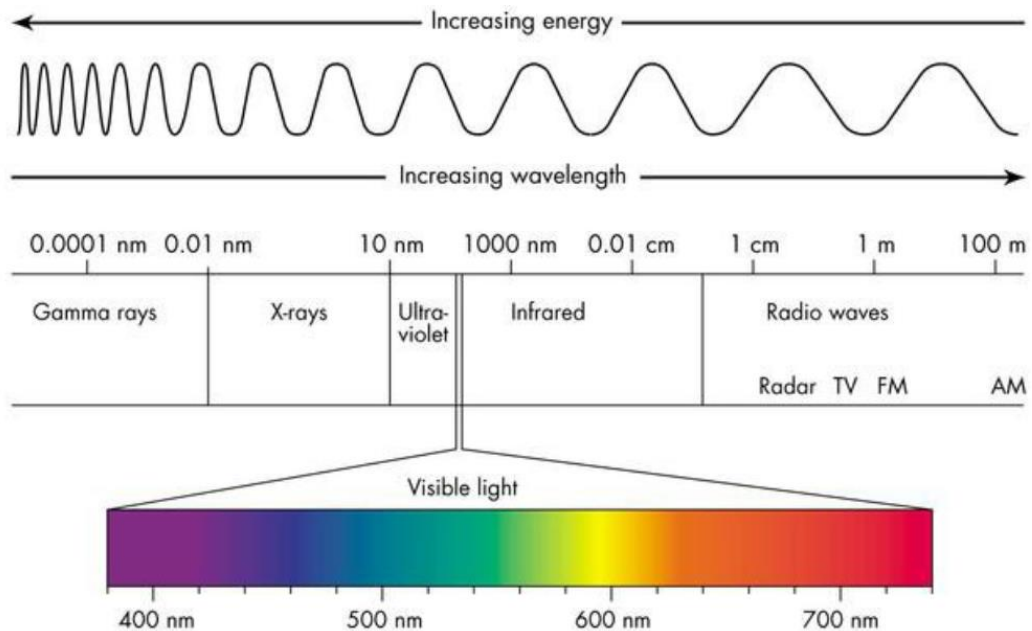


Figure 26: Spectre de la lumière visible et longueurs d'ondes

Les lumières rouges, aux plus grandes longueurs d'ondes n'activent pas aussi bien les porphyrines, cependant, elles pénètrent plus profondément dans la peau et permettent de



cibler directement les glandes sébacées et ainsi d'exercer un effet anti-inflammatoire en agissant sur les macrophages et la libération de cytokines par ceux-ci (215).

La thérapie par infrarouges, elle, à des longueurs d'ondes de 1320, 1450 et 1540 nm cause un effet photo-toxique qui entraîne la diminution de la taille de la glande sébacée et la diminution de la production de sébum (215).

En étudiant le tableau 7 (215), on peut voir qu'il est également possible d'interférer sur la fonction de la glande sébacée en causant des dégâts à la fois thermiques et phototoxiques, cela peut être réalisé avec l'intense Pulse Light (IPL) qui concerne les longueurs d'ondes 400 à 1200nm, la PDL (Pulsed Dye Laser) qui correspond à des longueurs d'ondes de 585-595 nm et le KTP (Potassium (K) Titanyl Phosphate) correspond à une longueur d'onde de 532nm. Ces thérapies pourraient également générer la création de radicaux libres aux effets bactéricides (215).

Nous pouvons ainsi constater que les effets thérapeutiques sont plus ou moins différents selon la technique utilisée ;

- Une longueur d'onde correspondant à une lumière bleue (415nm) n'a que des effets bactéricides sur *C.acnes* (215)
- Une longueur à 660 nm pour la lumière rouge possède à la fois des effets bactéricides sur *C.acnes*, auxquels nous pouvons additionner un effet anti-inflammatoire ainsi qu'une altération de la fonction de la glande sébacée. Ces trois mêmes effets sont également observés avec les thérapies IPL (intensified pulsed light), PDL (pulsed light laser) ainsi que KTP (Potassium titanyl phosphate laser) (215)
- Les infra-lasers ainsi que la thérapie photodynamique ne permettent qu'une altération de la fonction de la glande sébacée (215).

Tableau 7: Différents mécanismes d'action des thérapies à base de lumière

Mechanism of action of light-based therapies		
Therapy	Wavelength (nm)	Mechanism of action
Narrowband blue light	415	Bactericidal effects on <i>Propionibacterium acnes</i>
Narrowband red light	660	Bactericidal effects on <i>P. acnes</i> ; disrupt sebaceous gland function; exert anti-inflammatory effects
Intense pulsed light	400-1200	Bactericidal effects on <i>P. acnes</i> ; disrupt sebaceous gland function; exert anti-inflammatory effects
Pulsed dye laser	585	Bactericidal effects on <i>P. acnes</i> ; disrupt sebaceous gland function; exert anti-inflammatory effects
Potassium titanyl phosphate laser	532	Bactericidal effects on <i>P. acnes</i> ; disrupt sebaceous gland function
Infrared lasers	1320, 1450, 1540	Disrupt sebaceous gland function
Photodynamic therapy	630, 500-700 (variable depending on light source-lasers, light-emitting diodes, fluorescent lamps, filtered incandescent or arc lamps)	Disrupt sebaceous gland function
Photopneumatic technology	400-1200	Negative pressure opens sebaceous gland allowing for more effective evacuation of sebum, bacteria, and dead skin cells; increases efficiency of energy transmission from light source



#### VI.A.1. Thérapie par lumière bleue et lumière rouge :

L'exposition de forte intensité à des longueurs d'ondes comprises entre 405 et 420 nm pendant 8 à 20 min, à une fréquence de deux fois par semaine et pendant 4 semaines a permis de réduire les lésions inflammatoires de 60 à 70%. Cependant, les lésions non inflammatoires ont été moins affectées par le traitement (215).

La combinaison de lumière bleue et rouge permettrait de réduire les lésions inflammatoires jusqu'à 77%. Toutefois, ces résultats ne sont pas toujours reproductibles, comme cela peut être observé dans une étude de Sadick *et al.*, où l'usage combiné de lumière bleue et de lumière rouge n'a pas permis d'obtenir des résultats aussi probants. Dans cette étude, il était question d'attester de l'efficacité de l'usage de lumières de longueurs d'onde de 415 nm et d'infrarouges par le biais de lumières LED. L'efficacité était testée sur des acnés modérées. Cette étude regroupait 17 sujets dont 4 hommes et 13 femmes. Les sessions de thérapies se déroulaient deux fois par semaine à raison de 20 minutes par session, en alternant entre des longueurs d'ondes de 415 nm à 830 nm. Aucun autre traitement concomitant n'était administré lors de l'étude. Lors de cette étude, 6 sujets ont été perdus de vue et donc n'ont pas permis de fournir des résultats exploitables. Sur les 11 sujets restants les résultats étaient les suivants : 4 des patients ont vu leurs lésions non-inflammatoires s'aggraver alors que les 7 autres ont constaté une amélioration. Cette étude a donc eu des résultats moins probants que d'autres études similaires, cependant il faut garder en tête le faible nombre de participants et l'absence de groupe contrôle (215),(216).

##### VI.A.1.1. Efficacité de la combinaison lumière bleue et rouge en comparaison avec les thérapeutiques conventionnelles dans le traitement de l'acné :

Une étude par Papageorgiou *et al.* Visant à comparer l'efficacité de la thérapie lumières bleue-rouge contre l'efficacité du traitement par peroxyde de benzoyle a révélé une amélioration de 76% au niveau des lésions inflammatoires pour le groupe bénéficiant de la thérapie à base de lumière bleue-rouge comparé au groupe sous peroxyde de benzoyle. Dans cette étude, la combinaison des lumières bleues et rouges est également plus efficace que l'utilisation de lumière bleue seule (215), (217).

Une autre étude menée par Gold *et al.* mettant en comparaison l'utilisation de lumière bleue contre l'application d'un traitement topique à base de 1% de clindamycine a démontré une diminution des lésions inflammatoires plus importante dans le groupe recevant la lumière bleue (34%) que dans le groupe recevant la clindamycine. Ces résultats sont encourageants mais il est nécessaire de faire plus d'études afin de comparer l'efficacité des thérapies par lumière bleue-rouge face à celles des thérapeutiques plus conventionnelles. Si ces thérapies font leurs preuves, cela pourrait grandement améliorer la prise en charge de l'acné, en

évitant des risques d'apparition de souches résistantes et en permettant de prendre en charge les rechutes après traitement (215), (218).

#### VI.A.2. Effets secondaires :

Les traitements par lumières bleue, rouge, combinaison rouge-bleue, IPL, KTP et PDL ne sont pas sans effets secondaires. Ils peuvent causer des érythèmes spontanément résolutifs ainsi qu'une sécheresse cutanée (215).

#### VI.A.3. Utilisation de la photothérapie :

A la lecture de la figure 32, nous avons pu voir que différents types de lumières permettait de traiter différents types d'acnés. Ainsi, il n'y aura pas une thérapeutique unique pour chacun mais bien plusieurs thérapeutiques à adapter selon le type de lésions à traiter (219) ;

- Les dispositifs utilisant la lumière rouge, bleue, ou la combinaison des deux, traitent les boutons mais pas les comédons ouverts, fermés, les kystes ou les nodules (219)
- Les dispositifs pouvant être utilisé chez soi utilisent des LED émettant de la lumières rouge, bleue ou une combinaison des deux. Ils sont moins puissants que ceux utilisés par les dermatologues et traitent les mêmes lésions que les dispositifs vus précédemment. La plupart du temps, ces dispositifs doivent être utilisés deux fois par jour pendant 4 à 5 semaines (219)
- L'utilisation de lumière infrarouge permet, elle de traiter les comédons ouverts, fermés, les kystes ainsi que les nodules (219)
- La thérapie photopneumatique consiste à combiner l'utilisation d'IPL (*Intense pulsed light*) avec l'utilisation d'une aspiration douce, cela permet d'éliminer les excès de sébums et de peaux mortes au niveau des pores obstrués. On se sert de cette méthode pour les patients souffrant de comédons fermés, comédons ouverts, et de quelques boutons. Cette méthode ne permet pas de traiter les kystes ou nodules (219)
- La PDT (*Photodynamic therapy*) est utilisée chez les dermatologues, elle permet de traiter des acnés plus sévères (219).

La PDT (*Photodynamic therapy*) peut être utilisée dans le cadre d'un protocole appelé ALAFAST. Ce protocole s'adresse aux patients souffrant d'acné de type inflammatoires avec des lésions modérées à sévères (220).

Il repose sur l'utilisation d'un gel à base d'Acide Amino Levulinique (ALA) dosé à 5%. C'est un gel photosensibilisant qui va agir au niveau des glandes sébacées en pénétrant à l'intérieur de celles-ci (220).

L'application du gel se fait le jour de la séance à l'aide de gants, sur un visage au préalable nettoyé, en massage pour que le produit puisse pénétrer au niveau des conduits pilo-sébacés. Le temps de pose de ce gel est d'une heure et demie, il est nécessaire que le temps de pose se déroule dans une pièce sombre car le gel se transforme en porphyrine IX pendant la pose et devient photosensibilisant (220).

Une fois le temps de pose respecté, on expose le visage du patient à une lampe LED de longueur d'onde 630 nm. Le temps d'illumination dure 15 min et la lampe se place à une douzaine de centimètre du visage. En absorbant la lumière, la porphyrine IX va permettre de détruire les cellules inflammatoires présentes dans la glande sébacée (220).

Une fois la séance finie, il est nécessaire d'éviter toute exposition au soleil pendant au moins deux jours afin de ne pas activer le restant de porphyrines et ainsi provoquer des rougeurs additionnelles. Une sensation de chaleur peu subsister pendant quelques jours à la suite du traitement, ainsi qu'une rougeur de la peau (220).

Dans le cadre du protocole ALAFAST, il est recommandé de faire 3 séances avec une distance de deux semaines entre les deux premières séances, plus de trois à quatre semaines entre les deuxièmes et troisièmes séances. L'effet thérapeutique peut s'observer dès la première séance et durer plusieurs mois. Lorsque l'acné est persistante, il est conseillé de réaliser des séances d'entretiens une fois par an (220).

Le prix de ce traitement est en moyenne de 250€ la séance (220).

#### *VI.A.3.1. Exemple d'appareil utilisable chez soi :*

Le premier appareil utilisant des LED émettant dans le spectre de lumière rouge, bleue ou une combinaison des deux a été approuvé par la FDA en 2009, depuis, il en existe près de 35 sur le marché. Le prix de cette technologie est désormais en baisse, rendant l'intérêt de cette thérapeutique de plus en plus important chez les patients (221).

Il existe donc plusieurs références d'appareils utilisant des LED pour pratiquer de la photothérapie soi-même. Je ne ferai pas une liste de ces appareils dont la forme (masque, ou baguette/stylo) et le prix varient (on trouve des appareils à partir d'une trentaine d'euros et jusqu'à plus d'une centaine).

Cependant, il serait intéressant d'aborder le cas de l'appareil commercialisé par Neutrogena en 2016, le « *Light therapy acne mask and activator* ». En effet, celui-ci, utilisant des LED émettant une combinaison de lumière bleue et rouge, a été retiré du marché en 2019 (222).

En effet, il semblerait que chez certains sujet, l'utilisation de ce masque ait entraîné des problèmes au niveaux des yeux, surtout au niveau rétinien. Les effets indésirables allaient de l'irritation oculaire, jusqu'à la diminution de la vision périphérique (222).

Ainsi, ce retrait de marché nous démontre qu'il reste nécessaire de ne pas utiliser ces thérapeutiques sans conseils d'un professionnel de santé et que l'usage individuel de ce type de produit peut potentiellement être dangereux chez un public non informé et averti des risques (222).

#### VI.A.4. Conclusion sur la photothérapie :

Les effets secondaires de ces thérapies sont comparables à ceux que l'on retrouve lors de l'application de rétinoïdes topiques ou d'antibiotique par voie cutanée. Ainsi, si d'autres études comparant l'efficacité des traitements à base de lumière à des traitements plus classiques comme l'usage d'antibiotiques ou de rétinoïdes topiques permettent de conclure à un effet thérapeutique égal voir supérieur des thérapies à base de lumière, l'absence d'effets indésirables majeurs permettrait d'ouvrir la porte à l'application de ces thérapies au grand public et de diversifier l'arsenal thérapeutique contre l'acné. Il est en revanche important de souligner que nous n'avons pas encore connaissance d'éventuels effets secondaires sur le long terme, comme un éventuel vieillissement cutané prématuré, un risque plus accru de cancer de la peau... Enfin, afin de conclure à un réel effet thérapeutique, il faudrait conduire des études avec un plus grand nombre de patients, sur une plus longue durée et en présence d'un groupe contrôle. Il est aussi important de pouvoir dégager un protocole d'administration précis, avec un dosage et une durée de traitement précise (215).

#### VI.B. Probiotiques

Chez l'humain, la peau est le plus grand organe. Chez un adulte, elle représente deux mètres carré de surface. Elle représente la première ligne de défense du corps contre les pathogènes extérieurs. Le microbiote cutané a une importance majeure dans la santé, car le microbiote cutané permet de créer une barrière aux pathogènes (223).

#### *Gut-brain-skin-axis :*

La notion d'axe entre intestin, cerveau et peau (*gut brain skin axis*) est une notion évoquant un lien entre la santé gastrointestinale et la santé de la peau. Pour ce qui est du cerveau et des intestins, ce sont tous deux des organes richement innervés et vascularisés. De plus en plus d'études évoquent un axe qui serait bidirectionnel entre ces deux organes, et encore d'autres études, comme celles de Mak *et al.* et Levkovich *et al.* (215),(224),(225).

### **Définition de probiotiques :**

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui ont pour but d'avoir des effets bénéfiques sur la santé lorsqu'ils sont consommés ou appliqués localement. On les retrouve dans les produits fermentés, les yaourts, ou encore dans certains compléments alimentaires et produits de beauté (226).

Les probiotiques peuvent être composés d'un ensemble varié de microorganismes. On retrouve la plupart du temps des bactéries appartenant au groupe des *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium* (226).

Il ne faut pas confondre les probiotiques avec les prébiotiques. Ces derniers sont des fibres alimentaires non digestibles qui permettent la croissance et l'activité des probiotiques. Les prébiotiques peuvent ainsi être utilisés pour avoir un effet optimal des probiotiques (227).

#### VI.B.1. Mécanisme d'action :

Leur mécanisme d'action est encore assez flou mais il a été prouvé que l'usage de probiotiques permettait d'améliorer le système immunitaire, ce qui joue un rôle important à la fois dans l'immunité innée, mais également dans l'immunité adaptative. De plus, ils auraient des propriétés anti-inflammatoires, propriétés intéressantes dans le cadre du traitement de l'acné. De surcroît, les probiotiques agiraient comme des substances régulatrices au niveau du système immunitaire en maintenant un équilibre entre les réponses inflammatoires et anti-inflammatoires. Enfin, les probiotiques sont également impliqués dans le système nerveux central et entérique, notamment par leur action de diminution des sensations de douleurs par le biais de l'activation de récepteurs endocannabinoïdes et opioïdes (228).

Sous forme orale et sur le modèle animal, les probiotiques permettent d'améliorer la sensibilité à l'insuline, de même, ils permettent également de réguler la libération de cytokines inflammatoires dans la peau, grâce à leur interaction avec le tissu lymphoïde intestinal (229).

Plusieurs souches de *Lactobacillus* ont démontré avec un effet anti-inflammatoire systémique, par exemple, *Lactobacillus reuteri* induit la production d'interleukin 10 (IL-10). Or, l'IL-10 fait partie des cytokines anti-inflammatoires, car les facteurs solubles libérés par celle-ci permettent d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires. De plus, lors de la culture de *L.reuteri* 6798 sur le modèle murin, il a été observé une action inhibitrice sur TNF (*Tumor Necrosis Factor*) et sur la production de macrophages activés (229).

D'autres souches de *Lactobacillus* montrent des propriétés anti-inflammatoires. C'est par exemple le cas de *Lactobacillus paracasei* NCC2461 qui permet d'inhiber l'inflammation, son addition dans des cultures de lymphocytes a montré qu'elle permettait d'inhiber l'activité

prolifératrice des lymphocytes T CD4+, et ce de façon dose dépendante. Similairement à *L.reuteri*, *L.Paracasei* permet également la libération d'IL-10, mais aussi de TGF- $\beta$  qui est également une cytokine anti-inflammatoire. On peut ainsi voir qu'il existe donc des souches de probiotiques qui permettent de moduler la réponse immunitaire, par exemple en favorisant une réponse immunitaire inflammatoire à l'encontre des agents pathogènes, tout en atténuant les réactions superflues dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques (229).

#### VI.B.2. Les probiotiques en thérapeutique contre l'acné :

Comme nous l'avons vu, la pathogénèse de l'acné est multifactorielle ; elle est due à une prolifération de *C.acnes*, une hyperkératinisation, une inflammation et une hyperséborrhée. Il est possible que les probiotiques puissent jouer sur certains de ces facteurs.

En effet, des probiotiques, comme *Streptococcus salivarius*, présents de façon préminente dans l'oropharynx, produisent des substances qui permettent d'inhiber *C.acnes*, ce sont les *BLIS-like substance (bacteriocin-like inhibitory substance)* (230). De même, d'autres probiotiques montrent une activité inhibitrice et antibiologique sur *C.acnes*, notamment les souches de *Lactococcus sp.* HY 449 (231).

L'application topique de probiotiques permet d'augmenter les propriétés antimicrobiennes de la peau et de modifier la barrière cutanée. C'est le cas de l'application de crème à base de *Streptococcus thermophiles* qui permet d'augmenter la production de céramides. Or, les céramides permettent non seulement de garder l'hydratation cutanée, mais certains, tels que les phytosphingosine possèdent des propriétés antimicrobiennes contre *C.acnes* (229).

L'application de crème à base de *Streptococcus thermophiles* a été étudiée par Di marzio *et al* en 1999 et par Pavicic *et al.* en 2007 (232), (233). Ce dernier a étudié l'application de cette crème (dosée à 0,2%) pendant 2 mois et a pu observer une réduction de 89% des papules et pustules. Ainsi, les probiotiques peuvent non seulement avoir une action antimicrobienne et jouer sur la prolifération de *C.acnes*, mais ils peuvent également restaurer la barrière cutanée (229).

L'usage de probiotiques a également des effets sur les kératinocytes et les cellules épithéliales. Par exemple, la souche K12 de *S.Salivarius* permet d'y inhiber la production IL-8 qui est une cytokine pro-inflammatoire. *S.Salivarius*, lorsqu'appliqué directement au niveau de l'épithélium, aurait des effets immuno-modulateurs et permettrait ainsi l'inhibition de mécanismes inflammatoires impliqués dans l'acné (229), (234).

A ce jour, deux essais sur l'usage des probiotiques en termes de thérapeutique contre l'acné ont démontré une efficacité.

Le premier, réalisé par Kang *et al* en 2009, consistait en l'application d'une lotion à base d'*Enterococcus faecalis* SL-5 durant 8 semaines. *Enterococcus faecalis* SL-5 est une souche de bactérie lactique isolée à partir d'échantillon de selles humaines, c'est une souche qui a démontré des propriétés antimicrobienne contre les bactéries Gram +, dont fait partie *C.Acnes*. L'application de la lotion à base de cette souche durant 8 semaine a permis d'observer une réduction de 50% des lésions inflammatoires comparé aux patients ayant reçu un placebo (229), (235).

Le deuxième essai est celui mené par Muizzuddin *et al.* en 2012. Cet essai se concentrait sur l'utilisation de *Lactobacillus plantarum*. Les résultats ont pu mettre en évidence une réduction des lésions acnéiques lors de l'utilisation d'une préparation à base de 5% de *Lactobacillus plantarum*. Cependant, l'utilisation de la préparation à 1% n'a pas permis d'observer de résultats, ce qui peut laisser à penser que l'efficacité de cette préparation à base de *Lactobacillus plantarum* est dose-dépendante (229), (236).

#### VI.B.3. La place des probiotiques dans les thérapeutiques actuels :

Actuellement, les rétinoïdes topiques ainsi que le peroxyde de benzoyle sont largement utilisés en traitement local de l'acné. Or, les effets indésirables de ces thérapeutiques sont bien connus ; rougeur, irritation de la peau, sécheresse... Ils altèrent la barrière cutanée, et ces effets peuvent rendre l'adhésion au traitement plus difficile. Et si les probiotiques pouvaient atténuer ces effets secondaires ?

En 2014, Geuniche *et al.* ont pu montrer que la prise par voie orale de certaines souches de probiotiques comme *L.paracasei* NCC2461 renforçait la barrière cutanée et diminuait la sensibilité de la peau (237).

Concernant les traitements par antibiotiques par voie orale, la question de l'usage des probiotique s'est également posée. Pourraient t-ils en améliorer la tolérance, et pourraient t-ils avoir des effets bénéfiques additionnels ?

En 1987, dans une étude par Marchetti *et al.* composée de 40 patients sous antibiotiques oraux, le groupe bénéficiant de la thérapeutique adjuvante de probiotique, composée de 250mg de *L.acidophilus* et de *Bifidobacterium bifidum* préalablement lyophilisés, avait de meilleurs résultats que le groupe ne bénéficiant que de la thérapeutique par antibiotiques oraux. Le groupe prenant des probiotiques voyait une amélioration des lésions, ainsi qu'une meilleure tolérance aux antibiotiques (229),(238).

Plus récemment, en 2001, une étude russe menée par Volkova *et al.* a montré une amélioration clinique plus rapide chez les patients recevant des probiotiques par voie orale que chez les patients sans (229), (239).



Ces constats peuvent amener à penser qu'en plus d'améliorer la tolérance aux thérapeutiques antibiotiques, les probiotiques pourraient avoir un effet synergique avec ceux-ci en améliorant la réponse au traitement. C'est sous cette hypothèse que nous allons évoquer l'étude de Jung *et al.* datant de 2013. Lors de cette étude, il était question de comparer trois groupes ; l'un recevant uniquement un traitement par minocycline, un deuxième ayant un traitement par probiotiques et le troisième recevant un traitement alliant la prise de minocycline avec des probiotiques. Alors que tous les patients, de tous les groupes confondus, ont montré une amélioration de leurs lésions au bout de 4 semaines, le groupe bénéficiant d'une thérapeutique par minocycline alliée aux probiotiques a montré une diminution plus drastique des lésions acnéiques en comparaison aux deux autres groupes (229), (240).

#### VI.B.4. Conclusion :

L'usage des probiotiques dans le traitement de l'acné promet d'être une perspective plus qu'intéressante dans le futur. Dans l'usage de thérapeutiques actuelles, ils permettraient d'améliorer l'observance et de diminuer les effets secondaires des traitements. En tant que thérapeutique à part entière, leur usage est prometteur et permettrait de limiter la prescription d'antibiotiques.

#### VI.C. Vaccin

Dans la partie portant sur la physiopathologie de l'acné, nous avons pu voir que *C.Acnes*, par le biais des facteurs CAMPs, entraînait une réponse inflammatoire. Ils sont en effet des facteurs de virulence. C'est à partir de ces propriétés inflammatoires que l'idée d'un vaccin pourrait être intéressante ; le développement d'anticorps dirigés contre ces facteurs CAMPs permettrait ainsi de limiter les lésions inflammatoires. Dans cette partie, nous allons voir l'avancement des travaux de recherches sur un tel vaccin.

Dans un article intitulé « *The anti-inflammatory activities of Propionibacterium Acnes CAMP Factor targeted acne vaccine* » par Wang *et al.* des souris ont été vaccinées par injection sous-cutanée avec un facteur CAMP 2 recombinant pour celles bénéficiant du vaccin et avec une protéine fluorescente de couleur verte pour le groupe témoin. Aucune de ces injections ne contenait d'adjuvants. Après deux semaines, une dose de rappel était injectée. Le taux d'anticorps dirigés contre le facteur CAMP était détecté par méthode ELISA, cinq semaines après la première injection (241).

Lors de cette titration d'anticorps, il a pu être observé la production d'anticorps dirigé contre le facteur CAMP chez les souris ayant bénéficié de l'injection de facteur recombinant CAMP, cela démontre ainsi qu'une réponse immunitaire a pu être engendrée par l'injection.



Dans l'hypothèse où un vaccin destiné aux humains pourrait être développé, il a finalement été ajouté un adjuvant, l'aluminium, que l'on utilise de façon répandue dans les vaccins à destination d'humains. Ainsi, il a été injecté aux souris un vaccin contenant 2% d'aluminium et 50 µg de facteur CAMP recombinant. Après cette modification, il a pu être observé la production de quatre fois plus d'anticorps. Cela est probablement dû aux propriétés potentialisées par l'aluminium sur les voies Th1 et Th2 (241), (242).

Ainsi, nous avons pu observer qu'une production d'anticorps a été engendrée après injection de facteur CAMP recombinant. La suite logique investiguée par Wang *et al.* a donc été de déterminer si cette vaccination permettait de réduire l'inflammation causée par *C.acnes*.

Dans cette optique, chez les souris vaccinées, il a été injecté au niveau intradermique de leurs oreilles droites 20 µL de *C.Acnes* soit  $10^7$  CFU (*colony forming units*) tandis que leurs oreilles gauches ont été injectées avec 20 µL de solution saline tampon en guise de témoin. Ces injections ont eu lieu 5 semaines après la vaccination. Les résultats suivants ont pu être observés (241) :

- Chez les souris vaccinées sans adjuvant d'aluminium, l'épaisseur de l'oreille et la réaction érythémateuse était plus faible que chez les souris injectées avec la protéine fluorescente. De plus, la production de cytokine pro-inflammatoire MIP-2 a également été diminuée comparée au groupe contrôle. La colonisation de la peau par *C.Acnes* se trouvait également diminuée (241)
- Chez les souris vaccinées avec l'adjuvant d'aluminium, la diminution de l'épaisseur de l'oreille et la production de MIP-2 ont pu être observées de manière encore plus forte qu'avec le vaccin sans adjuvant. De plus, la colonisation de la peau par *C.Acnes* a également été réduite de façon encore plus frappante (une réduction de deux  $\log_{10}$  a été observée alors que pour le vaccin sans adjuvant, une réduction de un  $\log_{10}$  avait été observée) (241)
- La titration des anticorps chez les souris vaccinées avec 10 et 20 µg de facteur recombinant et un adjuvant d'aluminium a montré le développement d'une protection efficace contre la colonisation de la peau par *C.acnes* comparé aux souris témoins. La production de cytokine MIP-2 s'est également vue diminuée (241).

Ces résultats nous permettent ainsi de montrer qu'une vaccination à base de facteur CAMP permettait de générer une immunité contre *C.acnes*.

Le développement d'un vaccin, permettrait de diminuer l'utilisation d'antibiotiques, et ainsi faire baisser le risque d'apparition de résistances antibiotiques. Comme nous avons pu le voir dans la partie physiopathologie, il reste encore à prouver de manière claire et précise le

rôle et le degré de pathogénicité des facteurs CAMPs dans l'apparition de l'acné, même si nous avons pu déjà observer que le facteur CAMP 1 par exemple, était plus exprimé par le phylotype II de *C.acnes* que par le phylotype IA, alors que le facteur CAMP 2 était lui plus exprimés dans le phylotype IA, qui pourrait être associé à une acné plus sévère (241).

Dans un article intitulé « *Vaccinating against acne ; Benefits and potentials pitfalls* » Contassot *et al.* nous met en garde contre les possibles pièges pouvant se tenir devant nous lors du développement d'un vaccin contre l'acné de manière générale (243).

Concernant l'expérience de Wang *et al.* le choix du facteur CAMP 2 peut s'expliquer par le fait que ce facteur CAMP est exprimé par toutes les souches de *C.acnes*, cela permettrait donc d'avoir un plus grand spectre d'action. Cela signifie également, qu'il faudra être vigilant, si le choix d'utiliser le facteur CAMP 2 persiste, aux potentiels effets secondaires. En effet, si le vaccin venait à perturber le fonctionnement de souches de *C.acnes* commensales, cela pourrait déséquilibrer l'homéostasie cutanée (241), (243).

De manière plus générale, Contassot *et al.* nous avertit que la cible vaccinale devrait être choisie de manière bien spécifique afin de préserver au maximum l'équilibre de la flore cutanée et éviter de potentiels effets indésirables. Contassot *et al.* met également en exergue le fait que *C.acnes* possède différents phylotypes qui expriment des phénotypes différents et des profils pathogéniques variés. A ce jour, et comme nous avons pu le voir dans notre partie sur *C.acnes*, certains phylotypes semblent être plus pathogènes que d'autres, comme le phylotype IA, à l'inverse du phylotype II qui lui est plutôt associé à une peau saine. Cependant, il n'est pas encore possible de catégoriser de façon ferme ces phylotypes, les données pouvant parfois être contradictoires (243).

En partant de ce principe, le fait de cibler certains facteurs de virulences précis, permettraient de limiter l'impact sur des bactéries non pathogènes et de conserver une diversité de la flore cutanée. Dans cette optique, l'approche de Wang *et al.* semble bien s'y prêter et serait plus sûre qu'une approche ciblant *C.acnes* directement (243).

#### VI.C.1. Conclusion sur le vaccin

La promesse d'un vaccin contre l'acné n'est peut-être pas dans un horizon très proche, mais les approches se multiplient. Le ciblage d'un facteur de virulence comme CAMP 2 pourrait être intéressante dans le futur, à condition que cette approche épargne la flore commensale cutanée.

Un vaccin contre l'acné pourrait éviter l'usage répété de thérapeutiques antibiotiques, et également limiter les effets indésirables des traitements anti-acnéiques actuels (sécheresse

cutanée, photosensibilité, érythèmes...). Sans compter l'impact que cela pourrait avoir sur l'antibiorésistance et ainsi sur la santé publique.

#### VI.D. Spironolactone

La spironolactone (Figure 28) (244) est un antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau des récepteurs des hormones minéralocorticoïdes. C'est un diurétique épargneur de potassium, généralement indiqué dans le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire, l'insuffisance cardiaque congestive, les syndromes néphrotiques, la cirrhose, l'hypertension ou encore l'hypokaliémie (245), (246).

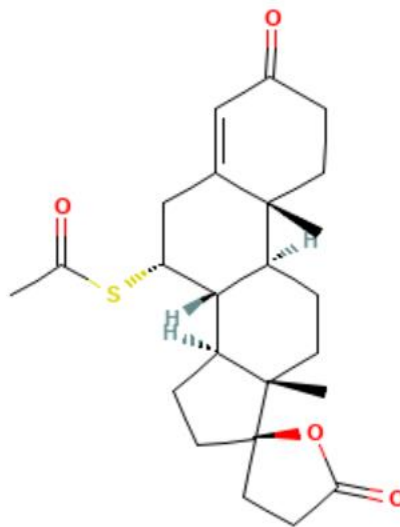


Figure 27: Molécule de spironolactone

La spironolactone est une molécule commercialisée depuis les années 1960, bénéficiant donc d'un recul conséquent sur son utilisation. Sa formule chimique est  $C_{24}H_{32}O_4S$  (247).

##### VI.D.1. Mécanisme d'action :

Cette molécule possède également des effets anti-androgéniques, qui ont une action sur la production de sébum et ainsi un intérêt dans le traitement de l'acné. En effet, elle bloque les récepteurs de la 5- $\alpha$  réductase au niveau des glandes sébacées. Ainsi, elle empêche la liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs androgènes situés dans les sébocytes, de ce fait, la prolifération des sébocytes induites par les androgènes se trouve inhibée (248). La spironolactone inhibe également la production de LH au niveau hypophysaire (249).

##### VI.D.2. La spironolactone dans l'acné :

L'usage de la spironolactone dans le cadre d'un traitement contre l'acné est généralement réservé aux femmes. En effet, la prise de spironolactone peut engendrer des gynécomasties, une perte de libido et une féminisation chez les sujets de sexe masculin. Chez les femmes, des effets secondaires comme des maux de têtes, nausées, douleurs au niveau de la

poitrine et augmentation du volume de celle-ci, ainsi que des menstruations irrégulières ont pu être observés, cependant, ces effets secondaires semblent être bien supportés (245).

La spironolactone étant un diurétique épargneur de potassium, la question d'une hyperkaliémie iatrogène peut être soulevée.

Une étude par Plovanich *et al.* a permis de tirer des conclusions sur ce potentiel effet indésirable.

L'étude portait sur un échantillon de jeunes femmes souffrant d'acné -cette démographie est la cible de l'usage de la spironolactone hors AMM- en excluant les sujets ayant des problèmes cardiaques et rénaux. La conclusion de cette étude a été que les taux sériques de potassium n'étaient pas plus élevés chez les patientes traitées par spironolactone que chez les patientes du groupe contrôle, et qu'ainsi une surveillance des taux de potassium n'était pas forcément indiquée chez des patientes jeunes et en bonne santé (250).

Les effets diurétiques de cette molécule peuvent également être intéressants chez les femmes acnéiques souffrant de rétention hydrique lors de la période prémenstruelle (251).

De même, les propriétés anti-androgéniques de cette molécule peuvent éveiller des soupçons quant à une possible augmentation des risques de cancer liés aux œstrogènes, cependant à ce jour, aucune preuve ne permet d'étayer cette hypothèse (252), (253).

La spironolactone est une piste très intéressante dans le traitement de l'acné chez les femmes adultes. Effectivement, cette molécule ne présente pas d'effets tératogènes, à la différence de l'isotrétinoïne et permettrait d'éviter la prescription parfois abusive d'antibiotiques.

Le traitement de l'acné par la spironolactone a été étudié via deux modes d'administrations ; par voie locale via un gel et par voie systémique via comprimés.

#### *VI.D.2.1. Spironolactone par voie locale :*

Le traitement par gel de spironolactone avait pour but de limiter les effets indésirables cités précédemment lorsque le traitement est pris par voie orale. Plusieurs études se sont penchées sur ce mode d'administration, mais les résultats ont été peu concluants.

Deux études randomisées avec groupe contrôle n'ont permis d'avoir que des résultats mitigés ; une première étude en 2012 par Alfazi *et al.* comparant un gel de spironolactone dosé à 5% à un placebo n'a pas permis d'observer d'amélioration nette de l'acné, bien que le nombre total de lésion baissait significativement dans le groupe bénéficiant de spironolactone, l'index de sévérité de l'acné lui, restait inchangé (254).

Une autre étude plus récente, datant de 2016, par Kelidari *et al.* comparait l'efficacité d'un gel de spironolactone utilisant comme médium des nano-lipides (SP-NLC) contre un gel de spironolactone à base d'alcool (SP-ALC) chez des patients atteints d'acné modérée. Les deux types de gels ont montré une amélioration des lésions non-inflammatoires (255). Cependant l'absence d'un groupe contrôle ne permet pas d'attester de la supériorité de ce traitement par rapport à un autre ou à un placebo.

D'autres études sont donc nécessaires afin d'attester de l'efficacité d'un tel traitement. De plus, il serait intéressant de comparer les effets thérapeutiques de la spironolactone appliquée par voie locale versus l'usage de spironolactone par voie orale, tout en comparant l'impact des effets secondaires sur l'adhésion au traitement.

#### *VI.D.2.2. Spironolactone par voie orale :*

A ce jour, le traitement par spironolactone par voie orale est une alternative plutôt qu'une recommandation. En effet, il existe encore trop peu d'études pour attester de son efficacité dans le traitement de l'acné pour pouvoir demander une AMM ou une approbation par la FDA dans cette indication. L'efficacité de ce traitement se constate lors de l'usage hors AMM de cette molécule (245).

Une large étude prospective a été mise en place par Charny *et al.* en 2017. Cette étude menée sur 110 patientes a mis en évidence une amélioration de 73,1%, 75,9% et 77,6% des lésions d'acné respectivement au niveau du visage, du torse et du dos. On constate donc une amélioration significative des lésions et ce, sur l'ensemble du corps. Lors de cette étude, 55% des patientes ont vu une disparition complète de leur acné, tandis que 85% constataient au moins une amélioration et 26% des patientes observaient une disparition quasi complète de leur acné (245).

La majorité des patientes (92%) ont commencé le traitement avec une dose quotidienne de 100 mg de spironolactone. Pour 40 d'entre elles, cette dose a été suffisante pour complètement guérir leur acné, tandis que pour 85 autres patientes, cette dose n'a permis qu'une amélioration des lésions. Sur ces 85 patientes, un test d'une dose supérieure, 150 mg par jour, a permis à 20 d'entre elle une nouvelle amélioration de leur lésion et à 12 d'entre-elle de guérir complètement. Enfin, une dose de 200 mg par jour a donc été testée sur les patientes n'ayant pas encore guéri sous 100 et 150 mg, ce qui a permis à 3 patientes de guérir et à 10 autres d'observer une amélioration des lésions (245).

Sur la totalité des participantes, 16 patientes n'ont pas observé d'amélioration, dont 4 d'entre elles ont abandonné le traitement pour cette raison. En totalité, 12,7% des participantes n'ont pas suivi le traitement à terme. Pour une majorité de ces patientes (42%), cela était dû aux effets secondaires tels qu'une somnolence accrue, des saignements

vaginaux, un dérèglement de leur cycle menstruel, une pollakiurie, ou encore une tachycardie. Ces patientes ayant abandonné le traitement à cause des effets secondaires représentaient 6 des 51 femmes ayant rencontré des effets secondaires du au traitement. Cela permet donc de penser que les effets secondaires sont considérés comme relativement minimes par les patientes choisissant de continuer leur traitement, ou bien que les effets thérapeutiques de la molécule contrebalancent grandement ces effets (245).

Cette étude cherchait également à observer l'efficacité de la spironolactone sur le long terme. Il n'a pas été observé de rechute chez les patientes, hormis chez 5 d'entre elles qui ont continué le traitement à une dose inférieure à la dose administrée lors de l'étude. Une autre patiente a connu une rechute après avoir reçu un traitement à base de médroxyprogestérone (245).

Ainsi, à la lumière de ces observations, le maintien d'une dose thérapeutique semble donc nécessaire pendant au moins deux mois. Ensuite, ce délai passé sans observation de nouvelles lésions, l'arrêt du traitement ou le sevrage à un dosage plus faible doit faire l'objet d'une discussion afin de prévenir la patiente sur d'éventuels risques de rechute (245).

#### VI.D.3. Conclusion sur la spironolactone

La spironolactone, molécule dont l'usage est connu depuis des décennies, est une alternative thérapeutique plus qu'intéressante dans le traitement de l'acné chez les femmes adultes. Elle ne présente pas de risques tératogènes et son suivi est bien moins contraignant que la prise d'isotrétinoïne (245).

Les effets secondaires de l'utilisation de cette molécule semblent, à la lumière des études récentes, être assez minimes pour conduire le traitement à terme chez la grande majorité des patientes. Ces effets indésirables sont moindres que ceux engendrés par la prise d'isotrétinoïne, qui, rappelons-le, peut induire des douleurs articulaires, une sécheresse accrue de la peau, ainsi qu'une élévation des transaminases (245).

La spironolactone est également une alternative intéressante à l'utilisation des antibiotiques puisqu'elle joue surtout au niveau de la production de sébum, ce que les antibiotiques ne ciblent pas. Cela permettrait également d'éviter des prescriptions d'antibiotiques dépassant plus de 3 mois, et ainsi minimiser le risque de survenue d'antibiorésistance (245).

Au vu des résultats des études sus-cités, l'efficacité de la spironolactone semble être avérée sur le long terme avec peu de risques de rechute. Il est cependant important de conduire des études complémentaires afin d'évaluer la durée de traitement et le dosage optimal, afin de pouvoir proposer une ligne de conduite claire pour la prescription de la spironolactone.

## VII. Approches alternatives

Dans cette partie, nous allons évoquer les approches alternatives aux traitements de l'acné, telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ainsi que l'homéopathie. Souvent vues par le grand public comme étant plus naturelles, moins dangereuses, ces alternatives apportent-elles des résultats concrets ? Est-il intéressant, en tant que pharmacien, de les conseiller au patient ?

### VII.A. Homéopathie :

Deux ans après le déremboursement de l'homéopathie, il existe encore des débats sur l'efficacité de celle-ci. Existe-t-il des souches indiquées dans le traitement de l'acné ? Si oui, lesquelles ? (256)

#### VII.A.1. Principe de l'homéopathie :

Trois principes fondamentaux sont les piliers de l'homéopathie :

- Le principe de similitude, qui a été décrit par le Hahnemann, le fondateur de l'homéopathie, il se définit comme tel « toute substance capable d'induire à des doses pondérales chez le sujet sain des symptômes semblables chez le malade qui les présente » (257).
- Le principe d'individualisation, qui revient au fait que l'homéopathie prend en compte non seulement les symptômes liés à la maladie, mais également le patient dans son ensemble, c'est-à-dire autant au niveau psychique que physique (257).
- Le principe d'infinitésimalité, en effet, les médicaments homéopathiques sont délivrés à des doses très faibles, ils sont dilués. Un médicament homéopathique est préparé à base d'une souche, qui peuvent provenir à la fois du règne minéral, végétal et animal. Les dilutions sont pour la grande majorité préparées selon la méthode de dilution hahnemanienne, lorsque les souches sont diluées au 10<sup>ème</sup> elles sont notées « DH » et lorsqu'elles le sont au 100<sup>ème</sup>, elles sont notées « CH » (257).

#### VII.A.2. Souches indiquées dans le traitement de l'acné :

Les plus communes sont les trois suivantes :

- Pulsatilla : Lorsque l'acné s'aggrave à la consommation d'aliments gras, mais également lorsqu'elle s'aggrave à la chaleur. On la conseille au moment de la puberté, notamment, pour les femmes, au moment des menstruations qui peuvent causer des poussées acnéiques (258)
- Silicea : Pour des lésions acnéiques situées en profondeur du derme. Cette souche est conseillée chez les personnes dont les boutons mettent du temps à sortir et à guérir, entraînant souvent des cicatrices (258)

- Sulfur iodatum, pour les lésions situées dans le dos et sur le front, qui s'aggravent à la chaleur (258).

On peut également utiliser les souches suivantes :

- Hepar sulfuris calcareum : Pour les lésions dont le pus a une odeur désagréable, et dont l'aspect des lésions est pustulaire. Cette acné est aggravée par le froid (258)
- Antimonium tartaricum : Pour les acnés avec des pustules de grande taille, sensibles au toucher, laissant des marques rouges après guérison (258)
- Calcarea sulfurica : Pour l'acné juvénile (258)
- Calcarea carbonica : Pour des patients frileux aux mains moites présentant des éruptions fréquentes. La typologie des patients nécessitant cette souche est souvent anxieuse et frileuse. (258).

#### VII.A.3. Limites de l'homéopathie :

En 2019, la HAS a émis une évaluation des médicaments homéopathiques entraînant un avis défavorable au maintien de leur remboursement. Cet avis a été porté à la lumière d'une étude de près de 1200 médicaments homéopathique, et se basant sur plus d'un millier de publication scientifique. La HAS a étudié le cas durant plus de 9 mois, son avis est donc un avis documenté, référencé, et réfléchi (259).

En globalité, la HAS estime que l'efficacité des médicaments homéopathique est insuffisamment démontrée pour pouvoir justifier d'un remboursement. L'avis s'est porté sur 24 affections, comme les verrues, les infections respiratoires chez l'enfant ou encore les soins de support en oncologie (259).

Les raisons évoquées par la HAS sont les suivantes :

- Pour les affections ne nécessitant pas le recours d'un médicament, comme les infections virales par exemple, qui peuvent être spontanément résolutive, l'usage d'un médicament de façon générale n'est pas nécessaire (259)
- Au niveau de la santé publique, il n'a pas été démontré que l'usage de médicaments homéopathique entraînait la diminution de la consommation d'autres médicaments, ou encore la diminution du nombre d'hospitalisation. La prise d'homéopathie ne permet pas non plus de diminuer le retard de prise en charge des patients, ni le mésusage de certains médicaments (259)



- La HAS n'a pas trouvé d'études permettant d'évaluer l'impact de la prise de médicaments homéopathique sur la qualité de vie des patients et de ce fait ne peut pas conclure à une amélioration de celle-ci (259)
- Enfin, il n'y a aucune preuve de l'efficacité clinique de la prise de médicaments homéopathique (259).

En conclusion, à l'heure de l'*evidence based medicine* le recours à l'homéopathie ne semble pas être l'approche la plus efficace. Concernant l'acné, il est difficile de juger d'une efficacité de la prise des souches citées précédemment, je n'ai en tous cas, pas trouvé d'études comparant la prise d'homéopathie versus placebos dans la littérature. Il conviendra d'orienter le patient vers d'autres alternatives, la prise en charge contre l'acné n'en manquant pas.

#### VII.B. Phytothérapie :

Les thérapeutiques à base de plante, qu'on assimile à l'herboristerie, semblent gagner de plus en plus en popularité de nos jours. On l'associe, dans l'imaginaire commun, à moins d'effets secondaires et à une meilleure tolérance (260).

Quelles sont les plantes indiquées dans le traitement de l'acné ou en complément d'une thérapeutique allopathique ? Dans cette sous-partie, nous allons tenter de répondre à ces questions.

##### VII.B.1. Principe de la phytothérapie :

En phytothérapie, on utilise la plante entière ou encore une partie seulement, fraîche ou séchée. Il existe plusieurs méthodes afin d'utiliser une plante en phytothérapie ; macération, décoction, ou encore infusion. Ces préparations peuvent ensuite être utilisées par voie cutanée, ou encore par voie orale ou inhalées. De nos jours et en pharmacie, on retrouve également beaucoup de préparations sous forme de gélules, qui contiennent des poudres de plantes sèches (260).

##### VII.B.2. Plantes utilisées dans le traitement de l'acné :

Dans le cadre de l'acné, ce sont les plantes aux propriétés anti-inflammatoires et antiseptiques qui nous intéresseront (261).

Les plantes les plus connues dans leur usage contre l'acné sont les suivantes :

- La bardane, dont les feuilles et les racines pourraient éviter des problèmes de peau grasse et *in fine* des problèmes d'acné (261)
- L'ortie dioïque - à ne pas utiliser chez les personnes cardiaques ou aux problèmes rénaux- grâce à ses racines et feuilles, pourrait faire baisser la production de sébum (261)

- Plus localement, l'usage de l'avoine en bain a été reconnu par la Commission Européenne comme traitement pour les affections cutanées dont la cause est une hyperséborrhée. C'est à partir de la tige et des feuilles séchées de l'avoine que l'on peut tirer les propriétés thérapeutiques de cette plante. Ces bains d'avoine peuvent ainsi être utilisés pour des acnés au niveau du corps, notamment le dos ou la poitrine (261)
- On peut également utiliser les propriétés anti-inflammatoires des feuilles d'aloès. Les propriétés anti-inflammatoires de cette plante viennent du blocage de la sécrétion d'histamine (261).

D'autres plantes sont également communément utilisées dans le cadre de l'acné et grâce à diverses propriétés (262).

Dans le cadre de l'acné causée par les menstruations, on peut retrouver le gattilier (aussi appelé « arbre au poivre » (*Vitex agnus-castus*). C'est à partir d'extrait de son fruit qu'on retrouve des propriétés agissant sur la stimulation des follicules ainsi que sur les niveaux hypophysaires de l'hormone lutéinisante. Son action à ce niveau permet une augmentation des niveaux de progestérone et une diminution de ceux d'œstrogène, cela entraînant une diminution de la prolactine prémenstruelle. L'usage de cette plante n'est pas recommandé chez les patientes pratiquant l'allaitement ainsi que chez les femmes enceintes. Selon la commission allemande, la dose recommandée de gattilier est de 40 mg par jour. Les effets indésirables rencontrés à la suite de l'usage de cette plante sont des douleurs gastriques ainsi que des rashs cutanés (262).

Les plantes ont donc diverses propriétés leur permettant d'agir sur l'acné. C'est cependant les plantes possédant des activités antibactériennes qui sont probablement les plus intéressantes compte tenu de la place importante de *C.acnes* dans la physiopathologie de l'acné (262).

C'est par exemple le cas du Basilic africain (*Ocimum gratissimum*). En effet, son activité antibactérienne a pu être observée lors d'un essai clinique où il était comparé à du peroxyde de benzoyle dosé à 10%. L'efficacité de l'essence de basilic africain a été testée à des concentrations allant de 0,5 à 5%. Il a été observé qu'à 2%, l'essence de basilic africain permettait de réduire les lésions cutanées plus rapidement que la thérapie à base de peroxyde de benzoyle et cela, sans effets secondaires. L'efficacité de cette essence est retrouvée à 5% de concentration mais celle-ci entraîne des effets indésirables de type irritations cutanées (262), (263).

Une autre étude menée par Orafidiya *et al.* comparait cette fois-ci le basilic africain à un gel de clindamycine à 1% ainsi qu'à un placebo. Cette étude a permis de mettre en évidence une efficacité supérieure du basilic africain comparé au placebo et au gel de clindamycine. La piste de l'utilisation de cette plante est donc prometteuse (262), (264).

L'efficacité du thé vert, testé pendant 6 semaines chez 20 patients souffrant d'acné légère à modérée a pu être observée. Lors de cette étude, menée par Blumenthal *et al.* L'utilisation d'une lotion de thé vert à 2% a montré des améliorations sur les lésions. Ce sont les tanins et flavonoïdes retrouvés dans le thé vert qui donnent les propriétés anti-acnéïques de cette plante. Les flavonoïdes ont un effet antiseptique tandis que les tanins apportent un effet anti-inflammatoire (262), (265).

Un lichen nommé l'usnée barbue (*usnea barbata*), qui ne s'inscrit pas totalement dans le règne végétal certes, produit une substance ayant des effets anti-bactériens ; l'acide usnique. Cette substance a des effets inhibiteurs sur la croissance de *C.acnes*, de plus, l'usnée barbue possède également des propriétés anti-oxydatives (262), (266).

La Mahonia faux houx (*Berberis aquifolium*) est une plante qui contient deux alcaloïdes ; la Jatrorrhizine et la Berberine. In vitro, ces alcaloïdes ont inhibé la croissance de *C.acnes*. La racine de cette plante est régulièrement utilisée en médecine occidentale dans le cadre de rash cutanés. La Berberine est une substance amère ayant des propriétés anti-inflammatoires, son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé à ce jour (262), (267).

Le chanvre cultivé (*Cannabis sativa*), plus particulièrement la poudre issue de ses feuilles est utilisée dans le traitement des blessures cutanées et des irritations, son utilisation serait donc plutôt en tant que thérapeutique complémentaire à un traitement plutôt qu'un traitement à proprement parlé. Il serait intéressant de l'utiliser afin de diminuer les effets indésirables des traitements topiques, comme l'irritation (262).

L'échinacée poupre (*Echinacea purpurea*) possède des propriétés anti-inflammatoires. En effet, lors de culture cellulaire, l'échinacée poupre avait des effets anti-inflammatoires qui permettaient d'annuler les effets inflammatoires induits par *C.acnes* et la production de cytokines comme IL-8 et IL-6 (262).

Différentes espèces d'eucalyptus ont démontré des activités antimicrobiennes. C'est notamment le cas d'*Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus viminalis* et *Eucalyptus maculata*. Effectivement, des extraits de leurs feuilles ont permis de d'inhiber la croissance de diverses bactéries Gram + et notamment de *C.acnes* (262).

Ainsi, il existe plusieurs plantes ayant des effets sur l'acné, grâce à des propriétés antibactériennes ou anti-inflammatoires. L'existence de ces plantes pourrait aider à diversifier l'arsenal thérapeutique contre l'acné et également permettre une meilleure compliance au traitement lorsque celles-ci sont utilisées en vue de diminuer les effets indésirables des thérapeutiques déjà existantes. Il existe cependant encore trop peu de preuves cliniques de leurs bienfaits sur l'acné, il est ainsi nécessaire d'investiguer plus profondément l'usage de ces plantes avant de les conseiller en thérapeutique de première ligne (262), (268).

### VII.C. Aromathérapie

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie, son utilisation repose sur les huiles essentielles ainsi que sur les essences aromatiques. En pharmacie officinale, il n'est pas rare de trouver un rayon dédié à cet art. Pour le grand public, l'aromathérapie s'utilise souvent en diffusion ou en application cutanée mais il est également possible de faire usage de l'aromathérapie par voie orale ou encore rectale (269).

#### VII.C.1. Principe de l'aromathérapie

Les huiles essentielles sont extraites de diverses parties de la plante ; les fleurs, les feuilles, ou encore la racine ou les tiges. Ce sont des composés liquides avec une odeur puissante (269).

De façon classique, l'extraction des huiles essentielles se fait par distillation à la vapeur d'eau, cependant il existe d'autres techniques, telles que l'enfleurage, la pression mécanique et enfin la macération (269).

#### V.2.C.2. Huiles essentielles utilisées dans l'acné

Il existe diverses huiles essentielles ayant des propriétés dans le cadre du traitement de l'acné. En voici une liste non exhaustive.

L'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis*) a démontré des propriétés antibactériennes sur *C.acnes*. En effet, in vitro, l'extrait éthanolique de romarin (ERE) permettrait la suppression de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-8, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ . De plus, certains composants de l'ERE, comme l'acide rosmarinique, l'acide carnosique et le carnosol ont montré, in vitro, des propriétés immunomodulatrices, pouvant ainsi avoir un effet sur l'inflammation dans l'acné. D'un côté, l'acide carnosique et le carnosol permettaient d'inhiber la production d'IL-1 $\beta$  tandis que l'acide rosmarinique, lui, supprimait la production d'IL-8 (262),(270).

L'arbre à thé, aussi appelé tea tree et de son nom latin *Melaleuca alternifolia* est connu pour des propriétés antibactériennes. L'huile essentielle d'arbre à thé possède un large spectre d'action contre les bactéries Gram – et Gram +. Cette activité est notamment due aux monoterpènes présents dans l'huile, qui attaquent la membrane plasmique de la

bactérie. En plus de cette activité antibactérienne, cette huile essentielle a des activités anti-inflammatoires en inhibant la délivrance d'histamine. L'huile essentielle d'arbre à thé est l'huile essentielle qui, à ce jour, a vu le plus d'essai clinique se porter sur elle. Basset *et al.* l'a étudiée dans le cadre d'un essai contrôlé sur 124 patients, lors de cet essai, il testait un gel à base de 5% d'arbre à thé contre une lotion dosée à 5% de peroxyde de benzoyle. A l'issue de cet essai, une efficacité a pu être démontrée chez les deux groupes, laissant penser à un effet thérapeutique au moins équivalent à ce lui du peroxyde de benzoyle (262),(271).

Une autre étude, celle-ci menée par Ensahaeh *et al.* comparait cette fois-ci un gel à 5% d'arbre à thé contre un placebo. Cette étude a permis de mettre en lumière une amélioration du nombre de papules à la fois dans les acnés inflammatoire et non-inflammatoires chez les patients bénéficiant du gel d'arbre à thé comparé au placebo (262), (272).

L'huile de chanvre (*Cannabis sativa*), issue de la graine, est utilisée dans plusieurs affections cutanée et notamment l'acné. Son huile essentielle renforce la barrière cutanée et la rend plus résistante aux infections, qu'elles soient fongiques, virales ou encore bactériennes (262).

En conclusion, plusieurs huiles essentielles pourraient s'inscrire dans le traitement de l'acné. Seulement, leur usage n'est bien souvent que trop peu répertorié dans la littérature, leurs effets étant souvent documentés dans des ouvrages traitant de l'aromathérapie. Ainsi, il serait intéressant de mener des essais cliniques plus poussés afin de renforcer les allégations existantes sur leurs effets et ainsi pouvoir recommander de façon complètement éclairée leur usage (273).

## VIII. Conclusion de la thèse

Au cours de cette thèse, nous avons ainsi revu les mécanismes physiopathologiques de la survenue de l'acné. C'est au cours de cette partie que nous avons pu mettre un accent sur l'impact des mécanismes inflammatoires dans l'acné, mais également sur la possible implication de certains phylotypes plus virulents que d'autres.

L'étude de l'épidémiologie de la maladie a permis de faire un point sur les fausses idées que l'on peut se faire sur l'acné (excès ou manque d'hygiène, génétique...) mais surtout sur l'impact de l'alimentation sur la maladie. En effet, les études sur les produits laitiers semblent démontrer un rôle pro-inflammatoire conséquent, de même pour les aliments à indice glycémique élevé.

Le rappel sur les thérapeutiques actuelles démontre qu'il existe déjà des thérapeutiques diverses et variées en fonction du degré de sévérité de l'acné ou de sa persistance aux traitements antérieurs. Cette partie nous a également permis de constater que les antibiotiques ont encore un rôle majeur dans le traitement de l'acné.

La partie sur l'antibiorésistance a pu mettre en lumière ce problème de santé publique déjà connu de tous professionnels de santé, et nous avons pu revoir les mécanismes d'apparition de résistances, les solutions proposées, mais surtout l'impact et le développement de cette antibiorésistance dans le cadre de traitement de l'acné.

Ainsi, nous avons pu nous plonger dans les nouvelles thérapies de l'acné, les plus étudiées actuellement étant la photothérapie (que ce soit avec un dermatologue ou chez soi) et l'usage de la spironolactone hors AMM. Ces deux thérapies semblent prometteuses et les études actuelles ont des résultats probants, qu'il reste à étayer avec davantage d'études. Les autres thérapeutiques étudiées, le développement de vaccins et l'usage de probiotiques ouvrent vers des horizons encore plus vastes, mais qui demandent encore plus d'études afin de pouvoir proposer des candidats médicaments solides.

Enfin, d'autres thérapeutiques, dites alternatives, existent, et peuvent être proposées - notamment l'aromathérapie et la phytothérapie - aux patients en complément ou lors d'acné légère.

En conclusion, la problématique de l'antibiorésistance naissante est plus que jamais une urgence sanitaire, et dans le cadre d'une maladie comme l'acné, aux causes multifactorielles, l'usage d'autres thérapeutiques que les antibiotiques est possible et les nouvelles thérapeutiques fleurissent de plus en plus. Il sera intéressant de rester informé quant à l'évolution de l'usage des probiotiques, que ce soit par traitement oral ou topique. La

perspective du développement d'un vaccin est également plus qu'intéressante et je surveillerai les développements de celui-ci dans le futur.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Tan J k. I., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2015 [cité 1 mai 2022];172(S1):3-12. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.13462>
2. Dermato-Info. l'acné [Internet]. [dermato-info.fr](http://dermato-info.fr). [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/l%E2%80%99acn%C3%A9>
3. Recommandations Acné - VIDAL [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html#prise-en-charge>
4. Humphrey S. Limiting antibiotic resistance in acne treatment. *Expert Review of Dermatology* [Internet]. 1 déc 2012 [cité 11 mai 2022];7(6):499-501. Disponible sur: <https://doi.org/10.1586/edm.12.59>
5. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. mars 2016 [cité 11 mai 2022];16(3):e23-33. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915005277>
6. INSERM. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
7. Wang et al. The Anti-Inflammatory Activities of Propionibacterium acnes CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines - *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(18\)32228-0/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(18)32228-0/fulltext)
8. Pei S, Inamadar AC, Adya KA, Tsoukas MM. Light-based therapies in acne treatment. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015 [cité 11 mai 2022];6(3):145-57. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439741/>
9. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med* [Internet]. 7 juill 2019 [cité 11 mai 2022];8(7):987. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678709/>
10. Dermatologie SF de. Épidémiologie et facteurs favorisants de l'acné [Internet]. 2020 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/%C3%A9pid%C3%A9miologie>
11. DERMATO-INFO, l'acné [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/l%E2%80%99acn%C3%A9>
12. Collège National des Enseignants de Dermatologie. Dermatoses faciales : acné [Internet]. Campus Cerimes. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_33/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_33/site/html/1.html)
13. Collège National des Enseignants de Dermatologie. Dermatoses faciales : acné [Internet]. Campus Cerimes. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_33/site/html/1\\_11\\_111\\_1.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_33/site/html/1_11_111_1.html)



14. HAMROUN Sabrina, GAROFOLI Romain. Dermatologie. S-EDITION. 200 p. (SARO).
15. Vous cherchez un traitement de l'acné efficace ? Choisissez la routine acné et les conseils acné de notre Docteur en pharmacie - [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://vanessences.fr/cms/13/routine-conseil-traitement-acne-kystique-microkystique-severe-adulte>
16. *Cutibacterium acnes*. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cutibacterium\\_acnes&oldid=1086421293](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cutibacterium_acnes&oldid=1086421293)
17. Scholz CFP, Kilian M 2016. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* [Internet]. [cité 15 mai 2022];66(11):4422-32. Disponible sur: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijsem.0.001367>
18. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* [Internet]. sept 2013 [cité 15 mai 2022];133(9):2152-60. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745799/>
19. Christensen GJM, Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Beneficial Microbes* [Internet]. 1 juin 2014 [cité 15 mai 2022];5(2):201-15. Disponible sur: <https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/BM2012.0062>
20. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates - Dréno - 2018 - *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15043>
21. *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: an observational prospective study - Paugam - 2017 - *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14206>
22. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol*. nov 2017;44(11):1248-54.
23. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2014 [cité 15 mai 2022];28(3):271-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12224>
24. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* [Internet]. avr 1994 [cité 15 mai 2022];176(8):2137-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC205331/>
25. Biofilms - PMC [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890205/>

26. Épiderme (anatomie). In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89piderme\\_\(anatomie\)&oldid=189456635](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89piderme_(anatomie)&oldid=189456635)
27. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
28. Murphrey M, Miao J, Zito P. Histology, Stratum Corneum. StatPearls [Internet]. 19 nov 2021 [cité 15 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/29520/>
29. Deo PN, Deshmukh R. Pathophysiology of keratinization. J Oral Maxillofac Pathol [Internet]. 2018 [cité 15 mai 2022];22(1):86-91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5917548/>
30. Tonofilament [Internet]. Vulgaris Médical. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/tonofilament>
31. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc. mars 2001;34(1):29-40.
32. Hyperkeratinization - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hyperkeratinization>
33. Poil. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Poil&oldid=192984863>
34. Sebaceous Gland - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/sebaceous-gland>
35. sebaceous gland | anatomy | Britannica [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/sebaceous-gland>
36. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clinics in Dermatology [Internet]. 1 sept 2004 [cité 15 mai 2022];22(5):360-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X04000379>
37. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. Dermatoendocrinol [Internet]. 2009 [cité 15 mai 2022];1(2):68-71. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835893/>
38. Sebaceous Gland - Definition and Function [Internet]. Biology Dictionary. 2017 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://biologydictionary.net/sebaceous-glands/>
39. Biochemistry, Dihydrotestosterone - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557634/>
40. Hoover E, Aslam S, Krishnamurthy K. Physiology, Sebaceous Glands. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499819/>

41. Acne Basics: Pathophysiology, Assessment, and Standard Treat... : Journal of the Dermatology Nurses' Association [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/jdnaonline/fulltext/2018/01001/acne\\_basics\\_\\_pathophysiology,\\_assessment,\\_and.2.aspx](https://journals.lww.com/jdnaonline/fulltext/2018/01001/acne_basics__pathophysiology,_assessment,_and.2.aspx)
42. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2011 [cité 15 mai 2022];3(1):41-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051853/>
43. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-endocrinology* [Internet]. mars 2011 [cité 1 juin 2022];3(1):41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051853/>
44. Comedogenicity of squalene monohydroperoxide in the skin after topical application - PubMed [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10845185/>
45. Peroxidated Squalene Induces the Production of Inflammatory Mediators in HaCaT Keratinocytes: A Possible Role in Acne Vulgaris - Journal of Investigative Dermatology [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)32689-0/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)32689-0/fulltext)
46. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intra-comedonal lipids of acne patients - PubMed [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2941050/>
47. Sebaceous Gland Secretion is a Major Physiologic Route of Vitamin E Delivery to Skin - Journal of Investigative Dermatology [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)40690-6/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)40690-6/fulltext)
48. Mechanisms of Androgen Induction of Sebocyte Differentiation - Abstract - Dermatology 1998, Vol. 196, No. 1 - Karger Publishers [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/17864>
49. Age-related changes in the dorsal skin histology in Mini and Wistar rats. *Histology and Histopathology* [Internet]. 4 avr 2002 [cité 18 mai 2022];(17):419-26. Disponible sur: <https://doi.org/10.14670/HH-17.419>
50. Mayslich C, Grange PA, Dupin N. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. *Microorganisms* [Internet]. 2 févr 2021 [cité 18 mai 2022];9(2):303. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913060/>
51. Acne Basics: Pathophysiology, Assessment, and Standard Treat... : Journal of the Dermatology Nurses' Association [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/jdnaonline/fulltext/2018/01001/acne\\_basics\\_\\_pathophysiology,\\_assessment,\\_and.2.aspx](https://journals.lww.com/jdnaonline/fulltext/2018/01001/acne_basics__pathophysiology,_assessment,_and.2.aspx)
52. Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, et al. TLR-2 Recognizes Propionibacterium acnes CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. *PLoS One* [Internet]. 30 nov 2016 [cité 18 mai 2022];11(11):e0167237. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5130237/>

53. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol* [Internet]. 1 août 2002 [cité 18 mai 2022];169(3):1535-41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636337/>
54. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. févr 2018 [cité 18 mai 2022];32(2):298-306. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14475>
55. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* [Internet]. 1 avr 2020 [cité 18 mai 2022];10:5754. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113252/>
56. Tan J k. I., Bhatte K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2015 [cité 18 mai 2022];172(S1):3-12. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.13462>
57. Skin conditions by the numbers [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.aad.org/media/stats-numbers>
58. Acne Basics: Pathophysiology, Assessment, and Standard Treat... : *Journal of the Dermatology Nurses' Association* [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/jdnaonline/fulltext/2018/01001/acne\\_basics\\_\\_pathophysiology,\\_assessment,\\_and.2.aspx](https://journals.lww.com/jdnaonline/fulltext/2018/01001/acne_basics__pathophysiology,_assessment,_and.2.aspx)
59. Daniel F, Dreno B, Poli F, Auffret N, Beylot C, Bodokh I, et al. [Descriptive epidemiological study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996]. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2000;127(3):273-8.
60. Dermatologie SF de. Épidémiologie et facteurs favorisants de l'acné [Internet]. 2020 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/%C3%A9pid%C3%A9miologie>
61. Epidemiology of acne vulgaris - Bhatte - 2013 - *British Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12149>
62. Self-reported acne severity, treatment, and belief patterns across multiple racial and ethnic groups in adolescent students - PubMed [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20796234/>
63. El-Essawi D, Musial JL, Hammad A, Lim HW. A survey of skin disease and skin-related issues in Arab Americans. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1 juin 2007 [cité 18 mai 2022];56(6):933-8. Disponible sur: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(07\)00250-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(07)00250-2/fulltext)
64. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces - PMC [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532387/>

65. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. févr 2005;52(2):207-14.
66. Acne: Risk Indicator for Increased Body Mass Index and Insulin Resistance [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-1677>
67. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J*. 30 mai 2006;12(4):1.
68. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol*. mai 2008;58(5):787-93.
69. Tartarin P, Froment P. mTORC1 et sirolimus - Un lien avec la fertilité. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 1 févr 2013 [cité 18 mai 2022];29(2):200-5. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2013/02/medsci2013292p200/medsci2013292p200.html>
70. Kilara A, Vaghela MN. 4 - Whey proteins. In: Yada RY, éditeur. *Proteins in Food Processing* [Internet]. Woodhead Publishing; 2004 [cité 18 mai 2022]. p. 72-99. (Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781855737235500087>
71. Melnik BC. Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol*. mai 2012;92(3):228-31.
72. Diet in Acne: Further Evidence for the Role of Nutrient Signalling in Acne Pathogenesis – A Commentary [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-1358>
73. Dai R, Hua W, Chen W, Xiong L, Li L. The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. déc 2018;32(12):2244-53.
74. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int J Dermatol*. mai 2016;55(5):587-91.
75. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. déc 2002;138(12):1584-90.
76. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial - PubMed [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448569/>
77. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. mai 2012;92(3):241-6.
78. Milk, Dairy Fat, Dietary Calcium, and Weight Gain: A Longitudinal Study of Adolescents | Adolescent Medicine | JAMA Pediatrics | JAMA Network [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/486041>

79. Tsai MC, Chen W, Cheng YW, Wang CY, Chen GY, Hsu TJ. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. *Eur J Dermatol.* juin 2006;16(3):251-3.
80. Bourne S, Jacobs A. Observations on acne, seborrhoea, and obesity. *Br Med J.* 2 juin 1956;1(4978):1268-70.
81. A Population-Based Study of Acne and Body Mass Index in Adolescents | Acne | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1105449>
82. Does smoking influence acne? - MILLS - 1993 - Clinical and Experimental Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2230.1993.tb00986.x?sid=nlm%3Apubmed>
83. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2007;21(3):326-33.
84. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* juill 2001;145(1):100-4.
85. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for « myths and misconceptions » in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract.* févr 2005;22(1):62-70.
86. Demographic features and seasonal variations in patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: a hospital-based study - Al-Ameer - 2002 - International Journal of Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-4362.2002.01669.x?sid=nlm%3Apubmed>
87. SEASONAL VARIATIONS IN THE SEVERITY OF ACNE VULGARIS - GFESSER - 1996 - International Journal of Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4362.1996.tb03274.x?sid=nlm%3Apubmed>
88. The influence of the regular use of a soap or an acidic syndet bar on pre-acne - PubMed [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7622270/>
89. A Single-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Face Washing on Acne Vulgaris - Choi - 2006 - Pediatric Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-1470.2006.00276.x>
90. Hughes H, Brown BW, Lawlis GF, Fulton JE. Treatment of acne vulgaris by biofeedback relaxation and cognitive imagery. *J Psychosom Res.* 1983;27(3):185-91.
91. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress - PubMed [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873885/>

92. Suh DH, Kim BY, Min SU, Lee DH, Yoon MY, Kim NI, et al. A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. *Int J Dermatol*. juin 2011;50(6):673-81.
93. Dermatologie SF de. Évaluation de l'acné [Internet]. 2020 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/%C3%A9valuation>
94. Gea E. Evaluer la sévérité de l'acné rapidement et simplement. :2.
95. Gea E. Evaluer la sévérité de l'acné rapidement et simplement. :2.
96. Recommandations Acné [Internet]. VIDAL. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html>
97. Recommandations Acné - VIDAL [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html#prise-en-charge>
98. Tolaymat L, Dearborn H, Zito PM. Adapalene. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482509/>
99. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 5 juin 2017 [cité 18 mai 2022];7(3):293-304. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574737/>
100. Berbis P. Rétinoïdes : mécanismes d'action. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 1 nov 2010 [cité 18 mai 2022];137:S97-103. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963810700363>
101. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. déc 2017;28(8):684-96.
102. Rétinoïdes [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoïdes>
103. Rétinoïdes [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoïdes>
104. PubChem. Adapalene [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60164>
105. DIFFERINE 0,1 % crème - VIDAL [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/differine-0-1-creme-5187.html#pharmacodynamie>
106. Clinical Review: Topical Retinoids [Internet]. Medscape. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/464026>
107. PubChem. Isotretinoïn [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379>
108. PubChem. Isotretinoïn [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379>

109. ROACCUTANE 0,05 % gel p appl loc - VIDAL [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/roaccutane-0-05-gel-p-appl-loc-14553.html>
110. PubChem. Tretinoïn [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795>
111. Trétinoïne : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tretinoine-3558.html>
112. PubChem. Tretinoïn [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795>
113. Yoham AL, Casadesus D. Tretinoïn. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557478/>
114. KETREL 0,050 % crème [Internet]. VIDAL. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ketrel-0-050-creme-9732.html>
115. Acné vulgaire : AKLIEF, nouveau rétinoïde topique [Internet]. VIDAL. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25642-acne-vulgaire-aklief-nouveau-retinoide-topique.html>
116. PubChem. Trifarotene [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11518241>
117. PubChem. Trifarotene [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11518241>
118. Trifarotene [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12808>
119. AKLIEF 50 µg/g crème [Internet]. VIDAL. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/aklief-50-g-g-creme-211921.html>
120. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. janv 2020 [cité 26 mai 2022];34(1):166-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004112/>
121. PubChem. Benzoyl peroxide [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7187>
122. Peroxyde de benzoyle : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/peroxyde-de-benzoyle-2713.html>
123. PubChem. Benzoyl peroxide [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7187>



124. Matin T, Goodman MB. Benzoyl Peroxide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537220/>
125. The Role of Benzoyl Peroxide in the New Treatment Paradigm for Acne [Internet]. JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://jddonline.com/articles/the-role-of-benzoyl-peroxide-in-the-new-treatment-paradigm-for-acne-S1545961613S0073X/>
126. CUTACNYL 2,5 % gel p appl loc - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cutacnyl-2-5-gel-p-appl-loc-4648.html>
127. CURASPOTAQUA 5 % gel [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/curaspotaqua-5-gel-176533.html>
128. PubChem. Epiduo [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23653552>
129. EPIDUO - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/epiduo-37773.html>
130. PubChem. Epiduo [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23653552>
131. epiduo\_18012012\_synthese\_ct11465.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/epiduo\\_18012012\\_synthese\\_ct11465.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/epiduo_18012012_synthese_ct11465.pdf)
132. EPIDUO gel (adapalène/peroxyde de benzoyle) : nouveau dosage à 0,3 %/2,5 % [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21846-epiduo-gel-adapalene-peroxyde-de-benzoyle-nouveau-dosage-a-0-3-2-5.html>
133. Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel | SpringerLink [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.2165/11208170-000000000-00000>
134. EPIDUO 0,1 %/2,5 % gel [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/epiduo-0-1-2-5-gel-84890.html>
135. PubChem. Azelaic acid [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2266>
136. FINACEA 15 % gel [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/finacea-15-gel-94450.html>
137. SKINOREN 20 % crème pour application cutanée - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/skinoren-20-creme-pour-application-cutanee-15113.html#pharmacodynamie>
138. Worret WI, Fluhr JW. [Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid]. *J Dtsch Dermatol Ges.* avr 2006;4(4):293-300.
139. PubChem. Azelaic acid [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2266>

140. Acide azélaïque : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-azelaique-4532.html>
141. Antimicrobial effects of azelaic acid: Journal of Dermatological Treatment: Vol 4, No sup1 [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546639309082152>
142. Fitton A, Goa KL. Azelaic Acid. Drugs [Internet]. 1 mai 1991 [cité 26 mai 2022];41(5):780-98. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003495-199141050-00007>
143. Clindamycine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clindamycine-6742.html>
144. PubChem. Clindamycin hydrochloride [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446598>
145. PubChem. Clindamycin [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446598>
146. Résumé des caractéristiques du produit - DALACINE T TOPIC, solution pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66692535&typedoc=R>
147. Notice patient - ZINDACLIN 1 %, gel - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68943331&typedoc=N>
148. Clindamycin - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>
149. ZANEA 10 mg/0,25 mg/g gel (clindamycine, trétinoïne) : nouvelle spécialité antiacnéique à usage topique [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14548-zanea-10-mg-0-25-mg-g-gel-clindamycine-tretinoine-nouvelle-specialite-anti-acneique-a-usage-topique.html>
150. Notice patient - ZANEA 10 mg/0,25 mg par g, gel - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66109897&typedoc=N>
151. PubChem. Erythromycin [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560>
152. érythromycine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/erythromycine-1371.html>
153. PubChem. Erythromycin [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560>
154. Farzam K, Nessel TA, Quick J. Erythromycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532249/>

155. ERYFLUID lotion [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/eryfluid-lotion-6257.html>
156. ERYTHROGEL 4 % gel p appl loc - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/erythrogel-4-gel-p-appl-loc-6275.html>
157. ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4 % sol p appl cut - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/erythromycine-bailleul-4-sol-p-appl-cut-6278.html>
158. ERYLIK gel p appl cutanée [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/erylik-gel-p-appl-cutanee-6258.html>
159. PubChem. Doxycycline [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54671203>
160. Patel RS, Parmar M. Doxycycline Hyclate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555888/>
161. PubChem. Doxycycline [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54671203>
162. Doxycycline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxycycline-1316.html>
163. TOLEXINE 100 mg cp (µgle) [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tolexine-100-mg-cp-gle-16546.html>
164. PubChem. Lymecycline [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54707177>
165. Lymécycline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lymecycline-2146.html>
166. PubChem. Lymecycline [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54707177>
167. TETRALYSAL 300 mg gél - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tetralysal-300-mg-gel-68280.html>
168. Le Gueut Dominique. Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas. Le Moniteur des pharmacies. Health initiative; 2017. 205 p. (PRO-OFFICINA).
169. Zinc : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/zinc-3729.html>
170. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. Dermatol Res Pract [Internet]. 2014 [cité 26 mai 2022];2014:709152. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120804/>
171. EFFIZINC 15 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/effizinc-15-mg-gel-68253.html>

172. RUBOZINC 15 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rubozinc-15-mg-gel-14649.html>
173. Rabinovich D, Smadi Y. Zinc. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547698/>
174. Médicaments oraux à base d'isotrétinoïne : prescription initiale désormais réservée aux dermatologues [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15531-medicaments-oraux-a-base-d-isotretinoine-prescription-initiale-desormais-reservee-aux-dermatologues.html>
175. Isotrétinoïne : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/isotretinoine-1919.html>
176. Pile HD, Sadiq NM. Isotretinoin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525949/>
177. document\_2742.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https:// Vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/document\\_2742.pdf](https:// Vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/document_2742.pdf)
178. Meddispar - 3400935812049 - CONTRACNE [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CONTRACNE-10-B-30/\(type\)/letter/\(value\)/C/\(cip\)/3400935812049](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CONTRACNE-10-B-30/(type)/letter/(value)/C/(cip)/3400935812049)
179. Słopień R, Milewska E, Rynio P, Męczekalski B. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Prz Menopauzalny* [Internet]. mars 2018 [cité 26 mai 2022];17(1):1-4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925193/>
180. DIANE 35 µg cp enr [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/diane-35-g-cp-enr-5099.html>
181. PubChem. Ethinylestradiol [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5991>
182. PubChem. Ethinylestradiol [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5991>
183. PubChem. Cyproterone acetate [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9880>
184. PubChem. Cyproterone acetate [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9880>
185. Dossier thématique - Diane 35 et ses génériques - ANSM [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/diane-35-et-ses-generiques>

186. Actualité - Acétate de cyprotérone : l'Agence européenne des médicaments finalise l'évaluation sur le risque de méningiomes initiée par la France - ANSM [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-lagence-europeenne-des-medicaments-finalise-levaluation-sur-le-risque-de-meningiomes-initiee-par-la-france>
187. OEDIEN (diénogest, éthynylestradiol) : dans la contraception orale et l'acné modéré [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22941-oedien-dienogest-ethynylestradiol-dans-la-contraception-orale-et-l-acne-moder.html>
188. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
189. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
190. Résistance aux antibiotiques – Santé publique France [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
191. ANSM-rapport-antibio\_janv2017.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.antibio-responsable.fr/antibioresistance/surconsommation-d-antibiotiques/-/media/ems/conditions/consumer%20healthcare/antibiotherapic/pdffiles/ANSM-rapport-antibio\\_janv2017.pdf](https://www.antibio-responsable.fr/antibioresistance/surconsommation-d-antibiotiques/-/media/ems/conditions/consumer%20healthcare/antibiotherapic/pdffiles/ANSM-rapport-antibio_janv2017.pdf)
192. ANSM-rapport-antibio\_janv2017.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.antibio-responsable.fr/antibioresistance/surconsommation-d-antibiotiques/-/media/ems/conditions/consumer%20healthcare/antibiotherapic/pdffiles/ANSM-rapport-antibio\\_janv2017.pdf](https://www.antibio-responsable.fr/antibioresistance/surconsommation-d-antibiotiques/-/media/ems/conditions/consumer%20healthcare/antibiotherapic/pdffiles/ANSM-rapport-antibio_janv2017.pdf)
193. Surconsommation d'antibiotiques : Cause de l'antibiorésistance ? [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/antibioresistance/surconsommation-d-antibiotiques>
194. GARDP-brochure-2020-fr-1.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://gardp.org/uploads/2020/05/GARDP-brochure-2020-fr-1.pdf>
195. Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mesoigner.fr/actualites/690-semaine-mondiale-pour-un-bon-usage-des-antibiotiques>
196. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
197. dossier\_de\_presse\_antibioresistance.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier\\_de\\_presse\\_antibioresistance.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibioresistance.pdf)

198. Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>
199. AULAGNER Gilles, CAZIN Jean-Louis, DEMORE Béatrice, DUPUIS Antoine, FAGNONI Philippe, FERNANDEZ Christine, et al. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5ème édition. Elsevier; 2018. 1152 p.
200. Figure - PMC [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/figure/microbiol-04-03-482-g002/>
201. Kasman LM, Porter LD. Bacteriophages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/>
202. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 6 août 2017 [cité 27 mai 2022];8(3):162-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547374/>
203. Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. [cité 27 mai 2022]; Disponible sur: [https://core.ac.uk/reader/84915500?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/84915500?utm_source=linkout)
204. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review - PMC [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678709/>
205. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol*. mars 2003;148(3):467-78.
206. Cazanave C. Biologie moléculaire, sensibilité et traitement de P. acnes. :26.
207. Antibiotic resistance: shifting the paradigm in topical acne treatment - PubMed [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25607703/>
208. Cyclines [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines>
209. TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR VOIE LOCALE ET GENERALE. 2007;71.
210. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/34/4/482/412492>
211. Restrictions d'utilisation de la minocycline [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18277-restrictions-d-utilisation-de-la-minocycline.html>
212. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Family Practice* [Internet]. 1 févr 2005 [cité 27 mai 2022];22(1):62-70. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh715>

213. Rayati S, Malekmohammadi S. Catalytic activity of multi-wall carbon nanotube supported manganese (III) porphyrin: an efficient, selective and reusable catalyst for oxidation of alkenes and alkanes with urea–hydrogen peroxide. *Journal of Experimental Nanoscience* [Internet]. 23 juill 2016 [cité 27 mai 2022];11(11):872-83. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/17458080.2016.1179802>
214. Electromagnetic Spectrum - Principles of Structural Chemistry [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://sites.google.com/a/coe.edu/principles-of-structural-chemistry/relationship-between-light-and-matter/electromagnetic-spectrum>
215. Pei S, Inamadar AC, Adya KA, Tsoukas MM. Light-based therapies in acne treatment. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015 [cité 27 mai 2022];6(3):145-57. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439741/>
216. Sadick NS. Handheld LED array device in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. avr 2008;7(4):347-50.
217. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. mai 2000;142(5):973-8.
218. Gold MH, Biron JA, Sensing W. Clinical and usability study to determine the safety and efficacy of the Silk'n Blue Device for the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* [Internet]. 1 juin 2014 [cité 27 mai 2022];16(3):108-13. Disponible sur: <https://doi.org/10.3109/14764172.2013.854638>
219. Lasers and lights: How well do they treat acne? [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.aad.org/public/diseases/acne/derm-treat/lasers-lights>
220. Traitement laser acné Grenoble : Centre Dermatologique et Laser, traitement de l'acné au laser [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.centre-dermatologique-laser.fr/laser\\_et\\_acne.php](https://www.centre-dermatologique-laser.fr/laser_et_acne.php)
221. Scott AM, Stehlik P, Clark J, Zhang D, Yang Z, Hoffmann T, et al. Blue-Light Therapy for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* [Internet]. nov 2019 [cité 27 mai 2022];17(6):545-53. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6846280/>
222. Bromwich JE. Neutrogena Recalls Light Therapy Masks, Citing Risk of Eye Injury. *The New York Times* [Internet]. 18 juill 2019 [cité 27 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2019/07/18/style/neutrogena-light-therapy-mask-recall.html>
223. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review - PMC [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678709/>
224. Mak TN, Schmid M, Brzuszkiewicz E, Zeng G, Meyer R, Sfanos KS, et al. Comparative genomics reveals distinct host-interacting traits of three major human-associated propionibacteria. *BMC Genomics* [Internet]. 22 sept 2013 [cité 27 mai 2022];14(1):640. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-640>
225. Probiotic Bacteria Induce a 'Glow of Health' - PMC [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547054/>

226. Probiotics: What You Need To Know [Internet]. NCCIH. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know>
227. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications - PMC [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463098/>
228. Shahrokhi M, Nagalli S. Probiotics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553134/>
229. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol* [Internet]. 6 avr 2015 [cité 27 mai 2022];1(2):85-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418745/>
230. Bowe WP, Filip JC, DiRienzo JM, Volgina A, Margolis DJ. Inhibition of *Propionibacterium acnes* by Bacteriocin-Like Inhibitory Substances (BLIS) Produced by *Streptococcus Salivarius*. *J Drugs Dermatol* [Internet]. oct 2006 [cité 27 mai 2022];5(9):868-70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739725/>
231. Oh S, Kim SH, Ko Y, Sim JH, Kim KS, Lee SH, et al. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. *Food Chem Toxicol*. août 2006;44(8):1184-90.
232. Effect of the Lactic Acid Bacterium *Streptococcus thermophilus* on Ceramide Levels in Human Keratinocytes In Vitro and Stratum Corneum In Vivo - *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)40540-8/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)40540-8/fulltext)
233. Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci*. juin 2007;29(3):181-90.
234. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis - PubMed [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625732/>
235. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect | SpringerLink [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12275-008-0179-y>
236. Muizzuddin N, Maher W, Sullivan M, Schnittger S, Mammone T. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci*. déc 2012;63(6):385-95.
237. Gueniche A, Philippe D, Bastien P, Reuteler G, Blum S, Castiel-Higounenc I, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*. 1 juin 2014;5(2):137-45.
238. Marchetti F, Capizzi R, Tulli A. [Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris]. *Clin Ter*. 15 sept 1987;122(5):339-43.
239. Volkova LA, Khalif IL, Kabanova IN. [Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris]. *Klin Med (Mosk)*. 2001;79(6):39-41.



240. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg*. avr 2013;17(2):114-22.
241. The Anti-Inflammatory Activities of Propionibacterium acnes CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines - *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(18\)32228-0/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(18)32228-0/fulltext)
242. Averette KM, Pratt MR, Yang Y, Bassilian S, Whitelegge JP, Loo JA, et al. Anthrax lethal toxin induced lysosomal membrane permeabilization and cytosolic cathepsin release is Nlrp1b/Nalp1b-dependent. *PLoS One*. 18 nov 2009;4(11):e7913.
243. Contassot E. Vaccinating against Acne: Benefits and Potential Pitfalls. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 28 mai 2022];138(11):2304-6. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(18\)32295-4/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(18)32295-4/fulltext)
244. PubChem. Spironolactone [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5833>
245. Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Int J Womens Dermatol* [Internet]. 13 mars 2017 [cité 28 mai 2022];3(2):111-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440451/>
246. Spironolactone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/spironolactone-3332.html>
247. PubChem. Spironolactone [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5833>
248. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2017 [cité 28 mai 2022];18(2):169-91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360829/>
249. Poinas A, Lemoigne M, Le Naour S, Nguyen JM, Schirr-Bonnans S, Riche VP, et al. FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials* [Internet]. 25 juin 2020 [cité 28 mai 2022];21:571. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318446/>
250. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne | Acid Base, Electrolytes, Fluids | *JAMA Dermatology* | JAMA Network [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2194951>
251. Williams M, Cunliffe WJ. EXPLANATION FOR PREMENSTRUAL ACNE. *The Lancet* [Internet]. 10 nov 1973 [cité 28 mai 2022];302(7837):1055-7. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(73\)92661-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(73)92661-5/fulltext)
252. Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, Melbye M. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol*. déc 2013;37(6):870-5.

253. Mackenzie IS, Macdonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ*. 13 juill 2012;345:e4447.
254. Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, Bagherani N, Dabbagh MA. Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. févr 2012;23(1):21-5.
255. Spironolactone loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind, prospective trial - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776516303678?via%3Dihub>
256. Homéopathie : la date du déremboursement total et la liste des produits concernés sont désormais officielles [Internet]. VIDAL. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23909-homeopathie-la-date-du-deremboursement-total-et-la-liste-des-produits-concernes-sont-desormais-officielles.html>
257. Les médicaments homéopathiques [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
258. Acne Vulgaris (Homeopathy) – Health Information Library | PeaceHealth [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.peacehealth.org/medical-topics/id/hn-2192001>
259. Médicaments homéopathiques : une efficacité insuffisante pour être proposés au remboursement [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3066934/fr/medicaments-homeopathiques-une-efficacite-insuffisante-pour-etre-proposes-au-remboursement](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066934/fr/medicaments-homeopathiques-une-efficacite-insuffisante-pour-etre-proposes-au-remboursement)
260. Larousse É. phytothérapie - LAROUSSE [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytoth%C3%A9rapie/15365>
261. La phytothérapie dans le traitement de la peau grasse et de l'acné - VIDAL [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/phytotherapie-plantes.html>
262. Nasri H, Bahmani M, Shahinfard N, Moradi Nafchi A, Saberianpour S, Rafieian Kopaei M. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 21 nov 2015 [cité 28 mai 2022];8(11):e25580. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740760/>
263. A review of phytotherapy of acne vulgaris: Perspective of new pharmacological treatments - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X12000925?via%3Dihub>
264. Orafidiya LO, Agbani EO, Oyedele AO, Babalola OO, Onayemi O, Aiyedun FF. The effect of aloe vera gel on the anti-acne properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn leaf – a preliminary clinical investigation. *International Journal of Aromatherapy* [Internet]. 1 janv 2004 [cité 28 mai 2022];14(1):15-21. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962456203001413>

265. 9780965555500-t-the-complete-german-commission-e-monographs-ther.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <http://de.favstar.fm/r6zdh0g6glwk/04-otilia-howe-1/9780965555500-t-the-complete-german-commission-e-monographs-ther.pdf>
266. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711306002303?via%3Dihub>
267. Antimicrobial activity of Mahonia aquifolium crude extract and its major isolated alkaloids - Slobodníková - 2004 - Phytotherapy Research - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1517>
268. Cao H, Yang G, Wang Y, Liu JP, Smith CA, Luo H, et al. Complementary therapies for acne vulgaris. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19 janv 2015 [cité 28 mai 2022];1:CD009436. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486007/>
269. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? - VIDAL [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
270. Tsai TH, Chuang LT, Lien TJ, Liing YR, Chen WY, Tsai PJ. Rosmarinus officinalis Extract Suppresses Propionibacterium acnes-Induced Inflammatory Responses. J Med Food [Internet]. avr 2013 [cité 28 mai 2022];16(4):324-33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624774/>
271. Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. Med J Aust. 15 oct 1990;153(8):455-8.
272. Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. févr 2007;73(1):22-5.
273. Commercial Essential Oils as Potential Antimicrobials to Treat Skin Diseases - PMC [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435909/>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06/07/2022

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : <b>TRAN Anais</b></p> <p><u>Sujet</u> : Nouvelles perspectives de traitement de l'acné – Nouvelles thérapies, approches alternatives et mesures hygiène diététiques face à la hausse de l'antibiorésistance</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. François DUPUIS, Maître de Conférences Directeur : M. Luc BELLUCCI, Pharmacien Co-Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences Juge : Mme. Noëlle MOUSSHAUX-MARTIN, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 31/05/2022</p> <table border="0"> <tr> <td>Le Président du Jury</td> <td>Directeur de Thèse</td> <td>Co- Directeur de Thèse</td> </tr> <tr> <td>M. DUPUIS François</td> <td>M. BELLUCCI Luc</td> <td>M. VARBANOV Mihayl</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Le Président du Jury	Directeur de Thèse	Co- Directeur de Thèse	M. DUPUIS François	M. BELLUCCI Luc	M. VARBANOV Mihayl			
Le Président du Jury	Directeur de Thèse	Co- Directeur de Thèse								
M. DUPUIS François	M. BELLUCCI Luc	M. VARBANOV Mihayl								
										
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 3/06/2022</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUBVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 13/6/2022</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Hélène BOULANGER</p> <p>N° d'enregistrement : 12512C</p>									

N° d'identification : 12512C

**TITRE**

Nouvelles perspectives de traitement de l'acné – nouvelles thérapies, approches alternatives et mesures hygiéno-diététiques face à la hausse de l'antibiorésistance

**Thèse soutenue le 06 JUILLET 2022**

**Par TRAN Anaïs**

**RESUME :**

L'acné est une pathologie fréquente chez les adolescents ainsi que chez les jeunes adultes. Il existe de multiples traitements disponibles, utilisés à différents stades de la maladie. Parmi ces traitements, les antibiotiques sont largement utilisés, que ce soit par voie locale ou orale. Or, l'antibiorésistance est un problème de santé publique grandissant de nos jours. Existe-t-il d'autres thérapies ? Quel est l'impact de l'antibiorésistance dans le cadre du traitement de l'acné ? Il y a-t-il des mesures hygiéno-diététiques que nous pouvons appliquer ?

Au cours de cette thèse, sont abordé la physiopathologie de l'acné, son épidémiologie et les traitements actuels de la maladie. Ensuite, la problématique de l'antibiorésistance sera traitée, ainsi que son impact sur les traitements de l'acné, ce qui permettra ensuite d'étudier les nouvelles thérapeutiques en développement : photothérapie, probiotiques, spironolactone, vaccin... Enfin, nous verrons si l'usage de thérapeutiques « alternatives » telles que l'homéopathie, la phytothérapie ainsi que l'aromathérapie démontrent une efficacité sur la maladie.

**MOTS CLES :** ACNE, ANTIBIORESISTANCE, HYGIENO-DIETETIQUE, TRAITEMENTS, THERAPIES, ANTIBIOTIQUES

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Directeur : BELLUCCI Luc, Pharmacien	Pharmacie de l'Eléphant, 4 rue Jos Felten L-1508 Luxembourg	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/>
Co- Directeur : VARBANOV Mihayl, Maître de conférences	Faculté de pharmacie de Nancy, 7 avenue de la Forêt de Haye 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy	<b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b> <b>③ – Médicament</b> <b>5 - Biologie</b>	<b>② – Hygiène/Environnement</b> <b>④ – Alimentation – Nutrition</b> <b>6 – Pratique professionnelle</b>
----------------------	---	--