

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le : 31 mars 2017
Par : Marion LAMOURET**

**Les aspects bactériologiques de l'acné :
conseils à l'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur Aliouat El Moukhtar, Professeur des universités en parasitologie,
faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame Neut Christel, Maître de conférences en bactériologie, faculté de
pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Verdier Anne, Docteur en pharmacie, pharmacie de
Saint-Waast à Valenciennes



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidées à la réalisation de cette thèse.

A Monsieur Aliouat El Moukhtar,

Professeur des universités en parasitologie à la faculté de pharmacie de Lille,

Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être président de cette thèse.

A Madame Neut Christel,

Maître de conférences en bactériologie à la faculté de pharmacie de Lille,

Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je te remercie de m'avoir accompagnée et guidée tout au long de ce travail. Merci pour ton implication, ta disponibilité et tes précieux conseils.

A Madame Verdier Anne,

Pharmacien titulaire de la pharmacie de Saint-Waast à Valenciennes,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je vous remercie pour la formation de qualité que vous m'avez apportée. Votre confiance et vos connaissances m'ont permis et me permettent encore de progresser tous les jours au sein de votre officine. Vous avez su me transmettre la passion du métier.

A mes parents, mon frère et ma sœur,

Je vous remercie énormément pour votre soutien psychologique, votre patience et pour m'avoir toujours encouragée, conseillée et soutenue. Merci de toujours être là pour moi. Merci à Pauline pour la relecture de cette thèse.

A Gaëtan,

Un grand merci pour ta maîtrise de l'informatique et des logiciels. Merci pour m'avoir aidée activement à la réalisation de cette thèse ; que ce soit pour la mise en page ou la réalisation de la bibliographie. Ton aide et ton soutien m'ont été très précieux. Merci de m'avoir accompagnée.

A mes grands-parents,

Pour leur soutien et toutes leurs pensées positives.

A toute ma famille,

A toute l'équipe de la pharmacie de Saint-Waast,

Merci à Anne-Sophie, de partager tes connaissances et ton expérience, merci pour tous tes bons conseils.

Merci à Blandine, Magaly et Marjorie, pour tout ce que vous m'avez appris et d'avoir participé à ma formation.

Un grand merci à toute l'équipe pour m'avoir beaucoup apporté et pour m'apporter encore tant sur le plan humain que professionnel.

A tous mes amis.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	9
TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
I. STRUCTURE DE LA PEAU, COLONISATION BACTERIENNE ET LESIONS D'ACNE	16
1. LA STRUCTURE DE LA PEAU	16
a. <i>L'épiderme</i>	16
b. <i>Le derme</i>	18
c. <i>L'hypoderme</i>	18
2. LE MICROBIOTE	19
3. LE FOLLICULE PILO-SEBACE	20
4. LES DIFFERENTS TYPES DE LESIONS D'ACNE	22
5. CLASSIFICATION DE L'ACNE	26
II. MODIFICATIONS EN CAS D'ACNE	27
1. UN EXCES DE SEBUM	27
a. <i>Les glandes sébacées</i>	27
b. <i>Les fonctions des glandes sébacées</i>	28
c. <i>Le sébum</i>	29
d. <i>Les récepteurs</i>	30
e. <i>Les hormones</i>	30
2. LES BACTERIES	32
a. <i>La colonisation bactérienne</i>	32
b. <i>Les micro-organismes</i>	34
c. <i>Inflammation liée aux bactéries</i>	37
3. IMMUNITE ET INFLAMMATION.....	38
a. <i>Les toll-like receptors</i>	40
b. <i>Les peptides antimicrobiens</i>	42
c. <i>Les cytokines</i>	43
d. <i>Les tumor necrosis factors</i>	45
e. <i>Les peptidases</i>	45
f. <i>Les neuropeptides</i>	45
III. ROLES DE PROPIONIBACTERIUM ACNES DANS L'ACNE.....	47
1. PROPIONIBACTERIUM ACNES.....	47
a. <i>Description de la bactérie</i>	47
b. <i>Le génome</i>	48
c. <i>Classification</i>	48
d. <i>Les techniques de typage</i>	49
e. <i>Spécificité</i>	52
2. IMMUNOLOGIE	53
a. <i>Les toll-like receptors</i>	53
b. <i>Les protease-activated receptors</i>	56
c. <i>Les peptides antimicrobiens</i>	59
d. <i>L'inflammasome</i>	60
e. <i>Les matrix metalloproteinases</i>	61
3. LE BIOFILM	62
a. <i>Définition</i>	62
b. <i>Les étapes de formation d'un biofilm</i>	62
c. <i>La composition du biofilm</i>	63
d. <i>Biofilms et acné</i>	64

IV. TRAITEMENTS	65
1. CHOIX DU TRAITEMENT	66
2. REDUIRE L'INFLAMMATION.....	67
a. <i>Les rétinoïdes locaux</i>	67
b. <i>Les rétinoïdes systémiques</i>	69
c. <i>Le gluconate de zinc</i>	72
d. <i>L'acide salicylique</i>	72
e. <i>Les corticostéroïdes intralésionnels</i>	72
f. <i>Les perspectives thérapeutiques</i>	73
3. CIBLER L'EXCES DE SEBUM	75
a. <i>L'hormonothérapie</i>	75
b. <i>La spironolactone</i>	76
c. <i>Les perspectives thérapeutiques</i>	76
4. AGIR SUR L'ENVIRONNEMENT BACTERIEN.....	78
a. <i>Les antibiotiques locaux</i>	78
b. <i>L'antibiothérapie per os</i>	79
c. <i>Résistance bactérienne</i>	81
d. <i>Le peroxyde de benzoyle</i>	82
e. <i>Le gluconate de zinc</i>	82
f. <i>L'acide azélaïque</i>	83
g. <i>Les antioxydants</i>	83
h. <i>Les perspectives thérapeutiques</i>	83
V. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	86
1. L'ALIMENTATION.....	86
2. LE CLIMAT	87
3. L'HEREDITE	88
4. LE STRESS	89
5. L'HYGIENE DE VIE.....	90
a. <i>Sommeil et cycle menstruel</i>	90
b. <i>Le tabac</i>	90
c. <i>La pollution</i>	91
d. <i>L'hygiène corporelle</i>	91
CONCLUSION	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95
ANNEXES	100

TABLE DES FIGURES

FIGURE N° 1 : COUPE SCHEMATIQUE D'UNE PEAU SAINES.....	16
FIGURE N° 2 : COUPE SCHEMATIQUE DE L'EPIDERME.....	17
FIGURE N° 3 : STRUCTURE DU DERME	18
FIGURE N° 4 : COUPE SCHEMATIQUE D'UN FOLLICULE PILO-SEBACE.....	20
FIGURE N° 5 : COUPE SCHEMATIQUE D'UN POIL	20
FIGURE N° 6 : DEVELOPPEMENT DES LESIONS D'ACNE	21
FIGURE N° 7 : ACNE FACIALE, AVEC DES COMEDONS, PAPULES ET PUSTULES.....	22
FIGURE N° 8 : MACROCOMEDONS	22
FIGURE N° 9 : A GAUCHE : COUPE SCHEMATIQUE D'UN POINT NOIR [13] ; A DROITE : PHOTOGRAPHIE DE POINTS NOIRS [59].....	23
FIGURE N° 10 : A GAUCHE : COUPE SCHEMATIQUE D'UN POINT BLANC [13] ; A DROITE : PHOTOGRAPHIE DE COMEDONS FERMES [59].....	23
FIGURE N° 11 : EVENEMENTS INFLAMMATOIRES (VISUALISATION DES LYMPHOCYTES T) IMPLIQUES DANS LES LESIONS D'ACNE.....	23
FIGURE N° 12 : PAPULES.....	24
FIGURE N° 13 : PUSTULES.....	24
FIGURE N° 14 : NODULES.....	24
FIGURE N° 15 : KYSTES.....	25
FIGURE N° 16 : ECHELLE GEA.....	26
FIGURE N° 17 : DIFFERENTS STADES D'ACNE SELON L'ECHELLE GEA. (A) PRATIQUEMENT PAS DE LESIONS. (B) ACNE LEGERE. (C) ACNE MOYENNE. (D) ACNE SEVERE. (E) ACNE TRES SEVERE	26
FIGURE N° 18 : VUE D'ENSEMBLE SCHEMATIQUE DES FACTEURS PATHOLOGIQUES INTERVENANT DANS L'ACNE	27
FIGURE N° 19 : COUPE SCHEMATIQUE D'UNE GLANDE SEBACEE	28
FIGURE N° 20 : COMPOSITION DU SEBUM ET PROPORTION DE SES CONSTITUANTS.....	29
FIGURE N° 21 : SYNTHESE DES HORMONES STEROÏDES	30
FIGURE N° 22 : COLONISATION MICROBIENNE CHEZ 76 PATIENTS « CONTROLES ».....	32
FIGURE N° 23 : VISUALISATION DE <i>P. ACNES</i> ET <i>P. GRANULOSUM</i> DANS UN FOLLICULE PILEUX.....	33
FIGURE N° 24 : VISUALISATION DE <i>P. ACNES</i> ET DE BACTERIES A GRAM POSITIF DANS UN COMEDON.....	34
FIGURE N° 25 : CORRELATIONS ENTRE LE NOMBRE DE LESIONS D'ACNE INFLAMMATOIRE ET LE NOMBRE DE MICRO-ORGANISMES A LA SURFACE DE LA PEAU DE PATIENTS ACNEIQUES NON TRAITES	35
FIGURE N° 26 : CORRELATIONS ENTRE LE NOMBRE DE MICRO-ORGANISMES A LA SURFACE DE LA PEAU ET DANS LE CONTENU FOLLICULAIRE DE PATIENTS ACNEIQUES NON TRAITES	35
FIGURE N° 27 : MICROBIOTE DU CONTENU FOLLICULAIRE ET A LA SURFACE DE LA PEAU DE PATIENTS ACNEIQUES.....	36
FIGURE N° 28 : DIFFERENTES VOIES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT	37
FIGURE N° 29 : MEDIEATEURS INFLAMMATOIRES ASSOCIES AUX ETAPES PRECOCES ET TARDIVES DES LESIONS D'ACNE.....	38
FIGURE N° 30 : IMMUNITE INNEE	38
FIGURE N° 31 : COMPOSANTS DU SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE INNE	39
FIGURE N° 32 : IMMUNITE ADAPTATIVE	39
FIGURE N° 33 : LES TOLL-LIKE RECEPTORS DANS L'IMMUNITE INNEE	40
FIGURE N° 34 : EXPRESSION DES TLR-2 SUR DES BIOPSIES CUTANEEES DE PEAU SAINES (A) ET DE PEAU ACNEIQUE (B)	41
FIGURE N° 35 : EXPRESSION DES TLR-4 SUR DES BIOPSIES CUTANEEES DE PEAU SAINES (C) ET DE PEAU ACNEIQUE (D)	41
FIGURE N° 36 : L'IL-1 PROVOQUE L'INFLAMMATION DANS LE MICROCOMEDON POUR ATTIRER LES CELLULES INFLAMMATOIRES ET INDUIRE L'HYPERKERATINISATION DU CANAL FOLLICULAIRE	44
FIGURE N° 37 : A GAUCHE : <i>P. ACNES</i> PAR MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE. A DROITE : <i>P. ACNES</i> CULTIVE EN MILIEU THIOGLYCOLATE ET OBSERVE A L'OBJECTIF 100.	47

FIGURE N° 38 : COLONIES DE <i>P. ACNES</i>	47
FIGURE N° 39 : TYPES DE <i>P. ACNES</i> ASSOCIES A L'ACNE	50
FIGURE N° 40 : DETECTION DE TLR-2 PAR IMMUNOCHIMIE (6H D'INCUBATION).....	54
FIGURE N° 41 : DETECTION DE TLR-4 PAR IMMUNOCHIMIE (6H D'INCUBATION).....	54
FIGURE N° 42 : DETECTION DE L'INTENSITE DU MARQUAGE DE TLR-2 PAR CYTOMETRIE EN FLUX SUR DES KERATINOCYTES NORMAUX DE DONNEURS SAINS, INCUBES EN PRESENCE OU EN ABSENCE D'EXTRAITS DE <i>P. ACNES</i>	55
FIGURE N° 43 : DETECTION DE L'INTENSITE DU MARQUAGE DE TLR-4 PAR CYTOMETRIE EN FLUX SUR DES KERATINOCYTES NORMAUX DE DONNEURS SAINS, INCUBES EN PRESENCE OU EN ABSENCE D'EXTRAITS DE <i>P. ACNES</i>	55
FIGURE N° 44 : ACTIVITES PROTEASIQUES TOTALES DE PEAU LESIONNELLE ET DE PEAU PERI-LESIONNELLE APPAREMMENT NORMALE.....	57
FIGURE N° 45 : EXPRESSION DE PAR-2 DANS LES COMEDONS DE PATIENTS ACNEIQUES ET DANS UN NEVUS COMEDONICUS.....	58
FIGURE N° 46 : EFFETS D'UN INHIBITEUR DE SERINE PROTEASE OU UN ANTAGONISTE SPECIFIQUE DE PAR-2 SUR L'EXPRESSION D'ARNM DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES INDUITE PAR UN SURNAGEANT DE <i>P.</i> <i>ACNES</i> DANS DES CELLULES HaCAT (KERATINOCYTES IMMORTALISES).....	59
FIGURE N° 47 : ROLE HYPOTHETIQUE DES AMP DANS LA PATHOGENESE DE L'ACNE	60
FIGURE N° 48 : <i>P. ACNES</i> REGULE POSITIVEMENT IL-1 β VIA L'ACTIVATION DE L'INFLAMMASOME NLRP3 DANS LES SEBOCYTES HUMAINS.....	61
FIGURE N° 49 : ETAPES DE LA FORMATION ET DE LA DISPERSION D'UN BIOFILM BACTERIEN	62
FIGURE N° 50 : MODELE DE COLONISATION FOLLICULAIRE PAR <i>P. ACNES</i> CHEZ DES PATIENTS ACNEIQUES ET DES SUJETS TEMOINS.....	64
FIGURE N° 51 : LES ANTI-ACNEIQUES	65
FIGURE N° 52 : ARBRE DECISIONNEL POUR LE CHOIX DU TRAITEMENT ANTI-ACNEIQUE.....	66
FIGURE N° 53 : INHIBITION DE L'ACTIVITE AP-1 PAR L'ADAPALENE ET LES AUTRES RETINOÏDES (RA) IN VITRO (A) ET IN VIVO (B).....	67
FIGURE N° 54 : EFFET INHIBITEUR DES RETINOÏDES LOCAUX SUR L'EXPRESSION DES TLR-2.....	68
FIGURE N° 55 : EFFET D'UNE MONOTHERAPIE A BASE D'UN RETINOÏDE LOCAL SUR L'ACNE INFLAMMATOIRE....	68
FIGURE N° 56 : L'ISOTRETINOÏNE INHIBE L'EXPRESSION TISSULAIRE DES MMP REGULES POSITIVEMENT DANS L'ACNE	70
FIGURE N° 57 : COMPARAISON DE L'ADHERENCE (A) ET DES RESULTATS CLINIQUES (B) AVEC DES DOSES FIXES D'ASSOCIATION DE RETINOÏDES/ANTIBIOTIQUES VS UNE APPLICATION DES DEUX MOLECULES SEPAREMENT	79
FIGURE N° 58 : ANTIBIOTIQUES A TESTER ET MECANISMES DE RESISTANCE DECRITS	80
FIGURE N° 59 : EVOLUTION DE L'ACNE SELON LES SAISONS.....	87

TABLE DES ABREVIATIONS

µg	: Microgrammes
µm	: Micromètres
°C	: Degrés Celsius
ACTH	: Adrenocorticotrophic hormone
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADNr	: Acide Ribonucléique ribosomique
AG	: Acides Gras
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	: Peptides Antimicrobiens
AMPc	: Adénosine Monophosphate cyclique
AP-1	: Activator Protein-1
APN	: Amino-Peptidases N
AR	: Récepteur aux Androgènes
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
BPO	: Peroxyde de Benzoyle
CAMP	: Christie-Atkins-Munch-Petersen
CC	: Complexe Clonal
CD	: Cluster of Differentiation
cm	: Centimètres
CNS	: Staphylocoque à Coagulase Négative
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
CXCL	: CXC Chemokine Ligand
CYP450	: Cytochrome P450
DAMP	: Damage-Associated Molecular Patterns
DAPI	: 4',6'-diamidino-2-phénylindole
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
DHT	: Dihydrotestostérone
DP-IV	: Dipeptidyl peptidase IV
EGF	: Epidermal Growth Factor
FAC	: Farmaka Acne Cream
g	: Grammes
GEA	: Global Evaluation Acne
GRO	: Growth Regulated Protein
hBD	: human Bêta-Defensin
HcG	: Hormone Gonadotrophine chorionique
HGI	: High Glycaemix Index
HNP	: Human Neutrophil Peptide
ICAM	: InterCellular Adhesion Molecule
IFN	: Interféron
IGA	: Investigator Global Assessment
IGF	: Insulin like Growth Factor
IgG2	: Immunoglobuline de type G2
IL	: Interleukine
IPL	: Intense Pulsed Light
j	: Jour
kDA	: Kilodalton

Kg	: kilogrammes
KTP	: Potassium Titanyl Phosphate Laser
LPS	: Lipopolysaccharides
LTA	: Acide lipotéichoïque
Lymphocyte Th	: Lymphocyte T helper
MC-1R	: Melanocortin-1 Receptor
MCP	: Monocyte Chemoattractant Protein
MF	: Fraction membranaire
mg	: Milligrammes
MIP	: Macrophage Inflammatory Protein
MLST	: Multilocus sequence typing
mm	: Millimètres
MMP	: Matrix Metalloproteinase
NK	: Natural Killer
NLRP3	: NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
nm	: Nanomètres
NO	: Acide nitrique
OTC	: Over-the-counter
<i>P.</i>	: <i>Propionibacterium</i>
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Pattern
PAR	: Protease-Activated Receptor
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDE	: Phosphodiesterase
PDL	: Pulsed Dye Laser
PDT	: Photodynamic Therapy
pg	: Picogrammes
PGE2	: Prostaglandines E2
PGN	: Peptidoglycane
PMN	: Polynucléaire
PMSF	: PhenylMethyl Sulfonyl Fluoride
PPAR	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PRR	: Pattern Recognition Receptor
RA	: Rétinoïdes
RANTES	: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted
RAR	: Récepteur de l'Acide Rétinoïque
RNase	: Ribonucléase
ROS	: Espèces Réactives de l'Oxygène
RXR	: Rétinoïd X Receptor
<i>S.</i>	: <i>Staphylococcus</i>
SA	: Surnageant A
SB	: Surnageant B
SHBG	: Sex Hormone Binding Globuline
SLST	: Single Locus Sequence Typing
TGF	: Transforming Growth Factor
TLR	: Toll-like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
U.S. FDA	: United States Food and Drug Administration
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLA	: Very Late Antigen

INTRODUCTION

L'acné vulgaire est une maladie inflammatoire chronique, non contagieuse, du follicule pilo-sébacé qui représente l'une des trois affections cutanées les plus répandues dans la population générale ([45], [34]).

Elle se caractérise par l'apparition de comédons, papules, pustules et nodules au niveau des zones riches en unités pilo-sébacées, c'est-à-dire le visage, le cou, le buste, le dos et les épaules [21].

En France, l'acné vulgaire touche environ 80% des adolescents. La production d'androgènes durant la puberté explique, en partie, la forte prévalence de l'acné durant cette période ([13], [34]).

Le plus souvent, les lésions régressent avec le temps et disparaissent à l'âge adulte. Cependant, elles peuvent parfois persister jusqu'à l'âge de 30, voire même après 40 ans. En effet, l'acné affecte environ 25% des adultes dont 20% de femmes ([7], [13]).

La pathogenèse de l'acné est multifactorielle. Elle implique l'interaction de quatre facteurs principaux jouant un rôle essentiel dans la formation des lésions : un excès de production de sébum, une hyperkératinisation anormale du follicule, une colonisation bactérienne du canal pilosébacé et la libération de médiateurs inflammatoires dans la peau ([21], [34]).

Bien qu'elle n'engage pas le pronostic vital, l'acné peut mener à des conséquences physiques et psychologiques si elle n'est pas traitée. L'acné sévère peut entraîner des cicatrices physiques permanentes qui peuvent avoir de sérieux impacts sur le développement de la personnalité des adolescents avec un haut niveau d'anxiété, une inhibition sociale et une agressivité. Ainsi, l'acné a été considérée comme un facteur de risque de suicide, particulièrement chez les hommes [23].

Dans un premier temps, nous évoquerons les caractéristiques d'une peau saine et les différents types de lésions d'acné puis nous étudierons quelles sont les modifications observées en cas d'acné pour nous attarder dans un troisième temps sur le rôle joué par *Propionibacterium acnes* dans cette pathologie. Nous verrons ensuite quels sont les différents traitements possibles et nous parlerons enfin de l'influence des facteurs environnementaux sur cette affection cutanée.

I. Structure de la peau, colonisation bactérienne et lésions d'acné

1. La structure de la peau

La peau est un élément essentiel du corps humain. Elle joue le rôle de frontière entre le monde extérieur et l'organisme et permet ainsi une protection contre les agressions.

La peau est constituée de trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure n° 1).

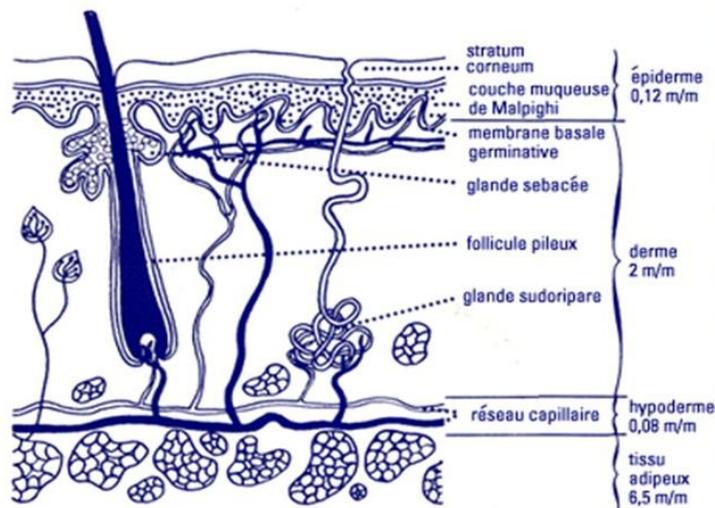


Figure n° 1 : Coupe schématique d'une peau saine [3]

a. L'épiderme

L'épiderme est visible à l'œil nu. Il constitue le plateau supérieur et mesure environ 0,1 mm d'épaisseur. Il est constitué à 90% par les kératinocytes [3].

L'épiderme et le derme sont deux couches très solidaires. La jonction entre les deux constitue la lame basale. Cette dernière empêche le glissement entre les deux strates grâce à la présence de crêtes [3].

La lame basale est une couche fibreuse de 30 à 40 nm d'épaisseur, contenant du collagène [3].

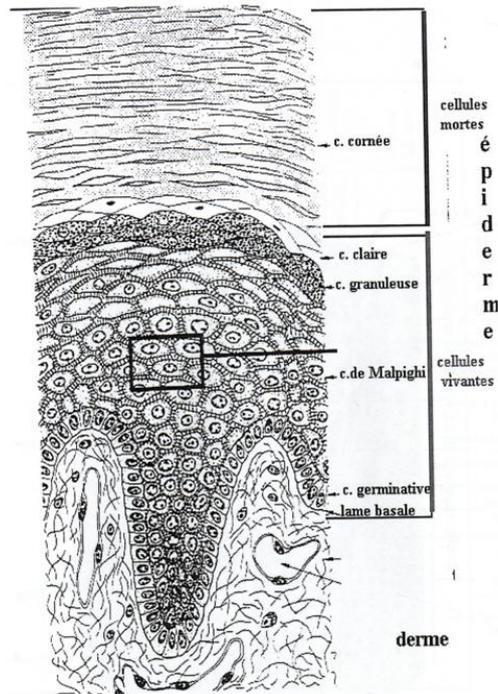


Figure n° 2 : Coupe schématique de l'épiderme
[3]

Comme le montre la Figure n° 2, l'épiderme se compose de différentes couches superposées.

La couche de l'épiderme en contact avec la lame basale est nommée couche basale ou couche germinative. Elle est composée d'une rangée de cellules cubiques, appelées kératinocytes. C'est la seule couche active de l'épiderme : 2 à 4% des cellules sont en mitose. Lorsqu'une cellule mère se divise, une première cellule fille reste au niveau de la lame basale et l'autre remonte au niveau de la couche supérieure. Ainsi, au fur et à mesure des divisions, les cellules s'aplatissent en remontant vers la surface, se remplissent de kératine et finissent par mourir et être desquamées. Il s'agit du processus de kératinisation [3].

En s'éloignant de la lame basale, on trouve ensuite la couche épineuse ou couche de Malpighi ou encore *stratum spinosum* dont l'épaisseur est de 50 μm , ce qui correspond à cinq ou six assises de cellules. Elle apporte à l'épiderme de la cohésion et une grande résistance mécanique mais elle reste perméable à l'eau et aux molécules. Les kératinocytes y prennent une forme polyédrique [3].

La troisième couche est la couche granuleuse ou *stratum granulosum* composée de trois rangées de cellules. Les kératinocytes sont toujours vivants mais prennent une forme aplatie. Cette strate est imperméable et hydrophobe [3].

La couche claire n'est présente que dans les zones palmo-plantaires et est constituée de cellules mortes [3].

Enfin, la couche cornée ou *stratum corneum* se compose de quatre à vingt assises selon la localisation. Au sein de cette couche, les kératinocytes changent de nom et deviennent des cornéocytes. Ce sont des cellules mortes, totalement aplaties (en forme d'écailles) et kératinisées. Les cornéocytes sont solidement attachés entre eux par des cornéodesmosomes. Ces cellules apportent notamment une imperméabilité à l'eau, aux grosses molécules et aux bactéries [3].

Toutes les 24 heures, une couche de cellules est perdue. Des systèmes enzymatiques, à la surface de la peau, se déclenchent pour couper les cornéodesmosomes et dégrader la membrane lipido-protéique. C'est la desquamation. Un nouvel épiderme est ainsi formé toutes les quatre semaines [3].

b. Le derme

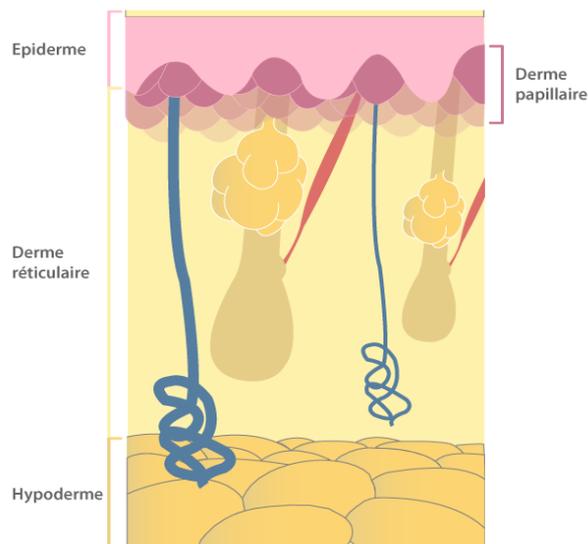


Figure n° 3 : Structure du derme
[13]

Le derme se compose de deux couches (Figure n° 3) : le derme superficiel ou papillaire, qui est situé dans la partie supérieure, en contact avec l'épiderme ; et le derme profond ou réticulaire, situé dans la partie inférieure [3].

Le derme permet d'apporter de la résistance à la peau, il constitue son support solide. C'est au sein de cette couche que l'on retrouve le système vasculaire et nerveux [3].

Il est formé d'une matrice extracellulaire riche en eau, très organisée et compacte [3].

Le derme se compose de cellules fixes, les fibroblastes, qui vont notamment permettre la cicatrisation, et de cellules mobiles qui font partie de la défense immunitaire (macrophages, mastocytes, leucocytes) [3].

Les fibres de collagène, synthétisée par les fibroblastes, correspondent à 98% de la masse du derme [3].

c. L'hypoderme

Enfin, l'hypoderme est un tissu d'épaisseur variable selon la localisation et le sexe, très lâche et très vascularisé. Il se compose de nombreux adipocytes qui en font un matelas graisseux capable d'amortir les pressions exercées sur la peau. C'est également un réservoir d'hormones stéroïdes et c'est à cet endroit que les androgènes se transforment en œstrogènes [3].

2. Le microbiote

Sur l'épiderme, au niveau des cornéocytes, il existe une flore bactérienne cutanée. En effet, la couche la plus superficielle de l'épiderme remplit les conditions idéales pour le développement de micro-organismes : des lipides, une substance nutritive (constituée de cellules desquamées), un peu d'humidité, une absence d'oxygène et de la chaleur [3].

Les bactéries commensales colonisent la peau et empêchent le développement de bactéries pathogènes, ce qui permet d'assurer la protection de l'organisme. Elles sont également responsables des mauvaises odeurs de la peau [3].

Quatre types de bactéries font partie de cette flore cutanée :

- *Les Propionibacterium (P.)* : ce sont des bactéries à Gram positif qui sécrètent des lipases permettant de dégrader les lipides du film hydrolipidique. Ceci provoque alors la libération d'acides gras insaturés et surtout de l'acide oléique qui a une activité antimicrobienne et antifongique. Certains de ces acides gras sont volatils et responsables des mauvaises odeurs [3].
Ce groupe de bactéries est prédominant et représente 20 à 70% de la flore commensale [8] ;
- les coques à Gram positif comme les Staphylocoques blancs qui possèdent également une activité lipasique [3] ;
- les Streptocoques α -hémolytiques [3] ;
- les bacilles à Gram négatif, que l'on retrouve surtout au niveau des espaces interdigitaux [3].

De multiples facteurs, incluant l'anatomie locale de la peau, la composition en lipides du film cutané, le pH, la sueur et la sécrétion de sébum, sont en lien avec le microbiote prédominant [8].

Le rôle des bactéries et notamment des *Propionibacterium* dans l'acné vulgaire est important puisqu'elles contribuent de manière importante à l'inflammation associée à l'acné [63].

3. Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé est une structure épidermique qui se compose d'un poil, d'une glande sébacée qui fabriquera le sébum à partir de l'âge de la puberté et d'un muscle arrecteur (Figure n° 4).

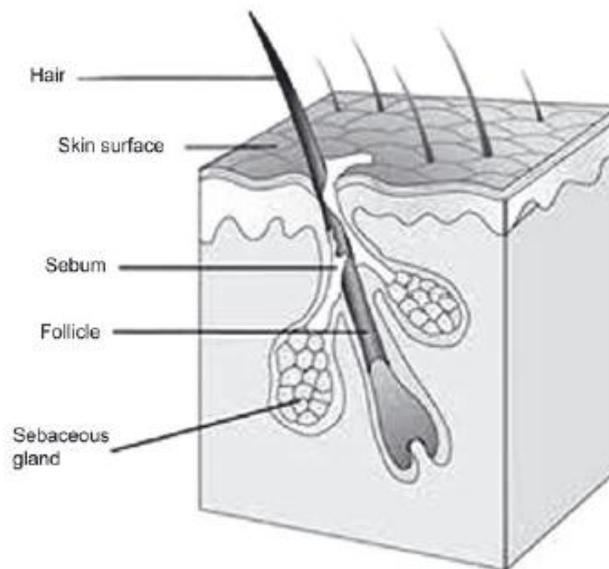


Figure n° 4 : Coupe schématique d'un follicule pilo-sébacé [44]

Le poil est une extension épidermique même si toutes les structures fabriquant le poil se situent dans le derme [3].

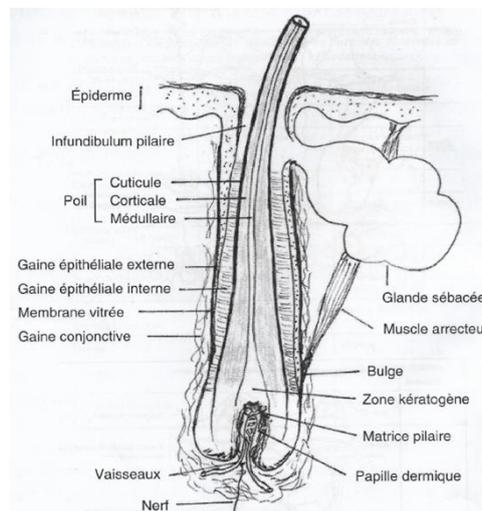


Figure n° 5 : Coupe schématique d'un poil [3]

Tout d'abord, le poil naît dans le bulbe, constitué d'une papille dermique avec une zone de prolifération. Puis, cette zone permet le processus de croissance et la formation d'une tige pileuse, accompagnée par des gaines : une interne et une externe. Ces dernières vont accompagner la pousse du poil et l'aider à sortir de l'infundibulum, par l'ostium, qui est l'orifice externe (Figure n° 5). L'infundibulum, ou canal pileux ou folliculaire, est situé au

niveau du canal excréteur de la glande sébacée. C'est donc dans ce couloir que le sébum va être déversé [3].

Lorsque la peau est très kératinisée, le poil n'arrive pas à sortir et le sébum ne peut plus se déverser, on observe alors le phénomène d'acné.

Dans cette affection cutanée, on observe des follicules pilo-sébacés de type sébacé c'est-à-dire qu'on retrouve un poil réduit, de larges glandes sébacées multilobées et un gros canal pileux ([3], [23]).

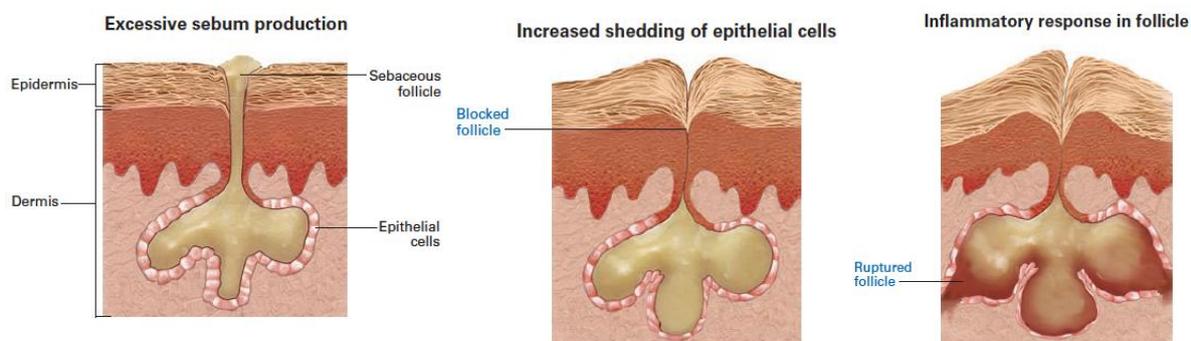


Figure n° 6 : Développement des lésions d'acné
[63]

L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé durant laquelle on observe une hypersécrétion de sébum et la formation d'un bouchon corné en raison de l'hyperkératinisation de la peau. Le canal va se boucher, empêchant la sortie de sébum. Il se forme un microkyste ou comédon fermé (point blanc) ou un comédon ouvert (point noir). Une colonisation bactérienne intervient alors. Puis, la paroi interne du comédon peut se rompre et provoquer des lésions inflammatoires comme les papules, pustules et nodules (Figure n° 6).

4. Les différents types de lésions d'acné

L'acné comprend deux types de lésions : les lésions rétentionnelles (comédons fermés et ouverts) et les lésions inflammatoires qui peuvent être superficielles (papules, pustules) ou profondes (nodules) [5].



Figure n° 7 : Acné faciale, avec des comédons, papules et pustules [15]

La plupart des patients ont un mélange de comédons non inflammatoires et de papules, pustules et nodules inflammatoires (Figure n° 7) sur des zones du corps riches en sébum, comme le visage et le tronc ([15], [23]).

L'une des premières étapes dans le développement des lésions d'acné est le développement du microcomédon, ou l'obstruction du canal folliculaire [63].

Les microcomédons sont une entité histologique et ne sont pas visibles à l'œil nu. Ils sont considérés comme les précurseurs des lésions d'acné [15].

Une augmentation de cohésion entre les cornéocytes et l'hyperkératose de la membrane folliculaire provoque une accumulation de sébum et de kératine dans le follicule. Ceci crée un bouchon gras (comédon) au dessus du canal de la glande sébacée comprenant un mélange de kératine, de sébum et de bactéries. Comme ces cellules continuent de s'entasser dans le follicule, le comédon se développe derrière une petite ouverture folliculaire sur la peau. Ceci conduit à la dilatation du follicule et la formation d'un comédon fermé. Si le pore se dilate à la surface de la peau en raison de la rétention de kératose, il en résulte un comédon ouvert ([51], [63]).



Figure n° 8 : Macrocomédons [15]

Les macrocomédons sont définis comme des comédons ouverts ou plus fréquemment fermés, de taille supérieure à 1 mm (Figure n° 8) [15].



Figure n° 9 : A gauche : coupe schématique d'un point noir [13] ; A droite : photographie de points noirs [59]

Le comédon ouvert, communément appelé « point noir » mesure entre 1 et 3 mm de diamètre. Il est composé d'un mélange de sébum et de kératinocytes qui forment la paroi du canal pileux. La coloration noire est due à l'oxydation des kératinocytes contenus dans le sébum (Figure n° 9) [13].

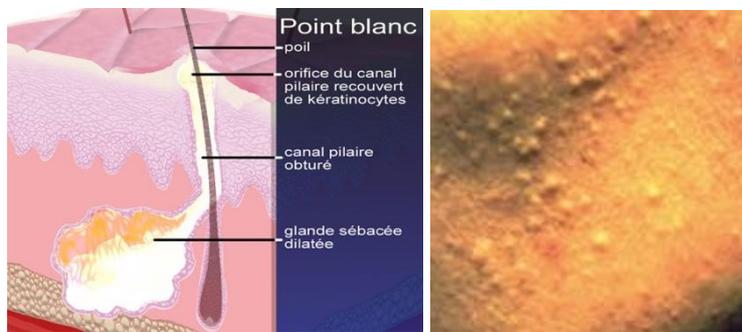


Figure n° 10 : A gauche : Coupe schématique d'un point blanc [13] ; a droite : photographie de comédons fermés [59]

Le microkyste ou point blanc ou encore comédon fermé est un follicule pilosébacé dont l'ostium est recouvert de cellules épidermiques qui le bouchent. Le sébum et la kératine continuent d'être sécrétés par la glande sébacée et s'accumulent (Figure n° 10). Il se forme alors un bombement induré et localisé de la peau, blanc ou jaune [13].

Le comédon fermé est le précurseur de lésions inflammatoires associées à l'acné. Comme le comédon grossi provoque une augmentation de pression dans le follicule, sa membrane finira par se rompre et provoquera la sortie de kératine et de sébum ainsi que l'inflammation de la peau ultérieurement. Les collections de neutrophiles et de lymphocytes dans l'épithélium folliculaire contribuent également probablement à la rupture de la paroi folliculaire (Figure n° 11) ([16], [63]).

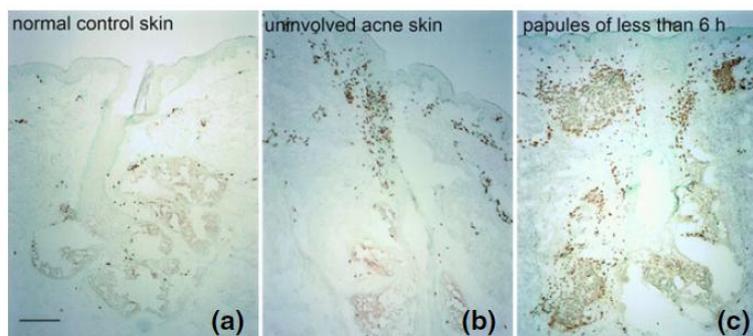


Figure n° 11 : Evènements inflammatoires (visualisation des lymphocytes T) impliqués dans les lésions d'acné [16]

Dans le cas du comédon ouvert ainsi que dans celui du comédon fermé, toutes les conditions sont réunies pour une prolifération bactérienne qui entrainera ensuite une phase inflammatoire (mécanisme de défense de l'organisme) [13].

Parmi les lésions inflammatoires, on distingue les papules, les pustules et les nodules.



Figure n° 12 : Papules
[59]

Les papules mesurent 1 à 4 mm de diamètre (Figure n° 12). Elles peuvent se développer spontanément ou constituer l'évolution d'un comédon préexistant. Ce sont des élévations de la peau, rouges, fermes et parfois douloureuses, entourées d'une auréole inflammatoire. A ce stade, l'infection du follicule pilo-sébacé est superficielle [13].



Figure n° 13 : Pustules
[59]

Les pustules sont plus grandes que les papules. L'inflammation reste superficielle mais est franche. Elles sont le plus souvent surinfectées avec une progression de l'infection vers le derme et l'hypoderme. Elles ont une couleur blanc-jaunâtre caractéristique en raison de la collection purulente qui se forme (Figure n° 13). Ce liquide peut s'évacuer ou, si la pustule se rompt, aller dans les couches profondes de la peau et constituer des nodules ([5], [13]).



Figure n° 14 : Nodules
[59]

Les nodules ont un diamètre supérieur à 5 mm. Ils représentent une atteinte plus profonde de la peau et leur évolution est plus longue (Figure n° 14). L'infection progresse vers le derme et l'hypoderme. Ils peuvent laisser des cicatrices. Leur évacuation nécessite parfois une intervention chirurgicale ([5], [13]).

Lorsque les lésions inflammatoires sont importantes ou qu'elles persistent longtemps, elles peuvent évoluer défavorablement, surtout si elles ont été manipulées ou mal soignées [13].



Figure n° 15 : Kystes
[14]

Les kystes sont de grandes lésions remplies de pus, présentes profondément dans la peau (Figure n° 15). Ce sont des lésions très douloureuses puisqu'elles sont très inflammatoires. Les kystes se forment suite au déversement du contenu du comédon dans la peau environnante et en réponse au système immunitaire local produisant du pus. Ce sont des comédons encapsulés, c'est-à-dire qu'ils sont entourés d'une coque fibreuse qui ne permet plus le drainage de la glande sébacée vers l'extérieur. Les kystes peuvent persister indéfiniment et laissent souvent des cicatrices profondes ([13], [44]).

Les cicatrices sont la complication la plus redoutée. Elles surviennent surtout dans les formes où l'inflammation est profonde (nodules et kystes). Elles peuvent prendre l'aspect de « microcratères » ou au contraire être en relief [13].

Notons qu'il existe des complications, heureusement rares de l'acné. Il s'agit de l'acné conglobata et de l'acné fulminans.

Pour l'acné conglobata, on voit apparaître des comédons de grande taille qui deviennent inflammatoires avec la formation de kystes qui peuvent fusionner et entraîner des cicatrices multiples [13].

L'acné fulminans correspond à une poussée brutale qui s'accompagne de fièvre et parfois de douleurs dans les articulations [13].

5. Classification de l'acné

La sévérité de l'acné dépend de la taille des lésions, de leur densité, de leur type et de leur distribution, ce qui rend difficile la création d'une méthode qualitative d'évaluation simple à utiliser. Depuis la publication du premier système formel de classification en 1956, il y a eu de nombreuses tentatives pour créer un système de classement simple, objectif et reproductible qui peut être utilisé à la fois en pratique clinique et dans les essais contrôlés [17].

La standardisation de l'évaluation de la sévérité de l'acné est essentielle à la fois pour les essais cliniques et pour l'efficacité des recommandations. L'échelle Global Evaluation Acne (GEA) a été développée en utilisant un essai clinique Investigator Global Assessment (IGA) comme point de départ. L'échelle en six grades a permis de fournir des évaluations cohérentes et reproductibles de la sévérité de l'acné [17].

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

Figure n° 16 : Echelle GEA
[17]

La société de dermatologie propose donc une évaluation de la gravité de l'acné à partir de cette échelle GEA qui prend en compte la nature des lésions (comédons, papules, pustules, nodules), leur caractère inflammatoire ou non et leur diffusion (Figure n° 16) (Annexe 1).

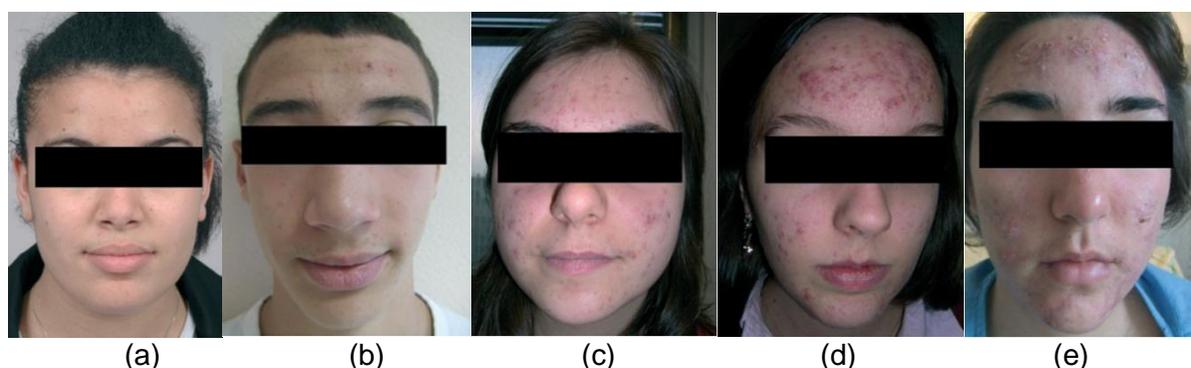


Figure n° 17 : Différents stades d'acné selon l'échelle GEA. (a) Pratiquement pas de lésions. (b) Acné légère. (c) Acné moyenne. (d) Acné sévère. (e) Acné très sévère
[17]

Sur la Figure n° 17 l'échelle GEA est illustrée suivant les différents stades de sévérité de l'acné.

II. Modifications en cas d'acné

L'acné se développe suite à de nombreuses modifications, que ce soit au niveau de la production de sébum, du développement bactérien ou de l'activation du système immunitaire de l'hôte (Figure n° 18).

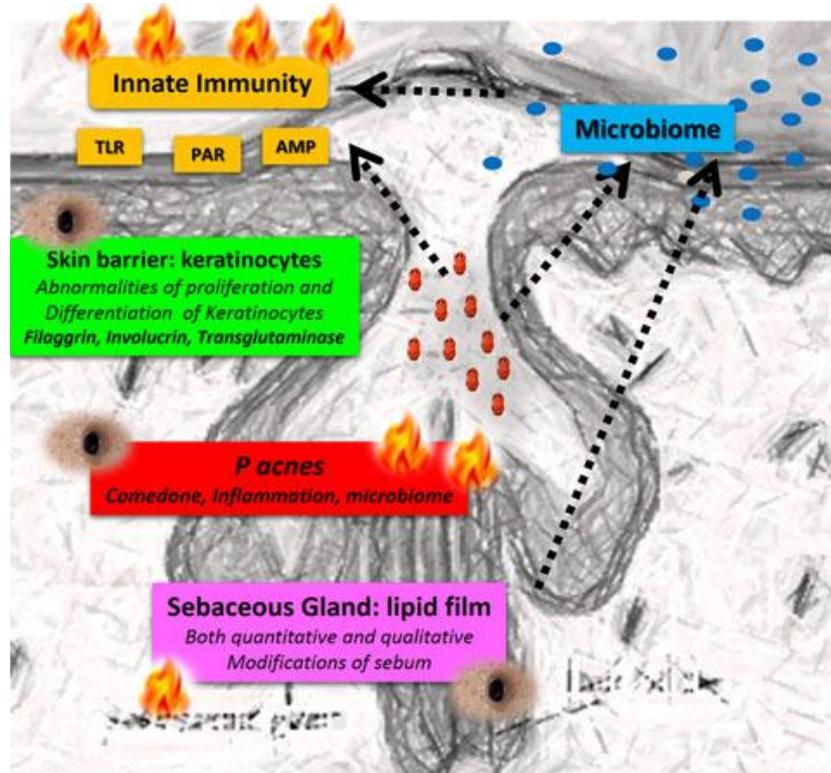


Figure n° 18 : Vue d'ensemble schématique des facteurs pathologiques intervenant dans l'acné [16]

1. Un excès de sébum

La pathogenèse de l'acné est multifactorielle et inclut une hyperactivité des glandes sébacées [50].

a. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées se situent dans l'épiderme, à la base de chaque poil du corps humain et sont à l'origine de la sécrétion du sébum. Par cette sécrétion, elles permettent à la peau de se protéger des agressions extérieures, en conservant une barrière épidermique mais également de garder une certaine élasticité et de lutter contre la déshydratation de la couche cornée ([52], [61]).

Elles jouent un rôle important dans la régulation des différentes fonctions de la peau notamment en régulant les fonctions endocrines, en participant au vieillissement hormonal et en exerçant un effet antibactérien direct et indirect via l'activation des récepteurs Toll-like Receptors (TLR) ([7], [27]).

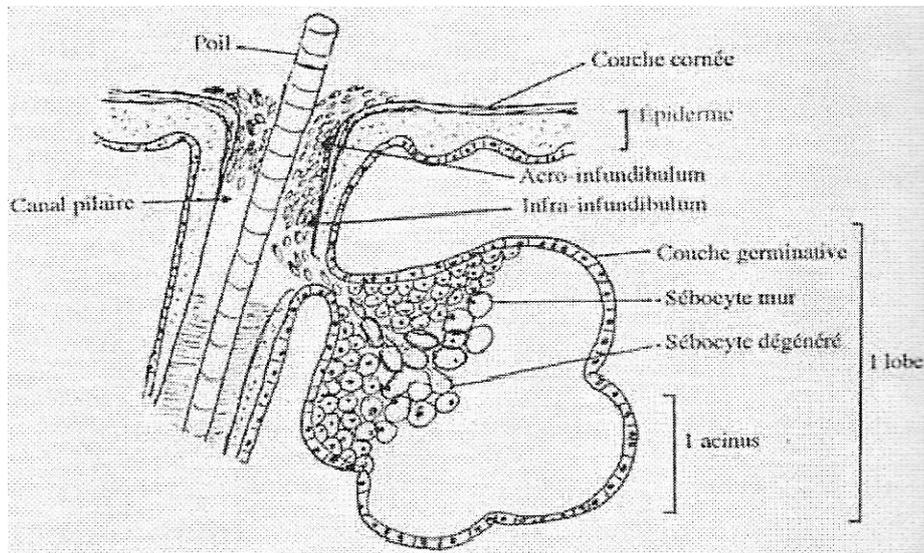


Figure n° 19 : Coupe schématique d'une glande sébacée
[3]

Les glandes sébacées sont des glandes acineuses, en grappes, et ont la même structure dans tout le corps. Elles sont composées d'un seul ou d'un ensemble de lobules (Figure n° 19). Les personnes sujettes à l'acné possèdent un nombre plus important de lobules par glande et la taille des follicules est en général augmentée ([3], [7], [21]).

Histologiquement ce sont des glandes pleines, sans lumière centrale, formées de cellules germinatives, peu différenciées, au niveau de la paroi, et de cellules polyédriques, claires, assez volumineuses, au centre, appelées sébocytes ([3], [52]).

Les sébocytes sont des kératinocytes modifiés. La différenciation de ces cellules se fait de façon centripète, vers le centre du lobule. Le sébocyte mature est cent à cent cinquante fois plus gros que la cellule initiale [7].

La glande est bordée par une couche de cellules basales aplaties, elle-même séparée du conjonctif dermique par une lame basale identique à celle qui dissocie l'épiderme du derme. Puis, on trouve la couche germinative qui repose sur cette membrane basale (Figure n° 19) [52].

Ce sont des glandes à sécrétion holocrine, c'est-à-dire que le produit de sécrétion, le sébum, est fait des cellules sébacées elles-mêmes. En effet, elles vont progressivement se charger en lipides au cours de leur maturation puis vont éclater et déverser leur contenu au niveau du canal excréteur de la glande puis de l'infundibulum. Le sébum remonte le long du poil dans ce canal jusqu'à la surface de la peau ([3], [52]).

Malgré sa mauvaise réputation, le sébum possède aussi des propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes puisque les sébocytes libèrent des peptides antimicrobiens comme les human Bêta-defensin (hBD) 1 & 2 et les cathélicidines [58].

b. Les fonctions des glandes sébacées

La fonction la plus évidente des glandes sébacées est d'excréter le sébum. D'autres fonctions sont probablement associées au développement de l'acné : la régulation de la stéroïdogenèse cutanée et de la synthèse locale des androgènes, l'interaction avec les neuropeptides (qui peuvent contrôler le développement de l'inflammation clinique dans l'acné), la synthèse des lipides spécifiques à l'activité antimicrobienne et des propriétés pro et anti-inflammatoires ([22], [66]).

La fonction des glandes sébacées est sensible à la stimulation par les hormones sexuelles et les corticostéroïdes surréniaux [50].

c. Le sébum

Le sébum humain, au sein de la glande, est un mélange de triglycérides (50%), d'acides gras libres (17%), de cires (esters d'acides gras et d'alcools) (20%), de squalènes (8%) et du cholestérol (2%) et de ses esters (3%) (Figure n° 20) ([7], [12]).

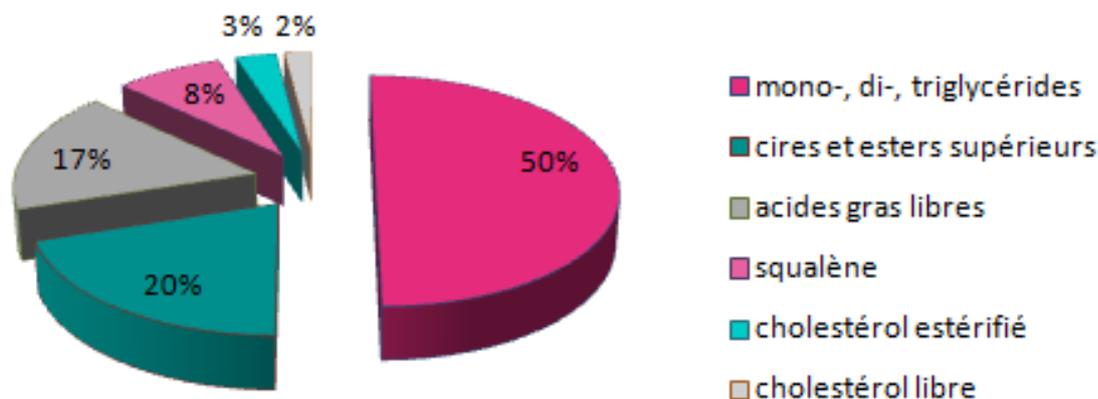


Figure n° 20 : Composition du sébum et proportion de ses constituants [12]

En raison de l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres par les bactéries (*dont P. acnes*), le pourcentage des différents composants du sébum sur la peau est différent de celui retrouvé au sein des glandes [58].

Le sébum produit par nos glandes sébacées change en qualité et en quantité avec l'âge ; son volume excrété augmente à l'âge adulte puis diminue avec les années [58].

La surface lipidique de la peau au moment de la pré-puberté est composée principalement de cholestérol et d'esters de cholestérol alors que le sébum adulte comporte des chaînes plus courtes d'acides gras (AG C16), des squalènes, des triglycérides et des alcools gras [58].

En période de pré-puberté, la sécrétion de sébum est réduite. Elle atteint son maximum durant la puberté puis diminue doucement tout comme la production d'hormones sexuelles, les androgènes [7].

L'augmentation du taux d'excrétion de sébum et le changement dans sa composition durant la période de puberté sont accompagnés d'une densité plus importante de *Propionibacterium* [58].

Parmi les acides gras, comme évoqué précédemment, un haut niveau d'AG Δ^6 C16 est présent, incluant l'acide sapiénique et son dérivé, l'acide sébaléïque. Ce dernier est un substrat polyinsaturé de l'acide palmitique. Ces deux acides gras sont propres à l'espèce humaine et sont transformés en puissants agents chimio-attractants, l'acide 5-oxo-octodécadiénoïque, dans les neutrophiles et les kératinocytes, grâce aux enzymes lipoxygénase [58].

L'acide laurique, un acide gras à douze carbones représente seulement 1 à 2% des acides gras libres et est quatre à soixante fois plus puissant que le peroxyde de benzoyle contre *P. acnes in vitro* [58].

d. Les récepteurs

Les sébocytes humains ont une activité biologique et métabolique importante. De nombreux récepteurs présents sur ces cellules contrôlent la prolifération, la différenciation et la synthèse des lipides [7].

On retrouve deux groupes importants de récepteurs nucléaires [7] :

- les récepteurs stéroïdiens (récepteurs aux androgènes et à la progestérone)
- les récepteurs thyroïdiens (entre autres, les récepteurs α et β aux œstrogènes, les récepteurs RAR α et γ à l'acide rétinoïque, les co-récepteurs de RAR : RXR α , β et γ).

La synthèse de lipides requiert des androgènes et PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) [22].

Les récepteurs PPAR sont présents dans les sébocytes humains et régulent de nombreux gènes du métabolisme des lipides dans les mitochondries, les peroxysomes et les microsomes [66].

e. Les hormones

L'acné démarre au début de la puberté et coïncide avec l'augmentation de la production sébacée stimulée par un taux croissant d'androgènes. La fonction des glandes sébacées dans l'acné est influencée par de nombreuses hormones incluant les androgènes, le Corticotropin Releasing Hormone (CRH), la vitamine D et l'Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1) [50].

Particulièrement, l'activité de la glande sébacée est contrôlée par les hormones sexuelles. Les hormones dominantes sont les androgènes d'origine testiculaire, ovarienne ou surrénalienne : la testostérone, l'androstènedione, la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate [52].

Dans le sang, la testostérone se lie à la Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) et à l'albumine et seule la testostérone dans sa forme libre pénètre dans le sébocyte (soit 1% environ). Dans ce dernier, une enzyme, la 5 α -réductase transforme la testostérone libre en dihydrotestostérone (DHT), sa forme active (Figure n° 21) [52].

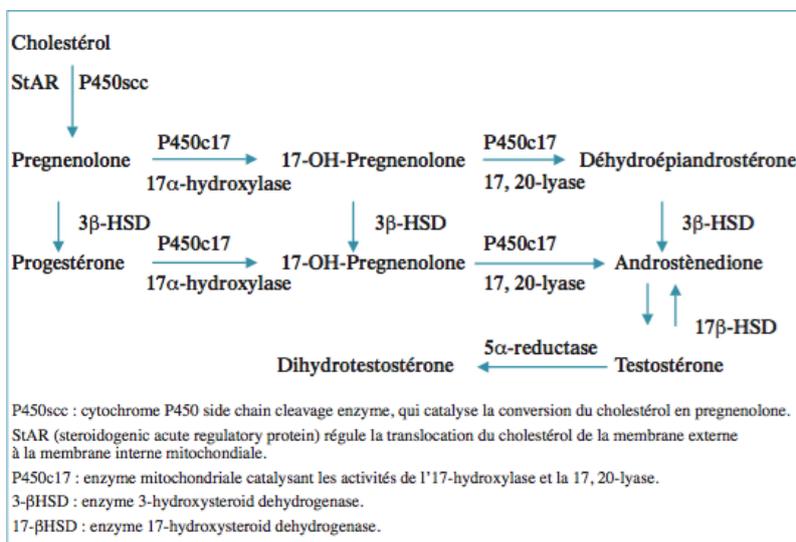


Figure n° 21 : Synthèse des hormones stéroïdes [52]

Elle se lie alors à un récepteur cytosolique spécifique pour gagner le noyau cellulaire et activer les synthèses enzymatiques et protéiques nécessaires à la production de sébum. Les autres androgènes sont actifs après transformation en testostérone [52].

Les androgènes sont connus pour stimuler la prolifération des sébocytes au niveau du visage mais pas des jambes, par exemple, et ces réponses différentielles peuvent expliquer les localisations spécifiques des lésions d'acné sur le corps [21].

On comprend ainsi que la production excessive d'androgènes provoque une augmentation de la production de sébum et une variation de la sévérité de l'acné. Lorsque les follicules manquent de récepteurs aux androgènes, ils peuvent développer une séborrhée mais pas de comédons ni de lésions d'acné inflammatoire. Une peau qui ne réagit pas aux androgènes ne produit pas de sébum et ne développe pas d'acné [22].

2. Les bactéries

Malgré la grande prévalence de l'acné, sa pathogénèse est progressivement élucidée et semble impliquer principalement, en plus de l'augmentation de production sébacée, une colonisation bactérienne [23].

a. La colonisation bactérienne

La colonisation bactérienne est favorisée par la production excessive de sébum, son accumulation et l'obstruction du canal pileux [7].

Une étude utilisant la microscopie à fluorescence a été réalisée pour tester l'occurrence de *P. acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*, et des bactéries à Gram négatif et DAPI-positives, ainsi que des corps fongiques [28].

Les tissus « contrôles » venaient de régions sébacées et contenaient en moyenne cinq follicules pileux.

Les tissus « échantillons », au nombre de cent trente-trois, provenaient de cent dix-sept patients.

Pour les participants « contrôles », deux tiers (n = 76 ; 65%) ont montré une colonisation cutanée avec des bactéries et/ou des champignons (Figure n° 22).

	Stratum corneum (n)	Hair follicle (n)	
		Biofilm	Single cells/microcolony
<i>Propionibacterium acnes</i>	22	42 ^b	36
<i>Propionibacterium granulosum</i>	6	8	2
Gram-positive bacteria	5	4	5
Fungi	10	2	2

^aThe same sample could contain more than one species in more than one anatomical location and more than one type of colonization (biofilm, single cells/microcolonies). ^bIncluding nine dual-species biofilms.

Figure n° 22 : Colonisation microbienne chez 76 patients « contrôles »
Un même échantillon peut contenir plusieurs espèces dans plusieurs localisations anatomiques et plusieurs types de colonisations (biofilm, cellule isolée, microcolonie).
[28]

Parmi eux :

- vingt et un (28%) avaient exclusivement une colonisation dans les follicules pileux,
- neuf (12%) dans le *stratum corneum* uniquement,
- et quarante six (60%) dans les deux compartiments.

Aucun des échantillons contrôle n'était positif pour *P. avidum* [28].

Dans un échantillon de peau humaine, la colonisation du follicule pileux a été documentée dans une médiane de 40% des follicules pileux. Les micro-organismes ont été rencontrés soit seuls, soit en communautés multispecies [28].

Les communautés bactériennes biofilm-like ont été détectées chez quarante-sept (40%) participants « contrôles ». Ces biofilms ont été définis comme une matrice enveloppée, une communauté de cellules jointives¹ de plus de mille cellules bactériennes. Les biofilms de *P. acnes* monospécies étaient plus fréquents et ont été retrouvés dans environ 25% des follicules pileux présents dans un échantillon de peau humaine. Les biofilms constitués de *P. acnes* et *P. granulosum* ou *P. acnes* et une bactérie à Gram positif ont été visualisés dans, respectivement, sept (6%) et deux (2%) échantillons. Dans ces biofilms, les cellules des espèces individuelles se regroupent dans le même follicule pileux et forment des entités séparées anatomiquement. Ainsi sur la figure suivante, on distingue les populations de *P. acnes* en vert et celles de *P. granulosum* en rouge dans un follicule pileux d'un échantillon contrôle, visualisé par microscopie (Figure n° 23) [28].

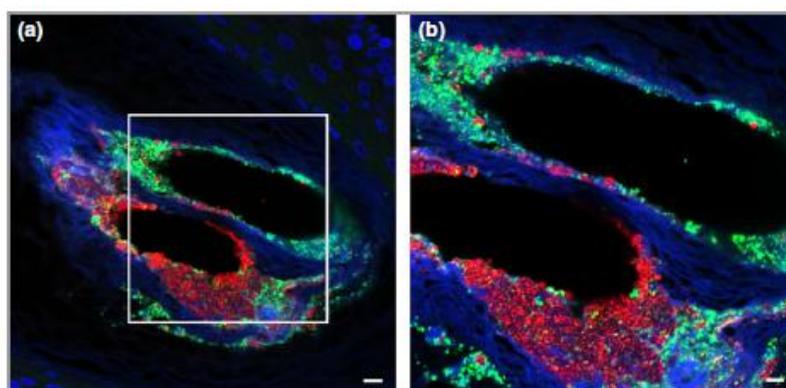


Figure n° 23 : Visualisation de *P. acnes* et *P. granulosum* dans un follicule pileux
Imagerie microscopique à balayage laser confocal d'un échantillon « contrôle ».

(a) Populations distinctes de *P. acnes* (en vert) et de *P. granulosum* (en rouge) dans un follicule pileux d'un échantillon « contrôle » marqué avec les antisérums/anticorps respectifs ;
barre d'échelle 10 μm .

(b) Gros plan de la zone marquée en (a), barre d'échelle 5 μm .
[28]

Une colonisation bactérienne du derme ou des glandes sudoripares n'a été détectée dans aucun des échantillons [28].

Vingt-huit échantillons de tissus de vingt-six patients acnéiques ont été, par ailleurs, examinés par rapport à la colonisation bactérienne, dont vingt-trois (88%) venant de la zone du visage.

Les échantillons de peau acnéique contenaient en moyenne trois follicules pileux.

Treize patients (50%) ont montré une colonisation bactérienne et/ou fongique.

Parmi eux :

- neuf (35%) avaient une colonisation dans le follicule pileux,
- alors que quatre (15%) avaient des bactéries et/ou des champignons uniquement dans le *stratum corneum*.

Dans un échantillon de peau humaine, environ 33% des follicules pileux sont colonisés avec des bactéries et/ou des champignons. Huit patients (67%) avec des comédons et cinq (45%) avec des lésions inflammatoires étaient colonisés. Les comédons ont montré des preuves d'un biofilm (n = 5) ou d'une petite masse microbienne (n = 3). Les lésions inflammatoires/follicules pileux ont montré une colonisation avec un biofilm (n = 1) ou une micro-colonie (n = 2) [28].

¹ Attachées par leur paroi

P. acnes a été identifié chez trois patients (12% ; deux comédons, une lésion inflammatoire). Dans ces trois échantillons, une médiane de 40% des follicules pileux ont montré des biofilms de *P. acnes*. Un patient a été testé positif pour cette bactérie et les bactéries à Gram positif dans le même follicule pileux [28].

Un biofilm de *P. granulosum* a été détecté chez un patient [28].

Sur la figure suivante, on observe les populations de *P. acnes* en vert et de bactéries à Gram positif en rouge dans un comédon d'une peau acnéique (Figure n° 24) [28].

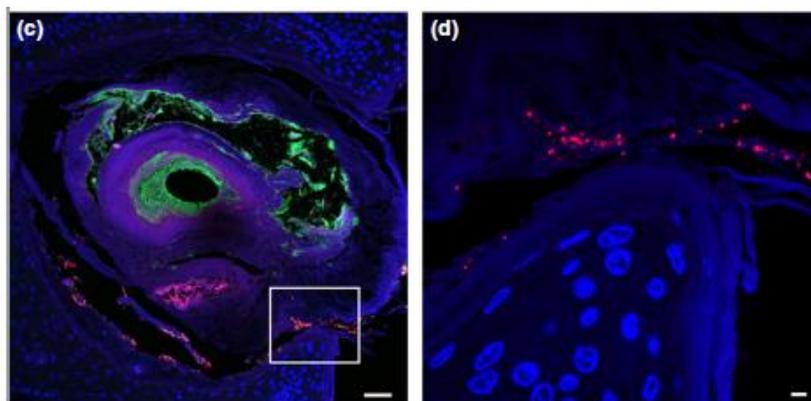


Figure n° 24 : Visualisation de *P. acnes* et de bactéries à Gram positif dans un comédon
Imagerie microscopique à balayage laser confocal d'un échantillon « contrôle ».

(c) Populations distinctes de *P. acnes* (en vert) et de bactéries à Gram positif (en rouge) marquées avec les antisérums/anticorps respectifs dans un comédon d'une peau acnéique ; barre d'échelle 50 μm .

(d) Gros plan de la zone marquée en (c) ; barre d'échelle 5 μm .

[28]

Les cocci uniquement étiquetés DAPI peuvent être détectés comme biofilm ($n = 1$) ou comme une petite agrégation ($n = 4$). Comme dans les échantillons « contrôles », *P. avidum* n'a été détecté dans aucun échantillon d'acné étudié [28].

Cette étude soulève donc la présence d'une colonisation microbienne dans le follicule pileux des tissus « contrôles » et « échantillons ». Nous pouvons noter que *P. acnes* a été la bactérie rencontrée la plus fréquemment [28].

b. Les micro-organismes

Un important facteur impliqué dans l'acné inflammatoire est la colonisation de l'unité pilo-sébacée par les micro-organismes [23].

Ceux que l'on retrouve le plus souvent sur la peau des patients souffrant d'acné inflammatoire incluent une levure : *Pityrosporum spp.* ; et des bactéries : les staphylocoques à coagulase négative et *P. acnes* [23].

De nombreux *Staphylococcus spp.* ont été détectés dans le contenu folliculaire d'acné inflammatoire. *Staphylococcus spp.* comprend des staphylocoques à coagulase négative (CNS) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Il a déjà été rapporté que *S. aureus* n'était pas détecté dans les lésions d'acné. Nous pouvons donc conclure que *Staphylococcus spp.* qui est présent dans le contenu folliculaire ne se compose que de CNS [1].

La suppression de *Pityrosporum spp.* et des staphylocoques en utilisant respectivement des traitements antifongiques et antibiotiques n'a pas d'effet sur l'acné mais la résistance des staphylocoques aux antibiotiques apparaît bien avant les réponses observées au traitement.

De plus, alors que l'infection expérimentale d'un kyste stérile avec des *Staphylococcus epidermidis* vivants et des *P. acnes* morts ne cause pas d'inflammation, les *P. acnes* vivants en cause une. Ces données suggèrent un rôle important de *P. acnes* comme agent étiologique de l'acné inflammatoire [23].

Les microcomédons sont donc habités principalement par *P. acnes*. Une autre bactérie, *S. epidermidis* est également présente, ainsi que le champignon *Malassezia furfur*, également appelé *Pityrosporum ovale* [7].

Une étude menée sur quinze patients acnéiques japonais a montré que le nombre de *Malassezia spp.* à la surface de la peau était corrélé avec le nombre d'acné inflammatoire (Figure n° 25) [1].

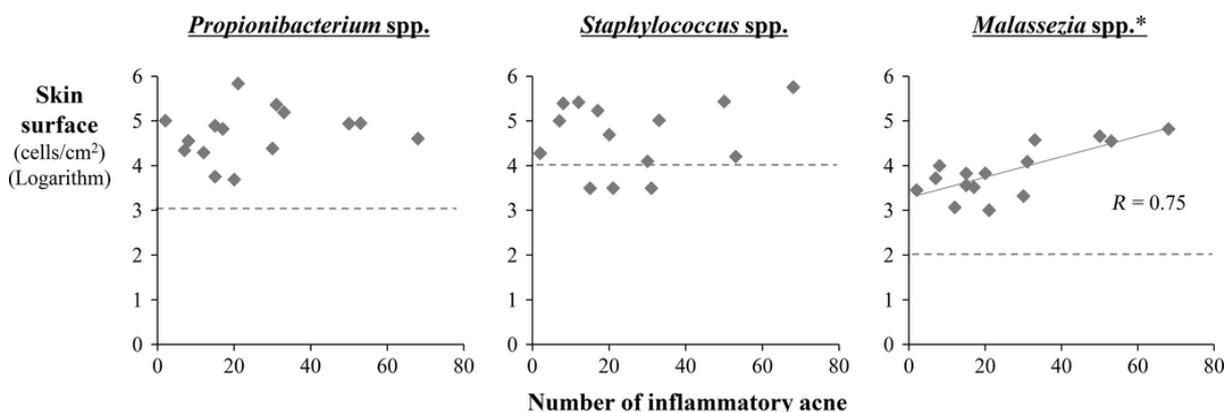


Figure n° 25 : Corrélations entre le nombre de lésions d'acné inflammatoire et le nombre de micro-organismes à la surface de la peau de patients acnéiques non traités
Les lignes en pointillés indiquent la limite de détection (n = 15)

* : différences significatives.
[1]

De plus, le nombre de *Malassezia spp.* à la surface de la peau est corrélé avec celui du contenu folliculaire (Figure n° 26) [1].

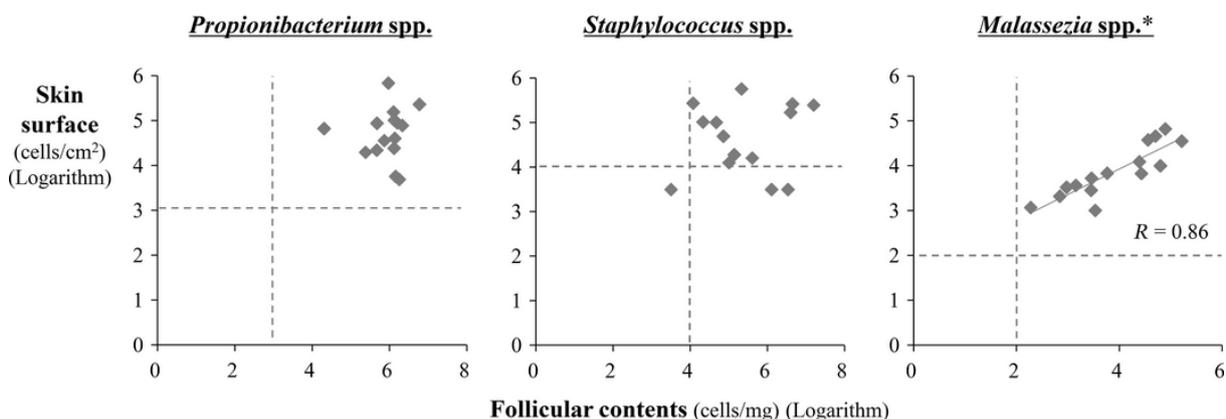


Figure n° 26 : Corrélations entre le nombre de micro-organismes à la surface de la peau et dans le contenu folliculaire de patients acnéiques non traités
Les lignes en pointillés indiquent la limite de détection (n = 15).

[1]

L'acné est en lien avec la quantité de sébum et il a été établi que le nombre de *Malassezia spp.* en dépend aussi. Ceci indique la possibilité que *Malassezia spp.* est intimement lié à l'acné [1].

Le volume de cette levure est approximativement cent fois celui de *Propionibacterium spp.* et *Staphylococcus spp.* *Malassezia spp.* montre une forte activité lipasique, plus de cent fois celle de *P. acnes* par cellule. De plus, il augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires des cellules mononucléées et des kératinocytes. Nous pouvons donc considérer que l'influence de *Malassezia spp.* sur l'acné ne peut être négligée [1].

Le microbiote du contenu folliculaire et celui à la surface de la peau ont été comparés. Dans le contenu folliculaire, les bactéries *Propionibacterium spp.* et *Staphylococcus spp.* ont été les plus rencontrées ainsi que la levure *Malassezia spp.* Le microbiote de la surface cutanée est le même. Dans ces microbiotes, le taux de *P. acnes* correspond au taux de *Propionibacterium spp.* et il est important (Figure n° 27) [1].

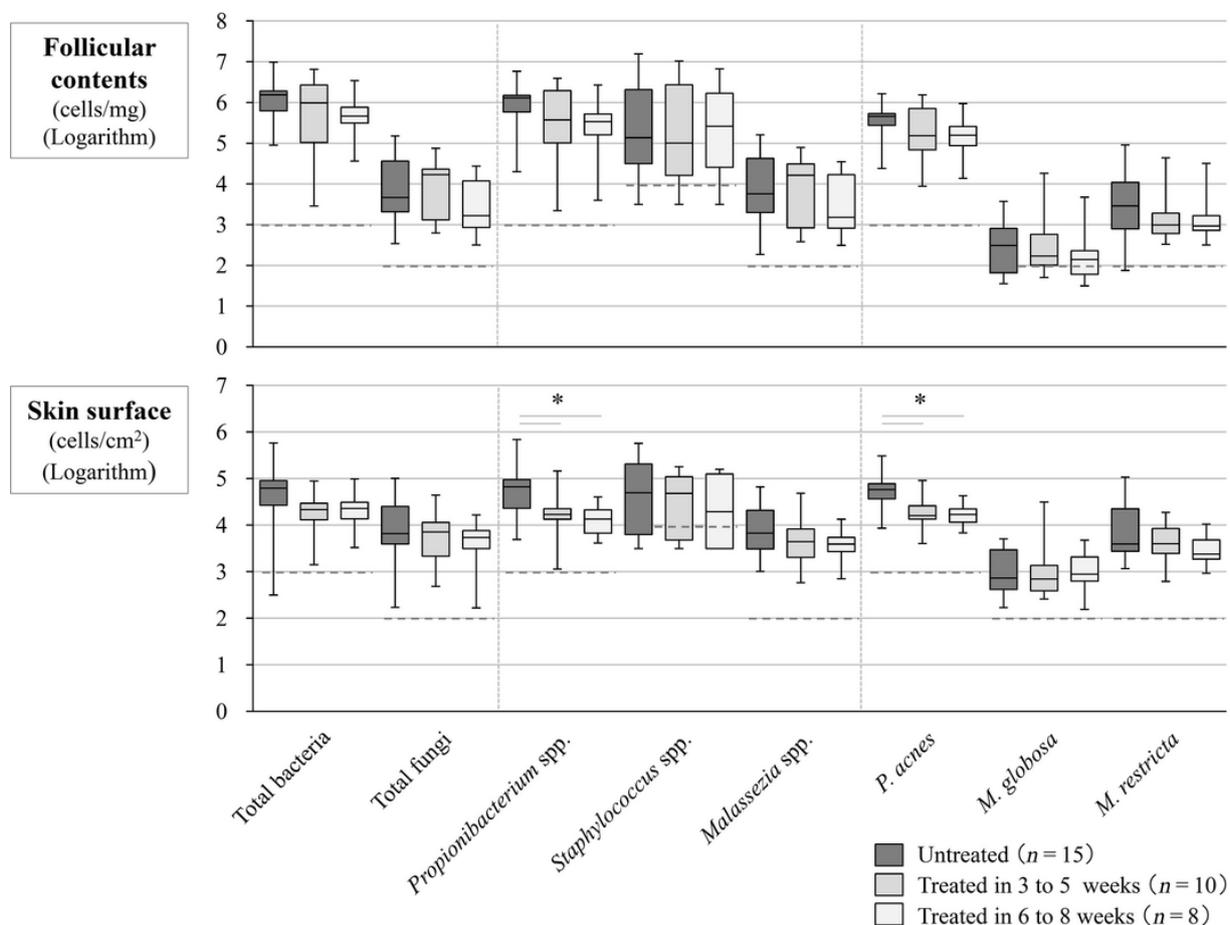


Figure n° 27 : Microbiote du contenu folliculaire et à la surface de la peau de patients acnéiques

Les lignes en pointillés indiquent la limite de détection.

* : différences significatives.

[1]

Ce résultat indique que *P. acnes* augmente sensiblement dans les lésions d'acné, ce qui s'explique par le fait que l'environnement anaérobie et lipophile du follicule lui convient. De surcroît, son taux de croissance est plus rapide que *Malassezia spp.* *P. acnes* augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires à partir des cellules mononucléées et des kératinocytes et libère un facteur chimiotactique neutrophile. L'une des principales caractéristiques de l'acné inflammatoire est donc *P. acnes* [1].

c. Inflammation liée aux bactéries

Grâce à la présence de lipases, les micro-organismes hydrolysent les di et triglycérides du sébum en acides gras libres qui ont des effets irritants, pro-inflammatoires et qui intensifient la kératose folliculaire [7].

Certaines bactéries comme *P. acnes* produisent également des hyaluronidases, protéases et neuraminidases qui ont un effet pro-inflammatoire. Ce micro-organisme libère des facteurs chimiotactiques de faible poids moléculaire (peptides) qui attirent des polynucléaires neutrophiles, acteurs importants de l'immunité innée ([7], [26]).

De plus, il active la voie alterne du complément, qui est un autre composant de l'immunité innée, grâce à la reconnaissance des cellules de sa paroi qui contiennent du mannose par le composant C3b. Le complexe ainsi formé va aboutir à la formation de la C3 convertase puis de la C5 convertase. Cette dernière va permettre la formation du complexe d'attaque membranaire et la lyse du pathogène (Figure n° 28) ([7], [26]).

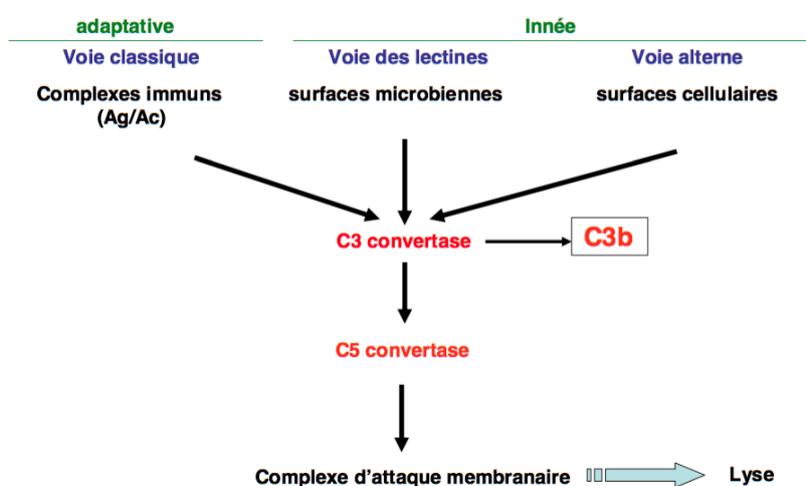


Figure n° 28 : Différentes voies d'activation du complément [26]

Le complément a également des fonctions inflammatoires grâce notamment à la libération du C5a lors de la lyse de la C5 convertase. Cette protéine plasmatique, en plus d'être un facteur chimiotactique, est une anaphylatoxine, c'est-à-dire qu'elle va être capable de se fixer sur son récepteur, présent sur les cellules immunes pour amplifier leur activité. Par exemple, elle peut reconnaître les polynucléaires et induire leur dégranulation ou encore les cellules endothéliales pour augmenter la perméabilité vasculaire ([7], [26]).

Il est à noter que les différentes souches de *P. acnes* ont des effets sur le système immunitaire inné mais aussi sur la réponse adaptative, en activant, par exemple, la voie classique du complément [16].

3. Immunité et inflammation

La phase inflammatoire débute dès qu'il y a assez de bactéries dans la glande sébacée pour entraîner une réponse de défense de l'organisme et une inflammation du follicule [13].

Toutefois, plusieurs lignes convergentes de résultats indiquent que l'inflammation peut être présente tout au long du développement des lésions d'acné, à la fois pendant les dernières étapes lors de la présence de papules, pustules et nodules, mais également durant les étapes plus précoces du développement des lésions, dans les microcomédons et les comédons. En effet, de nombreux médiateurs inflammatoires ont été impliqués dans le développement de l'inflammation dans les deux cas (Figure n° 29) [57].

INFLAMMATORY MEDIATOR	FOUND IN ACNE LESIONS	
	EARLY-STAGE ACNE LESIONS	LATE-STAGE ACNE LESIONS
<i>Propionibacterium acnes</i>	✓	✓
Cytokines	✓	✓
Defensins	✓	✓
Peptidases	✓	
Neuropeptides	✓	
Immunocompetent cells	✓	✓

Figure n° 29 : Médiateurs inflammatoires associés aux étapes précoces et tardives des lésions d'acné [57]

Le système immunitaire humain a deux composants majeurs : le système immunitaire non-spécifique, inné et le système immunitaire spécifique, adaptatif [16].



Figure n° 30 : Immunité innée [16]

La réponse immunitaire innée se déroule de façon précoce et fournit à l'organisme la première ligne de défense contre les structures pathogènes communément rencontrées (Figure n° 30). Elle protège l'hôte dans les premières phases d'une stimulation infectieuse et repose sur une série de récepteurs (Pattern Recognition Receptors ou PRR) et de molécules qui reconnaissent les motifs moléculaires conservés, retrouvés principalement sur les micro-organismes (Pathogen-Associated Molecular Patterns ou PAMP) [16].

L'une des fonctions principales de la peau est de distinguer les stimuli nocifs des stimuli inoffensifs. En plus d'être une barrière physique, de nombreux éléments du système immunitaire

cutané crée un mécanisme de défense immunologique, résultant finalement en une barrière comme le tractus intestinal ou respiratoire. Ces éléments peuvent être stimulés par des blessures physiques, chimiques, mécaniques ou des pathogènes de différentes origines. Il existe de nombreuses voies conçues pour éliminer les organismes invasifs ainsi que les cellules hôtes malades ou endommagées. Les composants principaux de l'immunité innée de la peau sont les cellules cutanées, les facteurs solubles et différents types de cellules hématopoïétiques ; des exemples spécifiques pour chacun sont listés sur la Figure n° 31 [16].

Skin cells
Interfollicular keratinocytes
Follicular keratinocytes
Merkel cells
Mast cells
Langerhans cells
Sebocytes
Soluble factors
Complement
Antimicrobial peptides
Chemokines
Cytokines
Metalloproteases, inhibitors of Metalloproteases
Hematopoietic cells
Monocytes/macrophages
Dendritic cells, plasmacytoid type
Natural killer (NK) cells
Polymorphonuclear cells (PMNs) or neutrophils

Figure n° 31 : Composants du système immunitaire cutané inné [16]

Dans l'épiderme, les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans peuvent recruter des cellules dendritiques, des macrophages, des cellules Natural Killer (NK) et des polynucléaires (PMN). Dans le but de reconnaître rapidement une grande variété d'organismes pathogènes, ces cellules dépendent de PRR bien conservés, créés par l'ADN natif et répondent à des PAMP particuliers. Ces PAMP sont partagés par de nombreux pathogènes permettant au système immunitaire inné d'organiser une réponse rapide qui est non spécifiquement active contre de nombreuses stimulations [16].

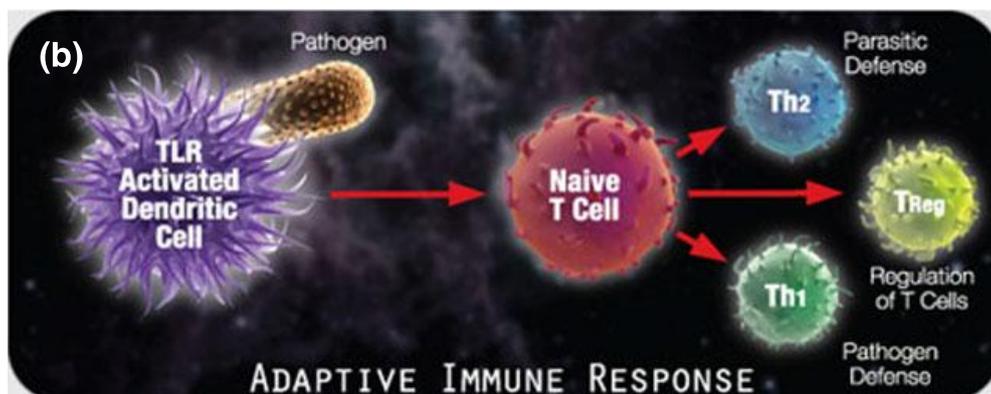


Figure n° 32 : Immunité adaptative [16]

Plusieurs théories ont tenté d'expliquer les mécanismes impliqués dans le déclenchement de la réponse adaptative, c'est-à-dire la régulation de l'activation des lymphocytes en réponse à des antigènes du non-soi. La plupart proposent que l'interaction des molécules associées au pathogène avec les récepteurs ou molécules de la réponse innée résulte en l'activation des

voies non-spécifiques qui fournissent les signaux nécessaires à la régulation de l'activation des lymphocytes T et B et ainsi, le système immunitaire spécifique (Figure n° 32). En effet, l'immunité innée a deux fonctions essentielles : l'élimination du pathogène (via la phagocytose ou la lyse par le système du complément) et l'activation du système immunitaire adaptatif. Ce dernier nécessite du temps pour cibler les antigènes individuels ; en raison de cet engagement, il conserve une mémoire contre n'importe quel agent irritant ou provoquant une maladie rencontrée [16].

La réponse immunitaire adaptative fait intervenir la production d'anticorps qui permettront de neutraliser puis d'éliminer le pathogène. Cette immunité permet de supprimer sélectivement les micro-organismes et de constituer une mémoire immunitaire (portée par les lymphocytes B et T) pour avoir une réponse plus rapide et plus efficace lors d'une deuxième rencontre [25].

a. Les toll-like receptors

Une famille importante de PRR est connue comme les toll-like receptors (TLR). Ils peuvent initier les réponses immunitaires innées et influencer plus tard les réponses immunitaires adaptatives. Ce sont des facteurs de la réponse de l'hôte à de nombreux pathogènes comme les virus, les champignons ou les bactéries. Les TLR sont des glycoprotéines transmembranaires, présents sur les kératinocytes et les cellules de Langerhans épidermiques, qui s'activent suite à la reconnaissance de PAMP tels que les composants de la paroi cellulaire bactérienne (peptidoglycanes, lipopolysaccharides) ou du matériel génétique (Figure n° 33) ([7], [16]).

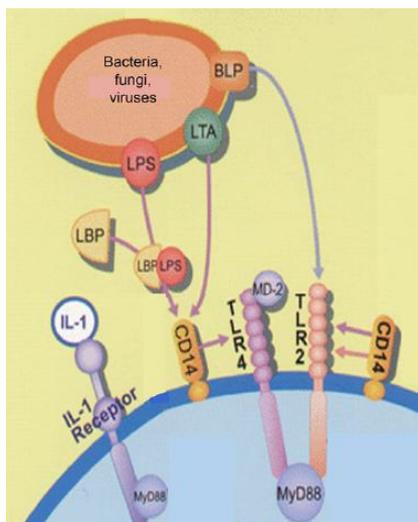


Figure n° 33 : Les toll-like receptors dans l'immunité innée
 Composants de la paroi bactérienne : BLP (Bacterial Lipopeptide), LTA (acide lipotéichoïque), LPS (lipopolysaccharide).
 LBP : Lipopolysaccharide Binding Protein.
 [16]

Ils reconnaissent les structures moléculaires conservées comme les lipopolysaccharides (LPS) dans les bactéries à Gram négatif, les peptidoglycanes (PGN) dans les bactéries à Gram positif, les glycanes riches en résidus mannosyl dans les levures et les lipoarabinomannanes dans les mycobactéries [23].

Ces récepteurs sont divisés en sous populations extra et intracellulaires. Les récepteurs à la surface cellulaire montrent une activité antibactérienne, stimulent l'activité phagocytaire et les signaux encourageant la maturation cellulaire. Pour les molécules intracellulaires, elles

permettent de reconnaître principalement les virus et d'activer les gènes stimulant l'activité antivirale [7].

Les TLR ont des domaines transmembranaires et cytoplasmiques homologues aux récepteurs pour l'Interleukine-1 (IL-1), qui initie la cascade de signaux intracellulaires. Ils permettent l'activation de facteurs nucléaires qui influencent la transcription et l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. L'activation des TLR stimule l'expression, entre autres, de cytokines (Tumor Necrosis Factor (TNF), IL-1 β , IL-6, IL-12), chimiokines (IL-8, GRO- α , MCP-1,2,3, MIP1 α/β , RANTES), peptides antibactériens (β -défensines, cathélicidines), molécules de co-stimulation (CD40, CD80, CD86) et facteurs d'adhésion (ICAM-1) [7].

Par exemple, TLR2 réagit surtout aux peptidoglycanes des bactéries à Gram positif et TLR4 aux lipopolysaccharides des bactéries à Gram négatif. L'activation des TLR stimule une variété de voies intracellulaires qui provoquent une libération de cytokines pro-inflammatoires et immuno-modulatrices (IL, TNF) [16].

L'expression de TLR-2 et TLR-4 dans des biopsies d'épiderme de dix-huit patients acnéiques a été comparée à trois biopsies de peau saine [47].

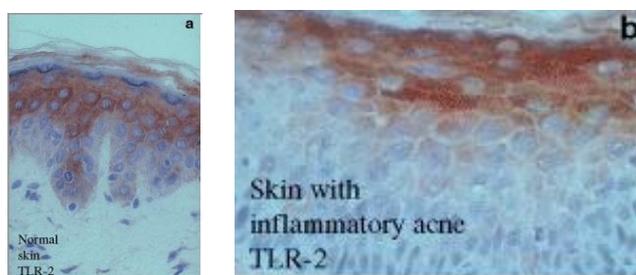


Figure n° 34 : Expression des TLR-2 sur des biopsies cutanées de peau saine (a) et de peau acnéique (b) [47]

Pour TLR-2, on remarque un marquage cytoplasmique modéré (++) dans les couches suprabasales de l'épiderme des trois biopsies de peau saine (Figure n° 34 - a). Le marquage était plus intense (+++) dans les couches suprabasales de l'épiderme de toutes les biopsies de lésions acnéiques, et a augmenté vers les couches supérieures (Figure n° 34 - b) [47].



Figure n° 35 : Expression des TLR-4 sur des biopsies cutanées de peau saine (c) et de peau acnéique (d) [47]

Pour TLR-4, l'intensité de son expression était faible (+) pour toute l'épaisseur de l'épiderme des trois biopsies de peau saine (Figure n° 35 - c). Le marquage cytoplasmique était d'intensité modérée (++) dans l'épiderme des biopsies des lésions d'acné et plus intense (+++) dans les couches superficielles (Figure n° 35 - d) [47].

Nous pouvons donc comprendre que l'expression de TLR-2 et TLR-4 est plus importante dans l'épiderme des lésions d'acné inflammatoire avec une intensité plus marquée dans les couches superficielles puisque les biopsies ont été réalisées sur ce type de lésions

superficielles. Comme observé dans la peau saine, l'expression est plus intense pour TLR-2 que pour TLR-4. Elle augmente aussi avec le degré de différenciation des kératinocytes. Par conséquent, il y a une augmentation du nombre de TLR ou de la compatibilité des récepteurs pour leurs ligands dans les lésions d'acné inflammatoire [47].

En résumé, les pathogènes qui parviennent à traverser les barrières physiques et chimiques de l'épiderme sont rapidement reconnus par les récepteurs comme les TLR et ensuite attaqués par les cellules hématopoïétiques (PMN ou NK) et/ou les substances sécrétées comme les peptides antimicrobiens (AMP). Dans ce processus, les réponses inflammatoires peuvent être déclenchées, ce qui mène à des auto-blessures tissulaires non voulues, des cycles de croissance tissulaire anormaux, et des perturbations de régulation négative des réponses immunes dans l'environnement local menant à certaines pathologies [16].

b. Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (AMP), découverts dans les années 1980, sont considérés comme un mécanisme primitif d'immunité et ont montré une activité contre un éventail de bactéries, mycobactéries, protozoaires, champignons, levures et virus. Ils peuvent également agir comme immunomodulateurs et renforcer l'immunité. Ils sont produits par quasiment toutes les cellules humaines, de façon constitutive et sont inductibles lors de stimuli inflammatoires ou en présence de pathogènes ([24], [27]).

La peau saine est protégée par les AMP sécrétés de façon constitutive comme les psoriasines (S100A7), la RNase 7 et la calprotectine (hétérodimère de S100A8/A9). De plus, les glandes sudoripares libèrent l'AMP anionique dermcidine [24].

D'autres AMP comme la human Bêta-Defensin (hBD)-2 et hBD-3 ainsi que la cathélicidine LL-37 ont une expression faible dans la peau saine mais sont induits durant l'inflammation et l'infection cutanée. Ils sont principalement produits par les cellules épithéliales et les neutrophiles. Les AMP peuvent jouer un rôle double dans l'immunité innée cutanée : d'un côté, leur activité antimicrobienne puissante contribue à la mort directe et rapide des microbes, d'un autre côté, nombre d'entre eux ont des fonctions immunomodulatrices avec des activités chimiotactiques, angiogéniques, l'induction de l'expression de composants de la matrice extracellulaire ou de la libération de cytokines. Par contraste aux effets inflammatoires, certains AMP ont aussi des effets anti-inflammatoires [24].

La régulation positive de hBD-2 dans les lésions d'acné peut être accompagnée d'une intensification du scénario inflammatoire en raison de ses propriétés. Elles incluent des activités chimiotactiques ainsi que l'induction de différentes chimiokines et cytokines. De plus, la stimulation de la migration et de la prolifération des kératinocytes par les bêta-défensines comme hBD-2 peut contribuer à la formation des comédons [24].

HBD1 a une activité permanente dans les kératinocytes, alors que les hBD2-4 sont produits par les kératinocytes sous l'influence de l'IL-1, du TNF et des lipopolysaccharides (LPS) [7].

Les défensines ont été impliquées dans la formation des lésions d'acné précoces. Il existe un ARNm constitutif et une expression de la protéine dans les glandes sébacées de peau saine, là où les défensines peuvent jouer un rôle dans la protection des unités pilosébacées contre les invasions microbiennes. Particulièrement, il y a une régulation positive marquée des β -défensines-1 et 2 dans la plupart des lésions d'acné vulgaire. L'expression des β -défensines-1 est importante dans les comédons, encore plus que dans les pustules. Dans les comédons, l'immunoréactivité β -défensine-1 a été retrouvée dans les couches suprabasales de l'épithélium lésionnel et péri-lésionnel, le canal pilosébacé, la glande sébacée, et le follicule pileux. Etant donné que les cytokines pro-inflammatoires peuvent réguler positivement les β -défensines, la régulation positive observée de β -défensine-1 dans les comédons peut être une réponse secondaire aux infiltrats péri-lésionnels [57].

Une étude a prouvé que les peptides antibactériens récemment identifiés Human Neutrophil Peptide (HNP) 1-3, appartenant au groupe des α -défensines, ont une activité sur les neutrophiles des lésions inflammatoires de patients acnéiques, mais ils ne sont présents ni sur la peau saine de ces patients, ni sur la peau de volontaires sains [7].

Ils montrent des activités antimicrobiennes et chimiotactiques, encouragent la production de cytokines pro-inflammatoires et activent les cellules immunitaires [24].

c. Les cytokines

Les cytokines contrôlent toutes les phases de la réponse immunitaire : elles peuvent être inductrices, effectrices ou suppressives ; elles ont ainsi une influence significative sur le processus inflammatoire. Sur la base de leur activité *in vivo*, elles peuvent être divisées en plusieurs groupes : pro-inflammatoires, régulatrices (anti-inflammatoires), chimiotactiques et mitogènes. Le rôle des cytokines dans la pathogenèse de l'acné n'est pas complètement connu. Toutefois, un niveau important d'IL-1 a été retrouvé dans les lésions inflammatoires précoces et les comédons de patients acnéiques ([7], [16]).

L'IL-1 joue un rôle central dans la régulation des réponses inflammatoires et immunes en général, et plusieurs études ont évoqué un rôle pour cette cytokine dans la pathogenèse de l'acné vulgaire. Elle est produite et sécrétée par la peau saine et peut servir de réservoir initial pour une libération sous des conditions de stimulations environnementales. Il semble qu'il y ait une production d'IL-1 α et β dans la glande sébacée, reflétée par la présence à la fois d'ARNm immuno-réactifs transcrits et traduits. De plus, les kératinocytes humains sains en culture maintiennent une libération constitutive d'IL-1 α , suggérant un cycle continu d'expression et de sécrétion à bas niveau [57].

La première barrière avec le monde extérieur, l'épiderme, est toujours prête à recevoir des messages transmis par ses récepteurs à l'IL-1. Ils sont régulés positivement en cas d'acné, ce qui permet de répondre à une augmentation rapide de la concentration en cytokines et de déclencher une réponse immunitaire [58].

Des troubles de la fonction de barrière folliculaire peuvent résulter de changements dans la production de sébum, ce qui engendre un environnement pro-inflammatoire et la production de cytokines pro-inflammatoires par les sébocytes. Ceci conduit à une régulation positive de l'IL-1 qui, à son tour, stimule une cascade inflammatoire et l'activation de cellules endothéliales locales grâce au Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pour augmenter la perméabilité des vaisseaux sanguins et attirer les cellules inflammatoires, en plus de l'inflammation des vaisseaux autour des follicules ([16], [18]).

Il existe des preuves que l'expression et la sécrétion d'IL-1 sont radicalement augmentées durant les premières étapes du développement des lésions d'acné. Un élément bioactif ressemblant à l'IL-1 α a été détecté et identifié durant la comédogenèse dans jusqu'à 76% des comédons ouverts non enflammés et pour 58% de ces comédons, les niveaux de cet élément dépassaient le niveau connu pour être capable de générer une réponse pro-inflammatoire visible¹. De façon intéressante, l'IL-1 a été trouvée dans le contenu des comédons à la fois en présence et en absence de *P. acnes*. Des composants inflammatoires (cellules T CD4, macrophages, cytokines, et intégrines) ont également été identifiés dans l'aire périfolliculaire de la peau saine de patients acnéiques. Il apparaîtrait donc que l'inflammation soit présente à la fois dans les lésions inflammatoires mais également plus précocement, dans les lésions rétentionnelles ainsi que dans la peau adjacente ([16], [57]).

¹ 100 pg/mg

Ensuite, il semblerait que l'IL-1 soit un initiateur de l'hyperkératinisation avec l'idée d'une « activation du cycle du kératinocyte » qui mènerait à l'hyperprolifération, la migration, et la sécrétion de sélectines et de signaux pour la migration des fibroblastes. Bien que l'exacte séquence ne soit pas entièrement connue, il semble possible que les événements inflammatoires, se passent précocement et contribue à l'hyperkératinisation (Figure n° 36) [16].

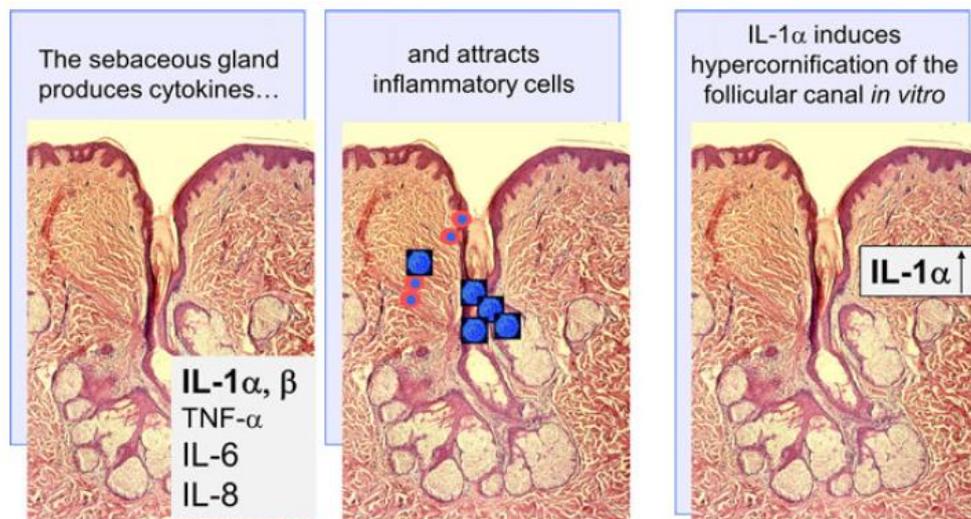


Figure n° 36 : L'IL-1 provoque l'inflammation dans le microcomédon pour attirer les cellules inflammatoires et induire l'hyperkératinisation du canal folliculaire [16]

L'ajout d'IL-1 α à des unités pilosébacées maintenues *in vitro* provoque une hyperkératinisation semblable à celle vue dans le développement des comédons, et cet effet est antagonisé par le blocage des récepteurs à l'IL-1. L'ajout de deux autres cytokines, l'Epidermal Growth Factor (EGF) ou le Transforming Growth Factor α (TGF- α), à ces unités pilosébacées provoque la désorganisation des kératinocytes dans l'infundibulum, résultant en une rupture similaire à celle rencontrée dans les acnés plus sévères [57].

Au niveau de la réponse immunitaire adaptative, l'IL-1 β active les lymphocytes T positifs pour l'IL-17A (Lymphocytes Th17) dans les lésions d'acné, provoquant l'activation de cytokines. En plus de l'IL-17A, les cytokines effectrices IL-17F et IFN- γ , les facteurs de transcription et les récepteurs aux chimiokines sont fortement régulés positivement. L'IL-17A et l'IL-17F sont des cytokines clés pour le recrutement et l'activation des neutrophiles et peuvent cibler les kératinocytes, les cellules endothéliales, les monocytes et les fibroblastes pour produire des médiateurs pro-inflammatoires comme l'IL-6, le TNF, l'IL-1 β , les prostaglandines E2 (PGE2), l'oxyde nitrique, les Matrix Metalloproteinases (MMP) et les différentes chimiokines. La production de peptides antimicrobiens liés à l'IL-17 et de chimiokines CXCL avec l'attraction des neutrophiles dans les lésions d'acné sont ainsi des facteurs importants provoquant l'infiltrat inflammatoire [37].

Pour comprendre quelles protéines inflammatoires et de remodelage de la matrice peuvent être impliquées dans l'acné inflammatoire, des biopsies de lésions inflammatoires venant de six patients acnéiques ont été réalisées et une série de profils d'expressions de gènes a été utilisée. On les a comparés aux biopsies de peaux saines venant de ces mêmes patients ou de six individus non affectés par l'acné. Au sein des lésions d'acné inflammatoire, deux cent onze gènes ont été régulés positivement par rapport aux niveaux d'expression retrouvés à la fois dans la peau saine de patients acnéiques et la peau normale d'individus non affectés par l'acné. Particulièrement, la majorité de ces gènes code pour des protéines impliquées dans le remodelage de la matrice et l'inflammation. Par exemple, l'expression de l'IL-8 est multipliée d'un facteur cinquante deux. Dans une analyse immuno-histochimique de ces mêmes lésions, les chercheurs ont montré la localisation de l'IL-8 au niveau des sites

folliculaires et périfolliculaires de l'inflammation des lésions d'acné, alors qu'elle était « relativement absente » dans la peau normale. L'IL-8 est essentielle dans l'attraction des neutrophiles au niveau du site d'inflammation de l'acné vulgaire, l'unité pilosébacée. La libération d'enzymes lysosomales par ces neutrophiles mène à la rupture de l'épithélium folliculaire puis à l'inflammation [57].

En accord avec ces recherches, une analyse d'ARNm de cytokines séparées de lésions d'acné inflammatoire biopsiées a révélé qu'elles exprimaient des niveaux significativement plus importants d'ARNm de TNF et d'IL [57].

Ensemble, ces données suggèrent fortement que les médiateurs inflammatoires sont à la fois présents et capables de promouvoir la comédogenèse au sein des unités pilosébacées [57].

d. Les tumor necrosis factors

Les taux augmentés de TNF et d'IL-1 α sont l'un des éléments initiant la réaction inflammatoire et immune dans l'acné après l'activation du récepteur TLR-2. Les loci de TNF se trouvent dans une région hautement polymorphique du chromosome 6p21.3. Actuellement, il existe 5 loci polymorphiques connus pour le gène de TNF. Il a été prouvé que tous les loci ne sont pas associés à la fréquence augmentée de survenue d'acné. Par exemple, les génotypes TNF-1031T>C, -863C>A, -238G>A n'étaient pas liés à l'acné vulgaire alors que TNF-857C>T l'était [7].

e. Les peptidases

Les peptidases comme la dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) et l'amino-peptidase N (APN) sont des enzymes exprimées de manière ubiquitaire et qui affectent de nombreux processus biologiques, incluant la croissance, la différenciation, les interactions cellulaires et la transformation. L'inhibition pharmacologique de ces enzymes affecte la croissance, l'activité des cytokines, et la fonction des lymphocytes T. A la fois DP-IV et APN sont exprimées sur les kératinocytes humains normaux et sont régulés positivement dans les troubles cutanés hyperprolifératifs et donc dans le cas de l'hyperkératinisation de l'acné [57].

Une étude de l'expression et de l'intérêt fonctionnel de ces enzymes dans trois types cellulaires présentant un phénotype altéré dans les lésions d'acné précoces a été réalisée. On a alors remarqué que ces peptidases étaient exprimées sur les sébocytes humains et leur inhibition pharmacologique supprime la prolifération, la différenciation et la production de cytokines dans les sébocytes et les kératinocytes impliqués dans l'initiation de l'acné. De plus, leur inhibition a également supprimé la production d'IL-3 par les cellules T stimulées par *P. acnes* *ex vivo* et a augmenté l'expression de la cytokine immunosuppressive TGF β -1 [57].

Ces données suggèrent un rôle fonctionnel pour DP-IV et APN dans les glandes sébacées et un rôle pro-inflammatoire dans la pathogenèse précoce de l'acné [57].

f. Les neuropeptides

Des changements dans l'expression des neuropeptides, comme la Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), le récepteur à la Mélanocortin-1 (MC-1R) ou la substance P, ont été identifiés durant les premières étapes de l'acné, suggérant un élément neurogène possible dans les premiers stades du développement des lésions. L'expression de la CRH,

une hormone impliquée dans la réponse au stress, est plus importante dans les sébocytes de la peau acnéique (quelle que soit l'étape de différenciation de l'acné) que dans ceux de la peau non impliquée. L'expression du MC-1R est également augmentée dans les sébocytes et les cellules du canal séboglandulaire, avec une immunoréactivité plus importante dans la peau acnéique que dans la peau d'individus sains. A la fois la CRH et le MC-1R possèdent des propriétés pro-inflammatoires. La substance P est également régulée positivement à proximité des glandes sébacées des patients acnéiques, mais est rarement observée dans les échantillons cutanés sains. La substance P est un puissant initiateur de l'inflammation neurogène et il a été proposé que cette inflammation induite représente un processus central dans l'acné induite par le stress [57].

III. Rôles de *Propionibacterium acnes* dans l'acné

Dans ce chapitre, nous allons évoquer un peu plus en détail l'implication de la bactérie *P. acnes* dans le développement de l'acné.

1. *Propionibacterium acnes*

a. Description de la bactérie

P. acnes est un bacille à Gram positif, non sporulé et immobile. C'est une bactérie anaérobie, aérotolérante, diphthéroïde (Figure n° 37). Elle est présente naturellement dans les follicules sébacés de la peau, les conjonctives, la cavité orale, le système intestinal, et le canal auditif externe [6].

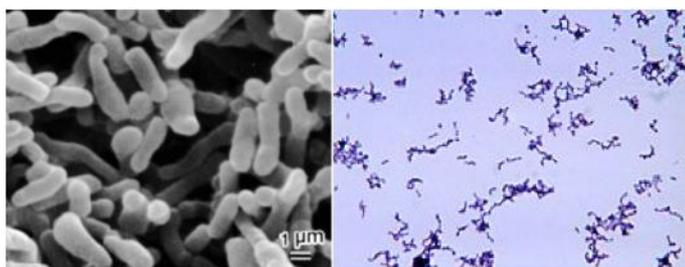


Figure n° 37 : A gauche : *P. acnes* par microscopie électronique à balayage. A droite : *P. acnes* cultivé en milieu thioglycolate et observé à l'objectif 100.
[38]

Une observation ultrastructurale montre que *P. acnes* mesure 0,4 à 0,7 μm de largeur et 3 à 5 μm de longueur (Figure n° 37). Il possède un cytoplasme riche en ribosomes et une paroi cellulaire relativement épaisse composée de peptidoglycanes [51].

L'identification de *P. acnes* en tant que pathogène est compliquée puisque sa culture nécessite des conditions anaérobies et un temps important d'incubation à 37°C. De plus, il est généralement considéré comme contaminant de cultures sur sang [41].

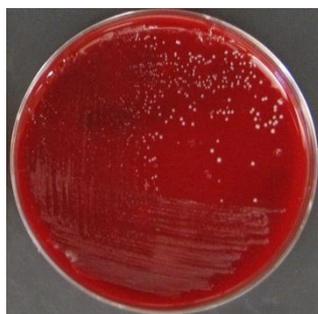


Figure n° 38 : Colonies de *P. acnes*
[49]

Sa croissance semble être lente et parfois imprévisible dans des conditions anaérobies. En effet, elle pousse en deux à cinq jours (voire sept à quinze jours) sur gélose au sang, donnant des petites colonies en tête d'épingle, blanchâtres, lisses, ainsi qu'une coloration rosée à rouge pâle sur certains milieux en quinze jours (Figure n° 38) ([6], [46]).

Comme membre de la flore bactérienne humaine résidente, *P. acnes* est majoritairement retrouvé dans les zones cutanées riches en glandes sébacées et compte pour approximativement la moitié des microorganismes totaux de la peau, avec une densité estimée de 10^2 à 10^6 bactéries/cm² [23].

b. Le génome

Le génome de *P. acnes* est composé d'un chromosome simple circulaire de 2 560 265 paires de bases codant pour quelques 2 333 gènes. Parmi eux, on retrouve ceux codant pour des enzymes de dégradation des tissus de l'hôte : les cinq facteurs CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen). Ce sont des protéines sécrétoires avec une activité co-hémolytique en association à la sphingomyélinase qui vient de la cellule hôte et qui confère une cytotoxicité envers les kératinocytes et les macrophages. Ce génome code également pour des adhésines, différentes protéines à haut potentiel immunogène¹ et des protéines de choc thermique². Enfin, le génome entier code pour un certain nombre de gènes impliqués dans la biosynthèse du biofilm³ et du polysaccharide ([8], [11], [39]).

Différentes méthodologies incluant les études de culture pour connaître le marquage ainsi que l'analyse moléculaire ont permis d'isoler et d'identifier *P. acnes*. C'est ainsi qu'il a été isolé en utilisant des techniques de « biopsies de surface cutanée » pour étudier le contenu d'un follicule et des biopsies invasives pour l'analyse du follicule entier [8].

c. Classification

Plusieurs systèmes de classification sont décrits dans la littérature, en fonction de la technique de typage.

Le premier est basé sur les séquences de gènes et identifie deux phylotypes (type I et II). Le séquençage de gènes de *P. acnes* : RecA, gène non ribosomal, et tly de l'hémolysine, gène de ménage, a révélé que les types I et II sont deux lignées ou « groupes » phylogénétiques distincts [8].

Un petit sous-groupe des souches de type I avec une atypique d'une protéine du facteur CAMP a été défini comme type IB pour le différencier du type IA qui utilise un marquage avec un anticorps spécifique [8].

En plus de ces deux phylotypes, une troisième lignée de *P. acnes* basée sur l'analyse de la séquence de RecA a été décrite comme le type III [8].

Une méthode Multilocus Sequence Typing (MLST) basée sur neuf gènes a détecté les phylotypes I-1a, I-1b, I-2 et II ; et une autre basée sur quatre gènes, plus affinée, permet la classification de *P. acnes* dans les groupes IA₁, IA₂, IB, IC, II et III [65].

Puis, le séquençage du génome entier a permis de discriminer d'avantage les souches et a découvert les phylotypes IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IB-3, IC, II [65].

Enfin, grâce à la méthode Single Locus Sequence Typing (SLST), tous les phylotypes connus des génomes entiers ont été découverts : IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IB-3, IC, II et III [65].

¹ HtaA iron acquisition protein et 18 kDa antigen

² Les protéines chaperonnes DnaK et sa co-chaperonne GrpE, DnaJ et GroEL

³ Comme les glycoltransférases, l'uridine diphosphate-N-acetylglucosamine 2-epimerase

Nous allons maintenant évoquer un peu plus en détail ces méthodes de typage.

d. Les techniques de typage

- **Les techniques de typage précoces [65]**

Les souches de *P. acnes* étaient initialement partagées entre les groupes I et II basés sur leur capacité à métaboliser des produits chimiques, leur susceptibilité à la lyse par un phage et leur réactivité aux antisérums. Les *P. acnes* de type III ont été définis comme filamenteux, à la différence des types I et II.

Alors qu'elles sont encore parfois utilisées, de telles méthodes sont prenantes et sont tombées en désuétude, cédant la place à des méthodes plus efficaces et plus précises génétiquement.

- **Typage par séquençage [65]**

Il s'agit de comparer les séquences d'un ou plusieurs gènes d'intérêt avec ceux qui correspondent à des phylotypes connus, permettant un typage des souches rapide et bien défini.

Les gènes *tly* et *recA* ont été initialement utilisés séparément en se basant sur un seul locus pour distinguer les souches de *P. acnes* de type I et II et éventuellement les types IA et IB. Cependant, avec uniquement un gène, le pouvoir discriminatoire de ces études était inévitablement faible.

Le Multilocus Sequence Typing (MLST) compare différentes séquences simultanément. Il repose sur le séquençage direct de « gènes conservés » ou « gènes de ménage ».

Une méthode MLST basée sur neuf gènes a d'abord été développée, incluant le gène *recA*, et a détecté différents types : I-1a, I-1b, I-2 et II.

Une autre méthode MLST a été développée pour *P. acnes*, en l'affinant considérablement au cours de différentes études. Cette dernière, basée sur le gène *recA* et six autres gènes, a pu distinguer la souche de type III.

Bien que cette méthode ait eu un pouvoir moins discriminatoire que la méthode MLST sur neuf gènes, une mise à jour plus poussée en utilisant huit gènes pourrait mieux distinguer les souches IA₁ et IA₂, ainsi que la souche IC nouvellement découverte.

Une méthode encore plus affinée utilisant quatre gènes, appelée MLST₄, a assuré presque le même pouvoir discriminatoire, permettant la classification de *P. acnes* en phylotypes IA₁, IA₂, IB, IC, II et III. Néanmoins, les procédés MLST sont toujours limités à seulement quelques gènes sur les milliers que compte le micro-organisme.

- **Séquençage du génome entier [65]**

La façon optimale de construire des arbres phylogénétiques pour une espèce donnée est de comparer les séquences du génome entier de nombreuses souches, ce qui permet un pouvoir discriminatoire maximal lors de l'attribution du phylotype aux différents clades.

Soixante-six souches différentes de *P. acnes* ont ainsi été séquencées et on a construit un arbre phylogénétique en utilisant des polymorphismes mono-nucléotidiques dans les régions conservées des génomes.

Les phylotypes découverts ont été nommés IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IB-3 et II. Une extension de cette étude qui a inclus quatre-vingt-deux souches au total a distingué les phylotypes IC et III, même si le type IC a été reconnu comme simplement un sous-type distinct du clade IB. Alors que ces études fournissent un excellent arbre phylogénétique, une analyse des régions non-conservées pourrait mieux distinguer les phénotypes des différentes souches de *P. acnes*.

Malheureusement, le séquençage du génome entier est le moyen disponible le plus cher pour typer les bactéries et ne peut pas encore être utilisé en routine.

- **Ribotypage** [65]

Le ribotypage est la classification des souches de *P. acnes* basée sur leur séquence d'ADNr 16s. Alors qu'elle est une approche rapide et peu coûteuse de typage, elle a un pouvoir discriminatoire limité comme des souches différentes vont avoir en général uniquement une ou deux paires de bases différentes dans ce gène hautement conservé.

Le ribotypage a été amplement étudié conjointement avec le séquençage du génome entier.

Dans certains cas, les ribotypes correspondent à un phylotype, mais de nombreux ribotypes contiennent des membres de multiples phylotypes (Figure n° 39).

Phylotype ^{18,19}	recA type	Ribotype ^{18,19}	MLST ₄ ¹⁷	MLST ₂₀₁₀ ⁷
IA-1	IA	1	IA ₁ (CC1)	I-1a (CC18)
		None	Acne	Acne
IA-2	IA	1	IA ₁ (CC3)	I-1a (CC3)
		None	Acne	Acne
IA-2	IA	4, 5	IA ₁ (CC3)	I-1a (CC3)
		Acne	Acne	Acne
IB-1	IB	8	IA ₁ (CC4)	I-1b
		Acne	Acne	None
IB-2	IB	3	IA ₂	I-1a (CC28)
		None	Eye	Acne
IB-3	IB	1	IB	I-2
		None	Medical devices, tissue	None
IC	IA	5	IC	NA
		Acne	Acne	
II	II	2	II	II
		None	Medical devices, blood	None
II	II	6	II (ST7)	II
		Healthy skin	Medical devices, blood	None
III	III	NA	III	NA
			Healthy skin, spinal disc	

MLST, multilocus sequence typing; NA, not assessed. Clonal complex (CC) and sequence type (ST) designations are provided for reference, and were not assessed for disease association.

Figure n° 39 : Types de *P. acnes* associés à l'acné [65]

De plus, les souches du phylotype III n'ont pas été identifiées par ribotypage. Comme aucun n'a été découvert avec un ribotype commun, les souches de ce phylotype peuvent représenter une population ancestrale avec une diversité plus importante d'ADNr 16s, contrairement aux ribotypes plus communs qui peuvent représenter une expansion clonale récente.

Ainsi, alors que le ribotypage peut être utile pour des raisons spécifiques, il ne peut pas garantir l'exactitude de la séquence typée.

- **Typage séquentiel raffiné [65]**

Avec la disponibilité de presque cent génomes entièrement séquencés de *P. acnes*, une nouvelle méthode, très raffinée a été conçue : le Single Locus Sequence Typing (SLST). Cette méthode ne peut être utilisée efficacement que sur les populations ayant une structure clonale. *P. acnes* a cette exigence.

Un locus simple capable de distinguer tous les phylotypes connus des génomes entiers, dont IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IB-3, IC, II et III, a été découvert.

Les procédés SLST sont particulièrement précieux pour les études de populations entières du microbiome de *P. acnes*.

Une démonstration utilisant cette méthode SLST a révélé que 88,4% des séquences d'un individu sain correspondaient à d'autres types de séquences SLST connus, déterminés par agglomération.

La méthode SLST est rapide et peu coûteuse. Pour la plupart des raisons, elle représente vraisemblablement le moyen optimal de typer les souches de *P. acnes*.

- **Typage par Polymerase Chain Reaction [65]**

La Polymerase chain réaction (PCR) est une autre méthode rapide et accessible pour le typage basé sur des régions variables du génome.

Une méthode PCR de typage utilise des amorces spécifiques des courtes régions du gène *recA* qui peuvent alors distinguer les types IA, IB et II.

La distribution des types de *P. acnes* au sein des lésions d'acné a été étudiée grâce à cette méthode.

La méthode PCR DiversiLab est capable de fonctionner plus rapidement que la méthode MLST sur neuf gènes, mais avec un taux d'erreurs d'identification plus élevé.

- **Typage par spectrométrie de masse [65]**

Comme une alternative aux approches génétiques, le typage basé sur la spectrométrie de masse peut fournir une bonne discrimination basée sur l'abondance des composants des bactéries. Bien que généralement rapide et peu coûteuse, la reproductibilité est une question importante dans cette méthode.

Les *P. acnes* de type IA, IB, IC, II et III ont été différenciés avec succès par matrix-assisted laser désorption ionization-time of flight mass spectrometry.

Les souches ont été classées dans quatre groupes différents de spectrométrie de masse, par surface-enhanced laser désorption ionization-time of flight approach, dont chacun contenait des souches d'un ou plusieurs phylotypes de MLST. Cette étude a aussi trouvé des différences significatives entre les cultures à croissance aérobie et anaérobie, soulignant l'utilité de la spectrométrie de masse pour détecter les différences majeures au sein de *P. acnes*, mais aussi la difficulté croissante de standardiser les essais de typage en utilisant cette méthode.

e. Spécificité

Des analyses génétiques des souches de *P. acnes* ont montré que les phylotypes IA et C étaient plus souvent associés à l'acné. Malgré les preuves croissantes que les différents phylotypes sont associés à différents états cliniques, l'identification des souches spécifiques associées aux maladies a été freinée par manque d'un schéma de séquençage universel et standardisé pour une identification génotypique sans ambiguïté (Figure n° 39) [36].

2. Immunologie

Une nouvelle compréhension de la façon dont *P. acnes* induit la cascade inflammatoire peut représenter un changement de référence dans la gestion de l'acné [45].

La colonisation du follicule pilo-sébacé par *P. acnes* est l'événement fondamental qui peut conduire à la réaction inflammatoire [23].

Le mécanisme exact par lequel cette bactérie exerce son activité pro-inflammatoire n'est pas très clair, bien qu'il semblerait que ce processus fasse intervenir des molécules de l'inflammation telles que le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-12 [45].

L'implication de *P. acnes* dans l'acné est connue depuis plusieurs années. Malgré cela, il a aussi été montré que l'acné n'est pas une maladie infectieuse traditionnelle avec *P. acnes* comme pathogène. Il y a au moins quatre voies principales par lesquelles cette bactérie interagit avec le système immunitaire inné pour promouvoir l'inflammation : via les TLR, en interagissant avec les récepteurs PAR-2 (Protease-Activated Receptor), en stimulant l'activité des AMP, en activant les inflammasomes et en induisant la production de matrix metalloproteinases (MMP) [16].

a. Les toll-like receptors

P. acnes active le système de reconnaissance de l'immunité innée médiée par les TLR. Comme évoqué précédemment, ce sont des composants membranaires impliqués dans la défense de l'hôte contre les micro-organismes d'invasion [23].

Il existe différents types de TLR. Parmi eux, *P. acnes* est capable d'activer les sous-types 2 et 4 sur la membrane des cellules inflammatoires. Comme dans les macrophages entourant les follicules pilo-sébacés des lésions d'acné, *P. acnes* augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononuclées à travers la voie TLR-2. De plus, cette bactérie active les voies classique et alterne du complément qui vont permettre la formation de C5a. Il va alors stimuler la production de cytokines inflammatoires par les macrophages ([16], [23], [57]).

P. acnes peut provoquer une réaction immune innée à la fois dans un stade précoce des lésions d'acné (microcomédon) mais aussi à un stade plus avancé (inflammatoire) via l'activation des TLR-2 [57].

L'expression des récepteurs TLR-2 et 4 a été étudiée par immunocytochimie dans trois séries de cultures de kératinocytes après 3, 6 et 24 heures d'incubation avec des extraits de *P. acnes*. Ces extraits étaient de trois types : des fractions membranaires (MF) qui contenaient des PGN et des acides lipotéichoïques (LTA), le surnageant A (SA) qui contenait des protéines cytosoliques et le surnageant B (SB) qui était riche en protéines membranaires [47].

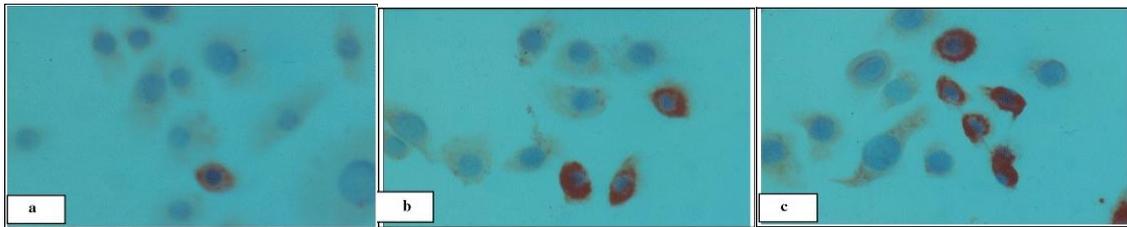


Figure n° 40 : Détection de TLR-2 par immunochimie (6h d'incubation)
 Kératinocytes en monocouche d'un donneur sain,
 a) cultivés en milieu de contrôle (90% avec une expression faible),
 b) avec des fractions membranaires MF de *P. acnes* (30% avec une forte expression),
 c) avec un surnageant SA (40% avec une expression forte).
 Des résultats similaires au c ont été obtenus avec le surnageant SB.
 Grossissement original x 500
 [47]

En milieu témoin, l'intensité de l'expression de TLR-2 était faible (+) pour $90 \pm 5\%$ des kératinocytes humains normaux (Figure n° 40 - a) et forte (+++) pour $10 \pm 5\%$ d'entre-eux. En présence des trois types d'extraits de *P. acnes*, une augmentation de l'intensité de marquage de TLR-2 a été remarquée à partir de la troisième heure avec un pic à 6h, avec $30 \pm 5\%$ des kératinocytes montrant une forte expression TLR-2 (+++) avec MF (Figure n° 40 - b) et $40 \pm 5\%$ avec SA et SB (Figure n° 40 - c) [47].

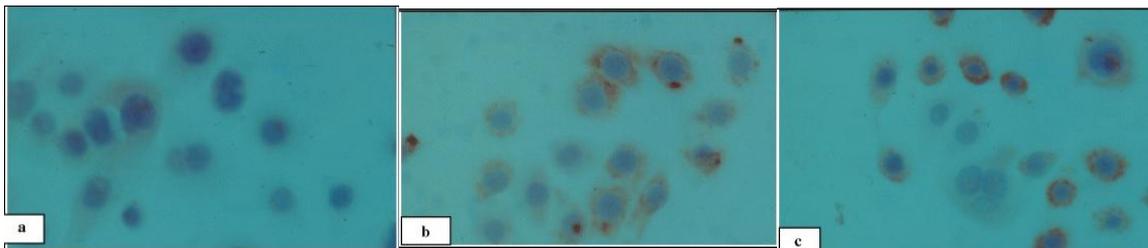


Figure n° 41 : Détection de TLR-4 par immunochimie (6h d'incubation)
 Kératinocytes en monocouche d'un donneur sain,
 a) cultivés en milieu de contrôle (90% avec une expression faible),
 b) avec des fractions membranaires MF de *P. acnes* (50% avec une expression faible),
 c) avec un surnageant SA (50% avec une expression modérée).
 Des résultats similaires au c ont été obtenus avec le surnageant SB.
 Grossissement original x 500
 [47]

En milieu témoin, l'intensité de l'expression de TLR-4 était faible (+) pour $10 \pm 5\%$ des cellules et très faible (\pm) pour $90 \pm 5\%$ d'entre-elles (Figure n° 41 - a). Avec les extraits de *P. acnes* (MF, SA et SB), l'expression de TLR-4 était induite dans 100% des kératinocytes : 50% avec une intensité faible (+), 50% avec une intensité modérée (++) . Cette induction était plus importante à 6h (Figure n° 41 - b et c) [47].

Le contrôle positif (THP1¹) exprimait TLR-2 et 4 avec une intensité importante (+++) pour 100% des cellules [47].

Le but de cette étude a été de montrer la modulation induite par *P. acnes in vitro* sur l'expression des deux types de TLR. Le test de viabilité MTT¹ a montré que la viabilité des

¹ Les cellules THP1 sont une lignée de monocytes humains en culture qui expriment TLR-2 et TLR-4 lorsqu'ils sont activés par le phorbol 12-myristate 13-acetate à a concentration de 10 ng.mL^{-1} pendant 24 heures.

kératinocytes était modulée de façon différente en présence des extraits : MF a induit une prolifération spécifique des kératinocytes, diminuant avec les dilutions ; les surnageants SA et SB ont maintenu une bonne viabilité des kératinocytes lorsqu'ils étaient dilués mais ont provoqué une mort cellulaire lorsqu'ils ne l'étaient plus. Les mécanismes par lesquels ils sont toxiques restent inconnus. Ces résultats montrent donc que *P. acnes* pourrait avoir une action directe sur la prolifération des kératinocytes et que cette action pourrait être liée aux composants de la membrane bactérienne. Ainsi, *P. acnes* pourrait jouer un rôle dans la formation du microcomédon dans le follicule pilosébacé [47].

L'expression membranaire de TLR-2 et 4 par les kératinocytes humains normaux venant d'un donneur sain a été étudiée par cytométrie en flux, en présence ou non d'extraits de *P. acnes*. L'intensité de marquage et le pourcentage de cellules marquées avec chaque anticorps ont été déterminés [47].

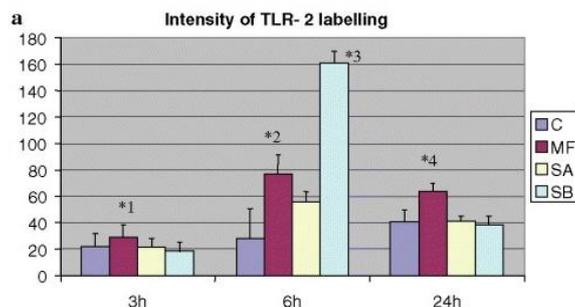


Figure n° 42 : Détection de l'intensité du marquage de TLR-2 par cytométrie en flux sur des kératinocytes normaux de donneurs sains, incubés en présence ou en absence d'extraits de *P. acnes*

C : contrôle ; MF : fraction membranaire ; SA et SB : surnageants ; * : résultats significatifs [47]

En milieu témoin, $93 \pm 2\%$ des kératinocytes expriment TLR-2 avec une intensité de marquage de 30 ± 9 . Une augmentation de l'intensité de marquage a été observée aux trois points de temps en présence des trois types d'extraits de *P. acnes*. Il a été significatif pour MF à 3h, 6h et 24h et pour SB uniquement à 6h (Figure n° 42) [47].

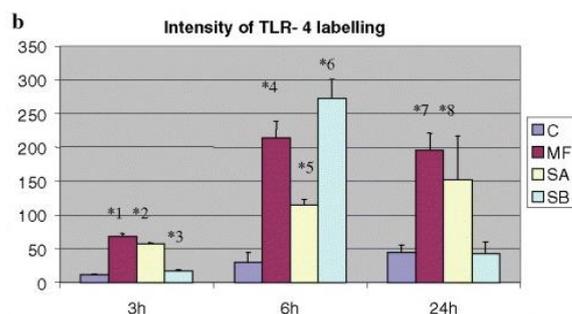


Figure n° 43 : Détection de l'intensité du marquage de TLR-4 par cytométrie en flux sur des kératinocytes normaux de donneurs sains, incubés en présence ou en absence d'extraits de *P. acnes*

C : contrôle ; MF : fraction membranaire ; SA et SB : surnageants ; * : résultats significatifs [47]

En milieu témoin, $83 \pm 3\%$ des kératinocytes exprimaient TLR-4 avec une intensité moyenne de 28 ± 16 . Une augmentation significative du marquage a été observée aux trois points de

¹ Test de détection colorimétrique de l'activité mitochondriale, méthode rapide et simple de numération des cellules vivantes [4].

temps en présence des trois extraits de *P. acnes* sauf pour SB à 24h. L'effet le plus important a été vu à 6h (Figure n° 43) [47].

Le contrôle positif THP1 était de nouveau positif pour TLR-2 et TLR-4 [47].

Cette étude confirme donc ce que nous avons vu précédemment, c'est-à-dire une augmentation de l'expression de TLR-2 et 4 en présence des trois types d'extraits de *P. acnes*. Pour TLR-2, l'augmentation est moins significative avec MF alors que pour TLR-4 il n'y a pas de différence significative. Par conséquent, les récepteurs ont une plus grande affinité pour le ligand lorsqu'ils sont en présence des extraits de *P. acnes*. Cette modulation est plus importante après 6h qu'après 3 ou 24h. Les composants bactériens de *P. acnes* (PGN et LTA) pourraient donc provoquer une activation précoce de TLR-2 et TLR-4 dans les kératinocytes de l'épiderme. Comme dans les macrophages, cette activation pourrait induire la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-8) et de MMP par les kératinocytes activés, favorisant l'expansion de la réponse inflammatoire autour du follicule pilosébacé. Ainsi, la réaction inflammatoire sur le site des lésions d'acné va être amplifiée grâce à la production de cytokines par à la fois les kératinocytes et les monocytes ; les cytokines peuvent aussi être libérées directement par *P. acnes* [47].

La bactérie a été détectée directement dans les lésions d'acné humaine *in vivo* et les kératinocytes *in vitro* [33].

Il est bien établi que la reconnaissance des PAMP extracellulaires et des DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) est médiée par l'expression des TLR à la surface d'une grande variété de cellules de la peau. De ce fait, *P. acnes* augmente l'expression de TLR-2 dans les kératinocytes, même *in vivo*, et, par l'activation de ce récepteur, il induit la sécrétion d'IL-8 (pour promouvoir une réponse Th1 qui va aboutir notamment à la production d'IFN- γ) et d'IL-12 (pour promouvoir la chimiotaxie des neutrophiles) [45].

On a remarqué que plus les cellules expriment TLR-2, plus la sévérité de l'acné augmente [16].

P. acnes n'enverrait pas de signal ou uniquement des « signaux de sécurité » lorsqu'il est présent en quantités contrôlées dans des conditions commensales, mais deviendrait pathogène et enverrait des « signaux de danger » via le quorum sensing¹ sous la forme d'une production excessive d'acides gras libres, qui stimulent les récepteurs TLR2 et TLR4 comme la population bactérienne et sa virulence augmentent [37].

De façon intéressante, des acides gras retrouvés au sein du sébum peuvent agir comme des régulateurs endogènes de la signalisation TLR. Ils pourraient alors influencer les effets de *P. acnes* médiés par les TLR, mais la nature pro- ou anti-inflammatoire de leurs actions n'est pas claire [57].

b. Les protease-activated receptors

Dans la peau, PAR-2 est exprimé abondamment par les kératinocytes et semble réguler l'homéostasie, l'inflammation, le prurit, la pigmentation et la cicatrisation des plaies en réponse à différentes sérines protéases endogènes et exogènes. PAR-2 est également exprimé par les cellules inflammatoires ([30], [48]).

Les protéases exogènes de *P. acnes* peuvent réagir avec PAR-2 situé sur les kératinocytes pour induire et amplifier l'inflammation dans l'acné [48].

¹ Le « Quorum Sensing » est une communication intercellulaire via un gradient moléculaire signal. Ainsi les bactéries réagissent à de multiples signaux environnementaux ainsi qu'à la densité de cellules bactériennes ([60], [64])

Une étude a été réalisée sur six patients : quatre diagnostiqués avec une acné vulgaire et deux avec un nevus comedonicus¹. Ces derniers sont considérés comme contrôles négatifs, puisque cette affection n'implique pas de composante bactérienne [48].

Cette étude a montré que l'activité protéasique était augmentée dans l'épithélium lésionnel de personnes souffrant d'acné vulgaire. Pour déterminer la présence d'une activité protéasique *in vivo*, une analyse a été réalisée par zymographie *in situ* sur les lésions de patients acnéiques. Ainsi, ils ont remarqué que cette activité était augmentée dans l'épithélium lésionnel de patients acnéiques (Figure n° 44 - b) comparé à l'épiderme péri-lésionnel (Figure n° 44 - a), l'activité protéasique étant détectée par la fluorescence verte [48].

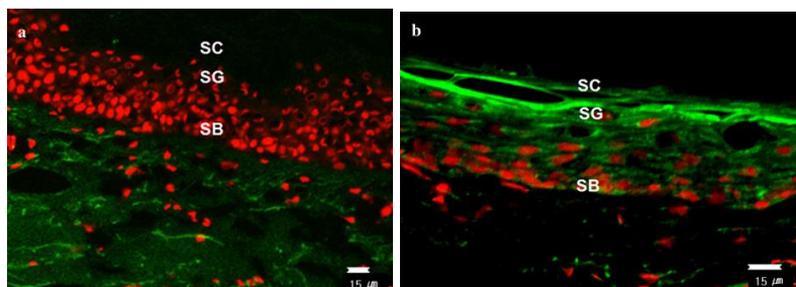


Figure n° 44 : Activités protéasiques totales de peau lésionnelle et de peau péri-lésionnelle apparemment normale
Analyse par zymographie *in situ*.

Les activités protéasiques totales de peau lésionnelle et de peau péri-lésionnelle apparemment normales de patients acnéiques ont été détectées par la dégradation du substrat caséine BODIPY FL. L'activité protéasique a été observée comme l'intensité de fluorescence verte.

Les lésions d'acné ont montré une activité protéasique plus importante que la peau péri-lésionnelle apparemment normale.

SC : *stratum corneum* ; SG : *stratum granulosum* ; SB : *stratum basale*
[48]

Sur la Figure n° 45 a et c, on peut voir que l'immunoréactivité de PAR-2 est largement exprimée dans les comédons de patients touchés par l'acné, au niveau des couches suprabasales de l'épithélium folliculaire qui borde le comédon. D'un autre côté, l'intensité de fluorescence de PAR-2 était à peine détectée dans les comédons venant de patients avec un nevus comedonicus, comme le montre la Figure n° 45 b et d [48].

¹ Les lésions de nevus comedonicus sont caractérisées par une kératinisation anormale et la formation de comédons, comme dans l'acné vulgaire à la différence qu'il n'y a pas de colonisation par *P. acnes*

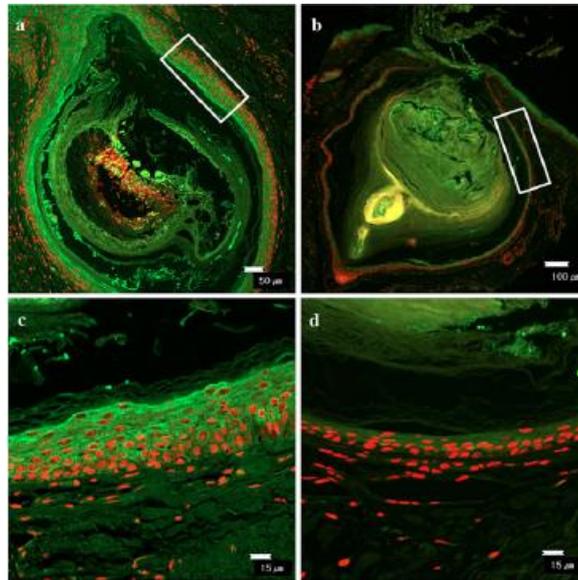


Figure n° 45 : Expression de PAR-2 dans les comédons de patients acnéiques et dans un nevus comedonicus

L'immunoréactivité de PAR-2 est fortement exprimée dans les comédons de patients acnéiques (a) en comparaison aux patients avec un nevus comedonicus (b).

(c) et (d) : grossissement des encadrements blancs de (a) et (b), respectivement [48]

L'expression de PAR-2 est donc plus importante dans l'épithélium lésionnel de patients acnéiques comparé à l'épiderme péri-lésionnel et à l'épiderme de patients atteints de nevus comedonicus. Ceci suggère donc une implication importante de *P. acnes* dans cette immunoréactivité, grâce à la production de protéases.

L'étude avait ensuite pour but de savoir si l'activation de PAR-2 par le surnageant de culture de *P. acnes* était impliquée ou non dans la régulation de l'expression des gènes de cytokines inflammatoires. Ce surnageant a augmenté de façon significative l'expression d'ARNm des IL-1 α , 6, 8 et du TNF, de façon comparable aux contrôles positifs, des kératinocytes traités avec un peptide agoniste de PAR-2 (SLIGKV) (Figure n° 46) [48].

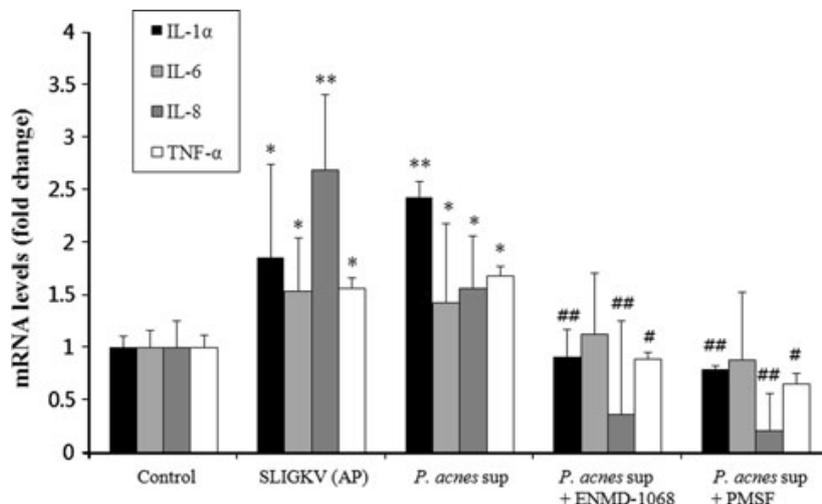


Figure n° 46 : Effets d'un inhibiteur de sérine protéase ou un antagoniste spécifique de PAR-2 sur l'expression d'ARNm de cytokines pro-inflammatoires induite par un surnageant de *P. acnes* dans des cellules HaCaT (kératinocytes immortalisés)

Les niveaux d'expression d'ARNm de l'IL-1 α , IL-6, IL-8 et TNF dans les cellules HaCaT traitées avec un surnageant de culture de *P. acnes* pendant 18 heures avec ou sans pré-traitement avec un inhibiteur de sérine protéase ou un antagoniste sélectif de PAR-2 sont déterminés par RT-PCR

SLIGKV : peptide agoniste de PAR-2 ; ENMD : antagoniste de PAR-2 ; PMSF : inhibiteur de sérine protéase

*, **, #, ## : différences statistiquement significatives par rapport au contrôle [48]

Un pré-traitement avec un inhibiteur de sérine protéase (PMSF) a considérablement aboli la régulation positive de l'expression de l'ARNm de l'IL-1 α , de l'IL-8 et du TNF induite par le surnageant de culture de *P. acnes*. L'étude a ensuite montré qu'un pré-traitement avec un antagoniste sélectif de PAR-2, ENMD-1068, a inhibé de façon significative l'induction de l'expression de ces ARNm en réponse au surnageant de culture de *P. acnes*. Ces résultats suggèrent que l'activité sérine protéase du surnageant de *P. acnes* induit l'expression des gènes des IL-1 α , IL-8 et TNF dans les kératinocytes via l'activation de PAR-2 [48].

c. Les peptides antimicrobiens

Les AMP, que l'on a évoqués précédemment, sont des peptides antimicrobiens produits de façon constitutive par la peau qui agit comme une barrière chimique naturelle, mais aussi de façon inductible lors de stimuli inflammatoires. Les AMP humains sont principalement produits par les cellules épithéliales et les polynucléaires neutrophiles. Ces AMP incluent des β -défensines, la RNase 7, la S100-protein psoriasis et des cathélicidines [16].

Les AMP permettent d'avoir une défense rapide contre les infections en agissant comme des antibiotiques naturels [24].

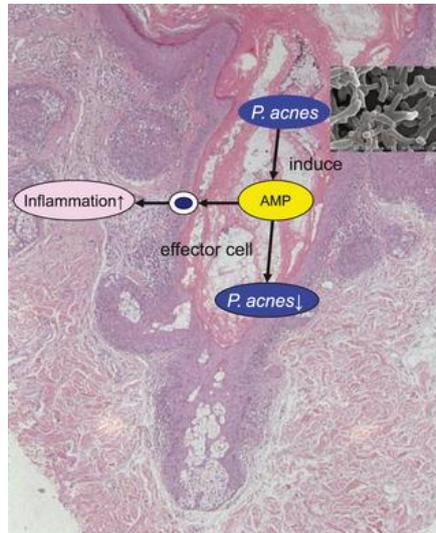


Figure n° 47 : Rôle hypothétique des AMP dans la pathogenèse de l'acné
P. acnes est perçu par l'hôte menant à une expression induite d'AMP pour limiter la croissance de la bactérie. D'un autre côté, les quantités augmentées d'AMP peuvent contribuer à recruter et activer les effecteurs cellulaires propageant ainsi l'inflammation. Cependant, ceci est une vision très simplifiée car on pense que les AMP exercent aussi des propriétés anti-inflammatoires qui peuvent influencer la sévérité de l'acné [24]

P. acnes est identifié par l'hôte qui va alors induire l'expression d'AMP pour limiter la croissance de la bactérie. D'un autre côté, l'augmentation de la quantité d'AMP va contribuer à recruter et activer les cellules effectrices propageant alors l'inflammation (Figure n° 47). Cependant, il existe des preuves grandissantes que les AMP exercent aussi des propriétés anti-inflammatoires qui, à leur tour peuvent influencer la sévérité de l'acné. Il faudrait une étude plus poussée pour savoir si la régulation positive observée de l'AMP dans l'acné contribue à l'amélioration clinique des symptômes ou aggrave la maladie [24].

d. L'inflammasome

Les sébocytes humains expriment de façon constitutive les éléments nécessaires à la formation de l'inflammasome [30].

P. acnes active l'inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3), un complexe cytoplasmique de protéines qui régule l'activation et la sécrétion des cytokines, incluant l'IL-1 [16].

L'IL-1 est exprimée comme une pro-protéine qui nécessite un clivage protéolytique ; cette transformation est réalisée par la caspase-1 pour produire l'IL-1 β [16].

Spécifiquement, une étude a montré que les monocytes humains répondent à *P. acnes* en régulant positivement la caspase 1. Les auteurs ont corrélé leurs résultats *in vitro* avec les preuves cliniques de l'expression de la caspase 1 et du NLRP3 dans le derme, autour des unités pilosébacées de lésions biopsiées [45].

Une autre étude s'est développée sur ces données en montrant l'incapacité de cellules myéloïdes déficientes en NLRP3 à sécréter l'IL-1 β et induire une réponse inflammatoire *in vivo*. Les sébocytes humains peuvent agir comme composant de la réponse immunitaire innée, avec *P. acnes* déclenchant l'activation de l'inflammasome-NLRP3 dans les sébocytes et la sécrétion consécutive d'IL-1 β . Ces observations ont ensuite été confirmées *in vivo* avec

des souris déficientes en NLRP3 montrant une réponse inflammatoire altérée à *P. acnes* [45].

Les protéases sont nécessaires pour l'activation de NLRP3 et de la caspase 1 et la libération, en conséquence de l'IL-1 β . On sait que *P. acnes* libère des protéases exogènes et provoque des réponses cellulaires pour servir de médiateur à l'inflammation via PAR-2 dans les lésions d'acné [30].

L'IL-1 est connue pour avoir un rôle clé dans le développement précoce de ces lésions. C'est un inducteur puissant de l'infiltration cellulaire et de la libération de cytokines pro-inflammatoires et, de plus, elle encourage la formation de comédons après l'hyperprolifération des kératinocytes folliculaires [30].

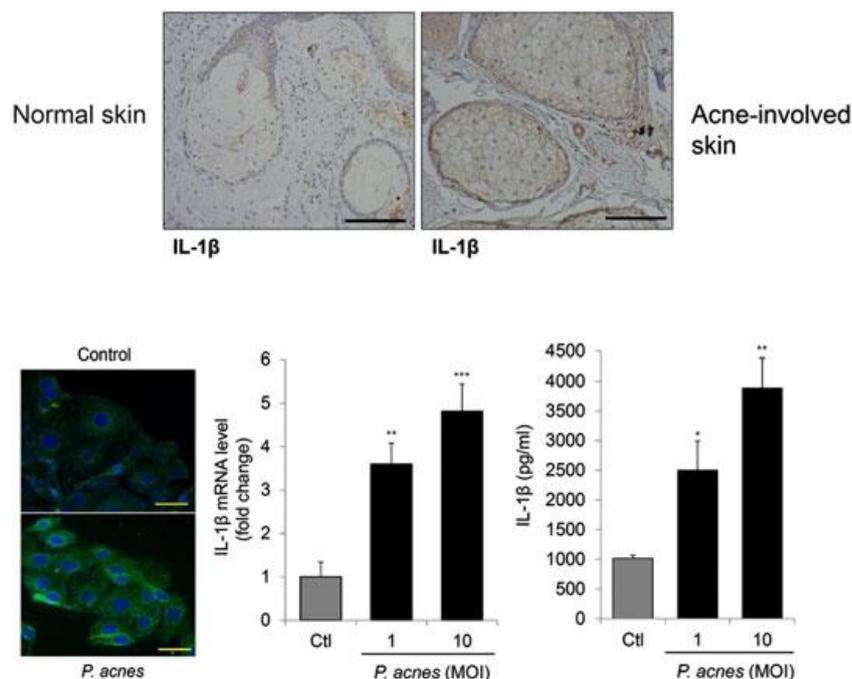


Figure n° 48 : *P. acnes* régule positivement IL-1 β via l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les sébocytes humains [16]

P. acnes régule donc positivement IL-1 β via l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les sébocytes humains (Figure n° 48) [16].

e. Les matrix metalloproteinases

Les matrix metalloproteinases (MMP) sont impliquées dans la destruction tissulaire et la formation des cicatrices et peuvent participer à la réponse immunitaire innée [16].

Sur la peau saine, les MMP ont un rôle essentiel dans la régulation de la matrice cutanée. *P. acnes* régule positivement plusieurs MMP. Le processus est médié par le facteur de transcription de l'AP-1 (Activator Protein-1) dans les lésions d'acné [16].

3. Le biofilm

P. acnes a la capacité de former des biofilms, ce qui accentue son rôle pathogène et le protège des traitements et des mécanismes de défense de la peau.

a. Définition

Un biofilm est une communauté bactérienne constituée d'une ou plusieurs espèces qui adhèrent à une surface biologique ou artificielle. Elles sont organisées en plusieurs couches cellulaires au sein d'une matrice complexe, le glycocalyx, qu'elles ont elles-mêmes fabriquée. Cette matrice est constituée de molécules polysaccharidiques, de protéines et d'ADN. L'activation d'un groupe de gènes provoque un changement de phénotype et les bactéries vont alors s'organiser en biofilm. Elles auront dès lors des propriétés radicalement différentes de celles des bactéries isolées ; en particulier, elles seront protégées des agents antimicrobiens et des mécanismes de défense de l'hôte. La matrice réalise une barrière physique, tandis que les bactéries à l'intérieur du biofilm sont moins actives métaboliquement, donc moins réceptives aux agents antimicrobiens. L'environnement du biofilm est propice aux échanges de matériel génétique et permet notamment le transfert de caractères de résistance [35].

b. Les étapes de formation d'un biofilm

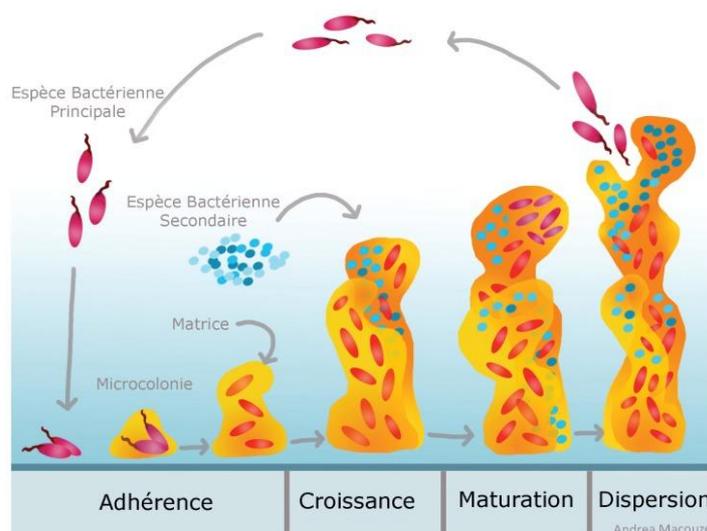


Figure n° 49 : Etapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien [64]

La formation du biofilm se déroule en cinq étapes (Figure n° 49) [60]:

- L'adhésion initiale, non spécifique et réversible
- L'adhésion irréversible
- La colonisation, qui comprend deux étapes de maturation :
 - Une maturation primaire se caractérisant par une croissance en surface et la formation d'une matrice d'exopolymères sur laquelle se développe une fine monocouche de biofilm (10 μm)
 - Une maturation secondaire marquée par une croissance en multicouches donnant un biofilm important (100 μm)
- La libération de cellules planctoniques : dispersion/dissolution par rupture des liaisons intercellulaires et avec la matrice d'exopolymères.

Les bactéries doivent, dans un premier temps, adhérer à une surface biotique ou abiotique. Cette étape requiert généralement la présence de molécules ou de structures particulières à la surface de la bactérie (par exemple, fimbriae, flagelle) ([64], [60]).

Puis les cellules bactériennes s'agglutinent, se multiplient et forment des microcolonies. Lors de l'étape de maturation du biofilm, les bactéries synthétisent un exopolysaccharide et d'autres constituants de la matrice polymérique. Une fois mature, le biofilm représente une structure complexe dans laquelle les micro-organismes sont interpénétrés et constituent un « tissu » avec des échanges entre strates de bactéries par la circulation de nutriments. De plus, les bactéries de diverses régions du biofilm peuvent exprimer des gènes différents et la production d'exopolymères ne pourra avoir lieu que si le micro-organisme possède l'information génétique correspondante ([60], [64]).

La formation du biofilm aboutit à des structures, en forme de champignons, liées aux conditions de croissance du milieu. Ces structures sont composées selon le site, de micro-organismes génétiquement et phénotypiquement différents. Ainsi les tiges ascendantes de ces structures sont composées de populations non motiles alors qu'on retrouve des populations motiles au niveau des chapeaux et la migration s'effectue vers la partie supérieure du champignon ([60], [64]).

L'étape finale de la formation d'un biofilm est le détachement et la dispersion des cellules bactériennes. Elles ont la capacité d'adhérer à de nouvelles surfaces et de reformer un biofilm. Le détachement des cellules peut être initié par différents facteurs : des perturbations mécaniques (force de cisaillement, abrasion), une dégradation enzymatique de la matrice polymérique (dispersine B), une dégradation enzymatique du substrat sur lequel le biofilm est attaché (hyaluronidase), une induction de la motilité, une production d'agents tensioactifs (rhamnolipides) et un relâchement de l'exopolysaccharide. Il est bien connu que les bactéries réagissent à de multiples signaux environnementaux (concentration d'éléments nutritifs) ainsi qu'à la densité de cellules bactériennes (quorum sensing), et que ceci aura une influence sur les différentes étapes de la formation du biofilm. Le détachement et la dispersion des cellules bactériennes jouent un rôle important dans la transmission de bactéries de réservoirs environnementaux à un hôte, dans la transmission entre les hôtes et dans la propagation de l'infection chez un hôte ([60], [64]).

c. La composition du biofilm

Les biofilms peuvent être le mode d'évolution par défaut, de croissance microbienne. Leur formation protège les cellules des conditions nocives de l'environnement et facilite l'échappement à la surveillance de l'hôte. La communication de cellule à cellule au sein du biofilm est médiée par un quorum sensing qui permet l'adaptation de l'expression des gènes et le comportement très orchestré de la communauté. Les biofilms contiennent différentes populations bactériennes, dont des cellules actives en croissance, des cellules dormantes¹, des cellules mortes et de l'ADN extracellulaire² [40].

¹ Bactéries qui existent dans un état réversible dans lequel elles sont vivantes mais ne se répliquent plus

² Libération d'ADN libre à partir des bactéries mortes

d. Biofilms et acné

P. acnes est connu pour former des biofilms à la fois *in vitro* et *in vivo* et les macrocolonies observées dans les follicules sébacés semblent représenter des biofilms enveloppés dans la matrice [29].

Les chercheurs considèrent la formation du biofilm comme un facteur clé dans la pathogenèse de l'acné : à partir d'une certaine densité, la bactérie est capable d'établir des biofilms qui contribuent à la formation d'une colle adhésive. Cette dernière permet la liaison des cornéocytes ensemble, dans l'infundibulum, aidant à la formation du bouchon de kératinocytes ([8], [33]).

Une étude portant sur trente-huit patients acnéiques et autant de patients contrôles a étudié la présence de *P. acnes* dans des biopsies cutanées du visage. Tous les échantillons contenaient un à huit follicules sébacés sauf un échantillon cas et deux contrôles qui n'en contenaient pas. Dans cette étude, quatorze patients acnéiques (37%) ont montré des macrocolonies/biofilms dans les follicules sébacés comparés à seulement cinq échantillons contrôles (13%). Pour deux des échantillons-cas, les macrocolonies/biofilms ont été observés à la fois dans le follicule sébacé et au sein du *stratum corneum* (Figure n° 50) [29].

Cases (n = 18)			Controls (n = 8)		
Total number of sebaceous follicles	Number of sebaceous follicles with macrocolony/biofilm	Number of sebaceous follicles with microcolonies	Total number of sebaceous follicles	Number of sebaceous follicles with macrocolony/biofilm	Number of sebaceous follicles with microcolonies
1		1	2	1	
4	1	1	5	1	
1	1		7	2	2
1	1		5		1
2	1		7	2	2
1	1		2	2	
2	1		3		1
1	1		6		2
1		1			
1	1 ^a				
1	1				
5	2 ^a				
3	1				
4	3				
1	1				
3	1				
1		1			
5		1			

^aBiofilm within stratum corneum.

Figure n° 50 : Modèle de colonisation folliculaire par *P. acnes* chez des patients acnéiques et des sujets témoins [29]

Aussi, on a démontré que les cellules du biofilm de *P. acnes* étaient plus résistantes aux agents antimicrobiens que les cellules planctoniques tant qu'elles produisent plus de lipases extracellulaires. Il peut aussi être noté que la présence de biofilm représente une barrière physique supplémentaire pour les antibiotiques, ce qui peut expliquer un certain nombre d'échecs aux traitements antibiotiques ([8], [56]).

La formation de biofilms mène à l'altération du phénotype de la bactérie, induisant des changements au niveau de la courbe de croissance et de la transcription des gènes [56].

Aucune différence qualitative entre les biofilms de *P. acnes* n'a été retrouvée dans l'acné et dans les échantillons contrôle, ce qui indique que les changements phénotypiques, plutôt que génétiques, associé à la formation de biofilms peuvent justifier le rôle pathogène de *P. acnes* dans l'acné [56].

IV. Traitements

Les traitements anti-acnéiques peuvent agir sur les quatre composants majeurs de l'acné, c'est-à-dire sur l'hyperkératinisation, l'inflammation, la production excessive de sébum et le développement bactérien (Figure n° 51) [32].

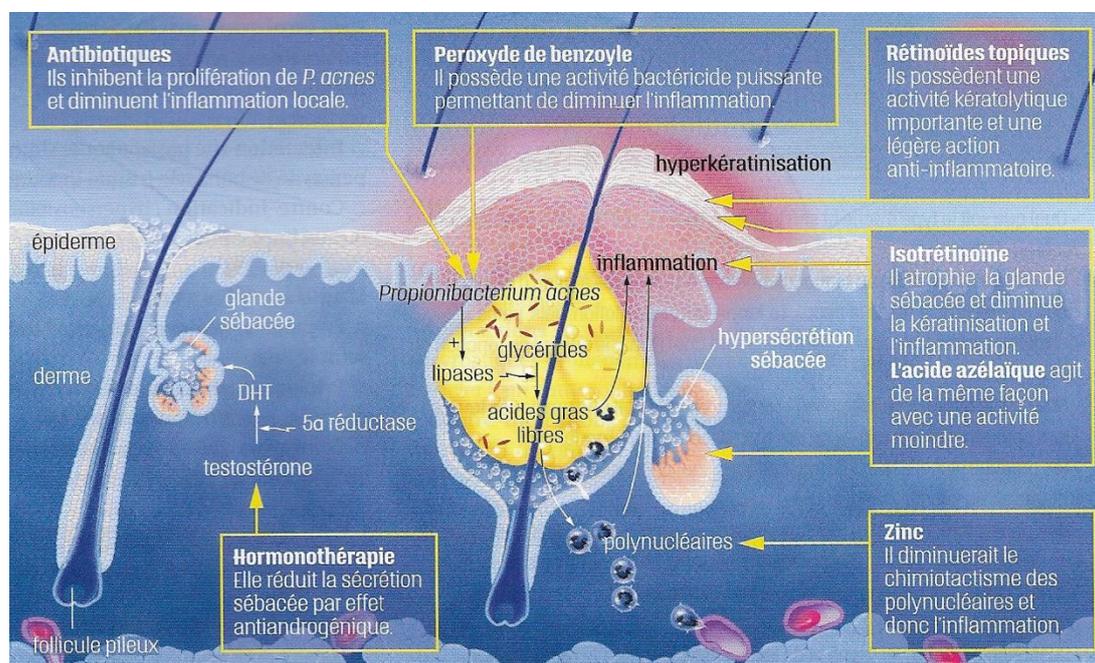


Figure n° 51 : Les anti-acnéiques [32]

Il existe deux types de traitements [32] :

- le traitement d'attaque, dont l'objectif est de réduire les lésions de façon importante voire de les faire disparaître dans l'idéal,
- le traitement d'entretien, qui intervient après une rémission par le traitement d'attaque et qui permet d'éviter les rechutes.

Les traitements peuvent durer de six mois à plusieurs années, alternant traitement d'attaque (au moins trois mois) et d'entretien (aussi long que nécessaire) ([5], [13], [54]).

Dans tous les cas, il faudra informer le patient de la nécessité de bien suivre le traitement pour obtenir des résultats qui ne seront visibles que quelques semaines après son initiation [54].

Il faut savoir que tous les traitements peuvent provoquer une réaction allergique et que les traitements locaux sont potentiellement irritants. Il ne faut donc pas les appliquer sur une peau lésée, les muqueuses, autour de la bouche et des yeux [32].

1. Choix du traitement

Une prise en charge de l'acné va être mise en place dès lors qu'elle est sévère et/ou qu'il existe un risque de cicatrices, mais aussi dès lors que l'acné a un retentissement psychosocial quel que soit le degré de sévérité [32].

Le traitement sera déterminé en accord avec le patient de manière à obtenir la meilleure observance possible en fonction du stade de gravité GEA. L'arbre décisionnel pour le choix de la thérapeutique anti-acnéique est représenté en Figure n° 52.

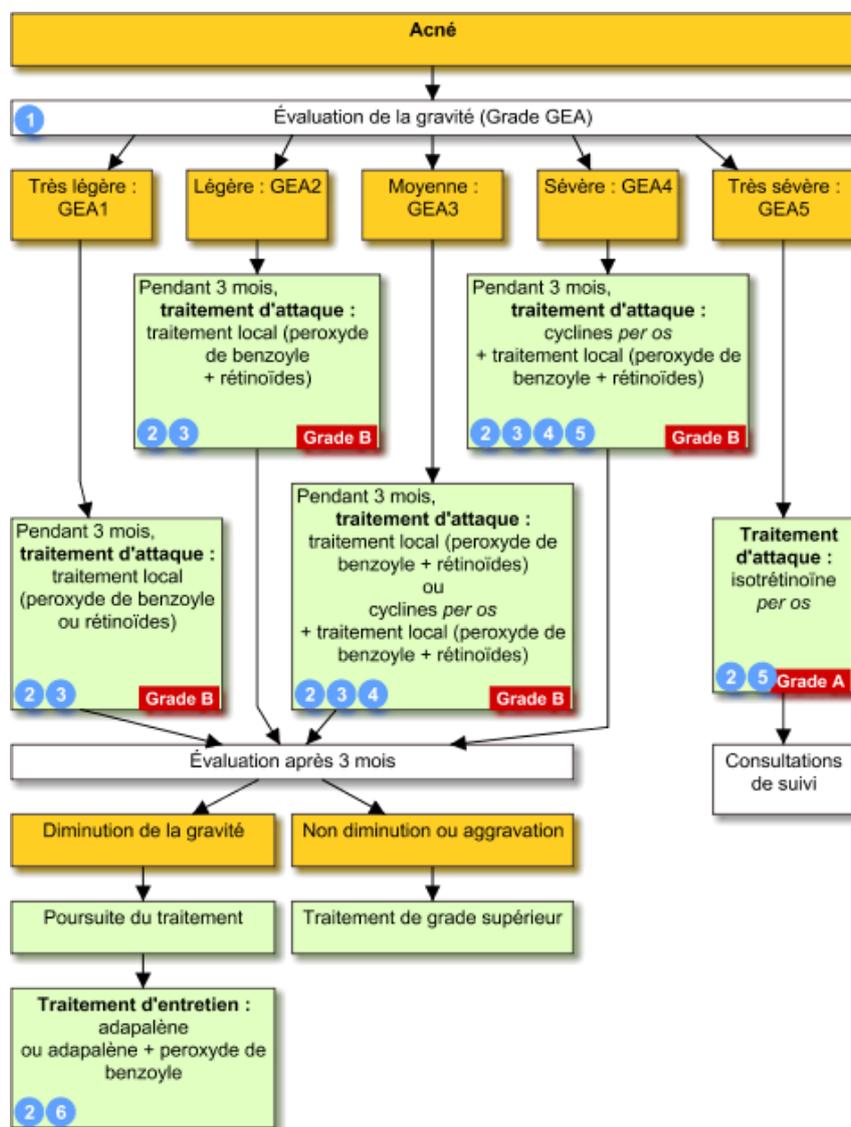


Figure n° 52 : Arbre décisionnel pour le choix du traitement anti-acnéique (Annexe 1)

2. Réduire l'inflammation

Les rétinoïdes locaux et systémiques ainsi que le gluconate de zinc modulent les TLR exprimés par les kératinocytes ou monocytes. De plus, un effet synergique avec le peroxyde de benzoyle (BPO) et l'adapalène dans la régulation négative de l'expression de TLR-2 sur les kératinocytes a été observé. L'acide salicylique ainsi que l'injection intralésionnelle de corticostéroïde montrent aussi des propriétés anti-inflammatoires [8].

a. Les rétinoïdes locaux

Les rétinoïdes locaux sont composés de l'adapalène (Différine®), l'isotrétinoïne (Roaccutane®) et la trétinoïne (Effederm®, Ketrel® et Retacnyl®) (Annexe 1).

Ces molécules ont une AMM dans les acnés rétentionnelles mais sont aujourd'hui recommandées dans le traitement des acnés de grades GEA 1 à 4, seules ou le plus souvent en association avec le BPO (Annexe 1).

La posologie recommandée est d'une application par jour (le soir, de préférence) pendant deux à quatre mois. En traitement d'entretien le patient pourra l'appliquer deux à trois fois par semaine. Ils sont longs à agir (huit à douze semaines) (Annexe 1), [32].

Les rétinoïdes ont des actions multiples dans l'acné, incluant des effets comédolytiques et anti-comédogènes bien connus, ciblant le microcomédon, ce qui les rend efficaces sur les comédons fermés, les comédons ouverts et les formes inflammatoires ([16], [63]).

Ils sont considérés comme le traitement de première intention dans l'acné puisqu'ils ciblent le précurseur de toutes les lésions d'acné [63].

Ils aident à la normalisation de la différenciation et de l'hyperprolifération perturbées de l'épithélium folliculaire, empêchant ainsi la formation du microcomédon et diminuant la formation des lésions acnéiques inflammatoires et non-inflammatoires. En normalisant la différenciation des cellules épithéliales et la desquamation folliculaire, les rétinoïdes locaux facilitent également l'entrée d'autres agents appliqués localement comme les antibiotiques et le BPO dans les parties plus profondes de l'unité pilosébacée ([21], [63]).

Les rétinoïdes locaux ont aussi des effets anti-inflammatoires directs et indirects et modulent de multiples voies inflammatoires. Ils inhibent la migration des leucocytes et la production de cytokines pro-inflammatoires ([16], [21]).

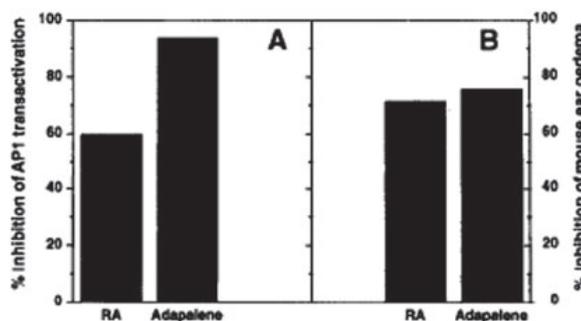


Figure n° 53 : Inhibition de l'activité AP-1 par l'adapalène et les autres rétinoïdes (RA) in vitro (A) et in vivo (B) [16]

De façon importante, les rétinoïdes régulent la transcription du facteur AP-1, ce qui provoque l'inhibition des MMP (Figure n° 53), les enzymes responsables de la formation des cicatrices d'acné [16].

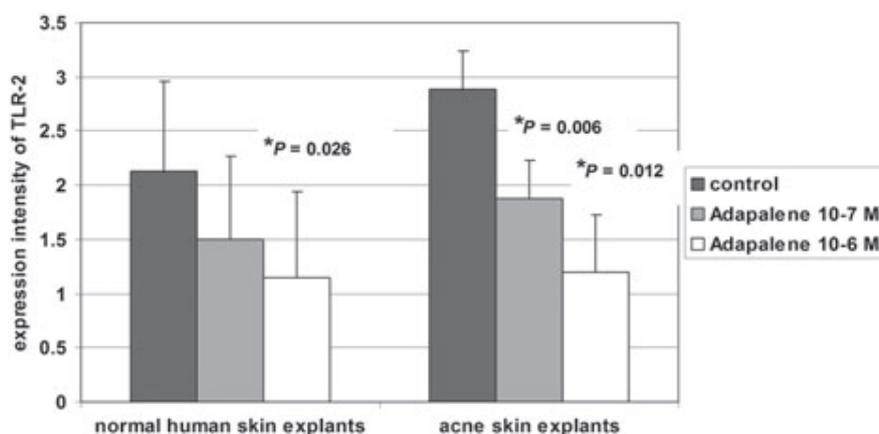


Figure n° 54 : Effet inhibiteur des rétinoïdes locaux sur l'expression des TLR-2 [16]

In vitro, des études suggèrent que l'adapalène peut avoir une activité anti-inflammatoire plus puissante que les autres rétinoïdes testés ; même si cette action est un effet de classe des rétinoïdes. L'adapalène et la trétinoïne régulent négativement l'activation des TLR (Figure n° 54) ; qui facilitent la reconnaissance des pathogènes antimicrobiens par les monocytes et macrophages Ceci va permettre de diminuer la réponse inflammatoire que *P. acnes* a initiée par l'activation de ces récepteurs ([16], [21]).

Une estimation photographique de l'efficacité des rétinoïdes locaux comme monothérapie dans l'acné inflammatoire a été menée. Cette étude rétrospective a évalué l'efficacité du rétinoïde seul chez cinq cent soixante dix-sept patients qui ont participé à des essais cliniques contrôlés du gel de tazarotène 0.1%¹, du gel d'adapalène 0.1%, de la trétinoïne 0.1% microsponge², du gel de trétinoïne 0.025% et de la crème de tazarotène 0.1%. La Figure n° 55 montre une nette amélioration clinique, avec la plus grande amélioration se produisant dans les cas les plus sévères [16].



Figure n° 55 : Effet d'une monothérapie à base d'un rétinoïde local sur l'acné inflammatoire [16]

¹ Rétinoïde topique qui n'a une AMM que dans le psoriasis

² Système de distribution polymérique composé de microsphères poreuses

Les rétinoïdes locaux diminuent également l'hyperpigmentation post-inflammatoire et constituent une partie importante du traitement de l'acné comme il n'existe pas de risque de résistance au traitement lors d'une utilisation sur le long terme [63].

Le principal inconvénient de la plupart des rétinoïdes locaux est qu'ils sont associés à un éventail d'effets indésirables cutanés chez jusqu'à 75% des patients. Ces réactions secondaires regroupent des érythèmes, des abrasions, une sécheresse cutanée, des brûlures, des irritations et un prurit. Dans ces cas, l'observance au traitement est parfois difficile ([21], [63]).

Toutefois, certaines nouvelles formulations de rétinoïdes sont associées à beaucoup moins d'irritations cutanées. Des stratégies pour augmenter leur tolérance incluent un démarrage avec de faibles concentrations de formulation locale qui vont être augmentées au cours du temps, en commençant par des applications moins fréquentes (lundi, mercredi et vendredi uniquement) pour aller vers une augmentation des jours d'application. Une deuxième technique serait d'utiliser une approche à court contact, c'est-à-dire que quelques minutes après son application, on élimine par lavage le médicament. De plus, les patients doivent être éduqués pour utiliser une quantité adaptée de produit, par exemple, la taille d'un pois est suffisante pour traiter l'ensemble du visage ([21], [63]).

Les rétinoïdes peuvent aussi provoquer un rebond d'acné défini comme une augmentation transitoire de la formation de pustules par l'expulsion des comédons pendant les premières semaines de traitement. Ce phénomène se produit chez jusqu'à 20% des patients traités avec des formulations de rétinoïdes topiques plus anciennes ([21], [63]).

Certaines molécules sont inactivées par les rayons du soleil, d'où la nécessité d'une application le soir. De plus, les rétinoïdes entraînent une photosensibilité, l'utilisation d'une crème solaire, de préférence un écran total, doit donc être encouragée ([21], [63]).

Les rétinoïdes locaux ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant la durée du traitement [21].

b. Les rétinoïdes systémiques

On ne dispose que d'une seule molécule pour la classe des rétinoïdes oraux : il s'agit de l'isotrétinoïne (Acnetrait®, Contracné®, Curacné®, Procuta®) (Annexe 1).

L'isotrétinoïne est un rétinoïde oral réservé à des formes d'acné sévères à très sévères ou à une acné modérée résistante aux traitements classiques comportant un antibiotique systémique et un traitement topique. Elle est recommandée en première intention dans les formes très sévères d'acné (Grade GEA 5) (Annexe 1), [63].

La prescription initiale est réservée aux dermatologues avec une posologie usuelle comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/jour en une à deux prises, au cours des repas. Le renouvellement n'est par contre pas restreint aux dermatologues (Annexe 1).

Son efficacité est bien connue [63].

L'isotrétinoïne normalise la réponse du système immunitaire inné contre *P. acnes*. Cependant, on ne sait pas si c'est un effet direct ou secondaire à la réduction de la formation de nouvelles lésions. On a remarqué que ceci était dû à une diminution significative de l'expression de TLR-2 par les monocytes, avec une réponse plus faible aux cytokines [16].

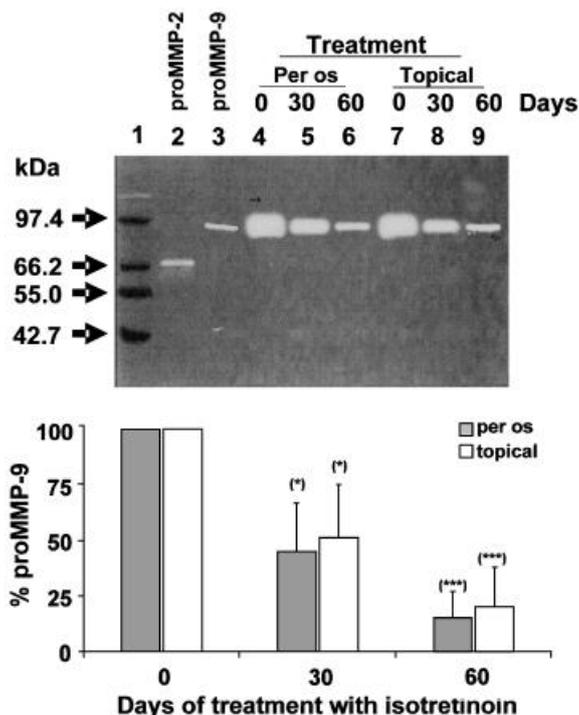


Figure n° 56 : l'isotrétinoïne inhibe l'expression tissulaire des MMP régulés positivement dans l'acné

L'activité des proMMP-2 et 9 est réduite dans le sébum des lésions d'acné faciale de manière temps-dépendant lors du traitement par isotrétinoïne.

En haut : zymographie en gel de gélatine sur des portions aliquotes de sébum lors d'un traitement par isotrétinoïne orale (voies 4 à 6) et locale (voies 7 à 9). Voie 1 : les flèches indiquent des marqueurs de poids moléculaires de protéines standard, c'est-à-dire phosphorylase b (97,4 kDa), albumine de sérum bovin (66,2 kDa), L-glutamic déshydrogénase (55,0 kDa) et ovalbumine (42,7 kDa). Voie 2 : migration de la proMMP-2 purifiée (72 kDa). Voie 3 : migration de la proMMP-9 purifiée (92 kDa). Voies 4 et 7 : échantillons au jour 0 ; voies 5 et 8 : échantillons au jour 30 ; voies 6 et 9 : échantillons au jour 60.

En bas : analyse quantitative de l'activité de la proMMP-9 du sébum après un traitement oral (n = 23) ou topique (n = 36) des patients acnéiques par isotrétinoïne en utilisant un programme d'analyse d'image assisté par ordinateur. Chaque barre représente la moyenne \pm SD de n spécimens.

*, ** = résultats statistiquement significatifs comparés aux échantillons au jour 0, considérés comme 100% d'activité.

[16]

L'isotrétinoïne normalise l'environnement folliculaire en inhibant les MMP (Figure n° 56) [16].

L'isotrétinoïne orale a également des effets anti-androgènes. Elle agit en réduisant la sécrétion de sébum, le bouchon folliculaire et donc la prolifération de *P. acnes* ([16], [63]).

Avec le traitement par isotrétinoïne, une réduction importante dose-dépendante du taux d'excrétion de sébum et du taux de production d'acides gras libres sont détectés entre deux et quatre semaines de traitement. L'inhibition glandulaire maximale est atteinte à la cinquième ou sixième semaine et maintenue tout au long du traitement. L'atrophie de l'unité pilo-sébacée est observée au cours de la troisième semaine de traitement et est caractérisée par une réduction nette de la taille des alvéoles des glandes sébacées. Entre la douzième et la seizième semaine de traitement, la taille des glandes sébacées diminue nettement de 90% de la valeur du pré-traitement et diminue la quantité relative de squalène et d'esters de cire dans les lipides de la surface cutanée. L'utilisation de l'isotrétinoïne dans le traitement

de l'acné mène à un taux important de chéilite et peau sèche, appuyant davantage le rôle de l'hypofonctionnement des glandes sébacées dans le développement de la peau sèche et de la dermatose [50].

Une étude a montré que l'effet était prolongé pendant six mois après l'arrêt de la thérapie, ce qui suggère qu'elle peut être responsable d'effets thérapeutiques de longue durée [16].

Pour les femmes en âge de procréer, la plus grande préoccupation au sujet de l'isotrétinoïne est le potentiel tératogène du médicament. Il est important que les patientes n'entament pas de grossesse pendant le traitement. Une politique stricte de prévention de grossesse est organisée (Annexe 1), [63].

Lors de la première prescription, la patiente devra signer un accord de soins (Annexe 6) et de contraception et se verra remettre un carnet-patient complété, l'informant des différents effets indésirables possibles (Annexe 5). Ce carnet reprend notamment les dates et résultats des différents tests de grossesse¹ ainsi que les dates de délivrance du médicament. Lors du premier rendez-vous, le dermatologue s'assurera de la présence d'au moins une méthode de contraception efficace (oestroprogestatif, dispositif intra-utérin + contraception locale) depuis au moins un mois. La contraception devra être poursuivie pendant toute la durée du traitement et un mois après son arrêt. La prescription est limitée à un mois de traitement et doit être faite dans les trois jours suivant la réalisation du test de grossesse dont le résultat doit être négatif. Ce test est également obligatoire à la cinquième semaine après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. La délivrance du médicament doit être effectuée au plus tard sept jours après la prescription (Annexe 1), [63].

Avant d'initier le traitement, on remettra aussi à tous les patients une brochure les informant du risque tératogène, du risque de dépression et d'autres troubles psychologiques (Annexe 2) et de l'importance de ne pas donner son traitement à une autre personne (Annexe 1). Il existe une brochure destinée aux hommes (Annexe 4) et une autre destinée aux femmes, qui reprend en plus des informations concernant la grossesse et la contraception (Annexe 3).

Outre le risque tératogène, les réactions indésirables les plus courantes sont des sécheresses cutanéomuqueuses, traités par des applications fréquentes et généreuses d'émollients et de sticks hydratants pour les lèvres. Le patient évitera le port de lentilles de contact, l'exposition au soleil et l'utilisation de produits irritants pour la peau. D'autres réactions indésirables peuvent inclure des céphalées et un inconfort musculo-squelettique. La surveillance mensuelle de la lipidémie, de la numération formule sanguine, et de la fonction hépatique doit être réalisée. Le don du sang est interdit pendant la durée du traitement et jusqu'à un mois après son arrêt (Annexe 1), [63].

L'isotrétinoïne est contre-indiquée en association aux cyclines en raison du risque d'hypertension intracrânienne (Annexe 1).

En 1998, la U.S. FDA (United States Food and Drug Administration) a averti d'une éventuelle association de dépressions, de psychoses, d'idées suicidaires et de suicides avec la prise d'isotrétinoïne. Cependant, la littérature est en conflit, et des données ont depuis été publiées soutenant une diminution de la dépression. Les sautes d'humeurs associées à l'adolescence et les problèmes d'image corporelle associés à l'acné sévère compliquent encore l'interprétation de ces études [63].

Le traitement par isotrétinoïne dure en général entre quatre et sept mois. Les patients démarrent à la dose la plus faible pour éviter des éruptions sévères d'acné qui peuvent accompagner l'initiation du traitement. L'augmentation des doses dépend du poids du patient et de la réponse au traitement. La plupart des patients sous isotrétinoïne montrent une

¹ Dosage plasmatique de l'hormone Chorionique Gonadotrope humaine (hCG)

amélioration spectaculaire avec une rémission de l'acné pendant des années, sinon définitivement. Occasionnellement, si les patients adolescents sont traités à un âge plus jeune ou si les doses cumulatives prescrites sont plus faibles, un nouveau traitement par cette même molécule pourra être nécessaire [63].

c. Le gluconate de zinc

Le gluconate de zinc agit également sur la composante inflammatoire de l'acné et est retrouvé dans les spécialités suivantes, disponibles sans ordonnance : Effizinc®, Rubozinc® et Granions de Zinc® (Annexe 1).

Il est utilisé dans le traitement de l'acné inflammatoire très légère à moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux traitements de 1^{ère} intention (Annexe 1).

La posologie est de 30 mg par jour en une prise le matin à jeun pendant trois mois puis 15 mg par jour sans limite de durée (Annexe 1).

Concernant les mécanismes d'action des sels de zinc, ils peuvent être liés aux propriétés anti-inflammatoires par une diminution de la production de TNF et une modulation de l'expression d'ICAM-1 (molécule d'adhésion) et VLA-3 (intégrine), une inhibition du récepteur TLR-2, de la chimiotaxie des cellules polymorphonucléaires et de la croissance de *P. acnes*. Un autre mode d'action des sels de zinc dans l'acné peut être lié à leurs propriétés anti-androgènes, en modulant l'expression et l'activité de la 5- α -réductase de type I [10].

Le gluconate de zinc n'induit pas de réactions phototoxiques ou photosensibles ; il peut être prescrit pendant des périodes d'exposition à la lumière du soleil, mais aussi chez les femmes enceintes sans effet nocif. Les sels de zinc sont souvent bien tolérés et les effets indésirables sont transitoires, légers et principalement gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées et douleurs abdominales [10].

d. L'acide salicylique

L'acide salicylique est l'ingrédient actif de nombreuses préparations anti-acnéiques OTC (Over-The-Counter). C'est un acide bêta-hydroxy qui possède à la fois des propriétés comédolytiques et anti-inflammatoires. Il est principalement utilisé dans l'acné légère mais peut aussi être un complément des traitements traitant des acnés plus sévères [63].

e. Les corticostéroïdes intralésionnels

Une simple injection d'acétonide de triamcinolone dans un kyste ou des lésions larges pustuleuses peut être employée pour une suppression rapide de l'inflammation. Elle est généralement utilisée en association aux traitements locaux et oraux de l'acné comme un traitement de « solution rapide » pour les lésions douloureuses ou cosmétiquement incommodes. Une technique d'injection incorrecte ou un trop gros volume peuvent conduire à une atrophie cutanée au site d'injection. Cette atrophie est temporaire et la dépression va se résoudre en quelques mois [63].

f. Les perspectives thérapeutiques

• Inhibiteurs de Phosphodiesterase

La phosphodiesterase (PDE) est connue pour dégrader les niveaux intra-cytoplasmiques d'AMPc. Les faibles taux d'AMPc mènent à l'expression préférentielle de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-8, l'IL-12 et l'IL-23. Par conséquent, les agents qui inhibent les PDE et augmentent donc l'AMPc, peuvent jouer un rôle dans les affections inflammatoires chroniques qui ont une élévation d'IL-1 et de TNF, comme l'acné. Etant donné que la PDE4 est la principale isoenzyme dégradant l'AMPc, inhiber PDE4 augmente les taux d'AMPc et diminue l'activité des cytokines pro-inflammatoires [27].

Par conséquent, les médicaments comme l'apremilast, une petite molécule inhibitrice de PDE4, peuvent potentiellement jouer un rôle dans le traitement de l'acné dans le futur. L'apremilast (Otezla®) a été jusqu'ici avéré efficace dans le traitement du psoriasis et du psoriasis arthritique ; cependant, il peut avoir un rôle dans d'autres affections inflammatoires, comme l'acné, en particulier chez les femmes en âge de procréer chez qui les rétinoïdes sont à éviter [27].

En 2010, the University of North Carolina, Chapel Hill, en collaboration avec Celgen Corp. a commencé le recrutement de patients hommes et femmes, âgés de dix-huit à quarante-cinq ans, pour participer à une étude conçue pour déterminer la sécurité et l'efficacité de 20 mg d'apremilast pris deux fois par jour pendant douze semaines dans le traitement de l'acné modéré à sévère. Cependant, cette étude a pris fin avant qu'elle ne soit terminée en raison du manque de financement [27].

• Inhibiteurs d'IL-1 β

L'IL-1 β est un médiateur puissant des réponses inflammatoires, exprimé par les monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B, cellules NK, et cellules épithéliales, et surexprimé dans plusieurs maladies inflammatoires et auto-immunes, en corrélation avec le développement de la maladie et de sa sévérité. La sécrétion de l'IL-1 β active nécessite un clivage et une activation par la caspase-1. Cette dernière est présente de façon importante dans les neutrophiles en présence de *P. acnes*, ce qui suggère que la bactérie est capable d'activer l'inflammation en augmentant indirectement le taux d'IL-1 β . De plus, *P. acnes* provoque la sécrétion directe d'IL-1 β dans les cellules monocytiques, ce qui suggère que l'interaction périfolliculaire de *P. acnes* avec les macrophages peut induire la sécrétion d'IL-1 β et ainsi stimuler l'inflammation [27].

Gevokizumab, également connu comme XOMA 052, est un anticorps monoclonal humanisé IgG2 qui montre une forte affinité et spécificité pour l'IL-1 β . L'inhibition de l'IL-1 β a montré une diminution des taux de TNF et de la migration des neutrophiles, réduisant ainsi l'inflammation aigüe *in vivo* [27].

L'utilisation potentielle de gevokizumab pour traiter l'acné vulgaire modérée à sévère est actuellement en cours d'étude dans un essai de Phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlée contre placebo, dans lequel approximativement cent soixante et onze sujets masculins et féminins, âgés d'au moins dix-sept ans, reçoivent en sous-cutanée soit une forte dose de gevokizumab, soit une faible dose de gevokizumab ou une solution de véhicule seul aux jours 0, 28 et 56. Les données basées sur la variation absolue moyenne par rapport à la ligne de base dans la lésion faciale inflammatoire et la proportion de sujets ayant des résultats au traitement réussis seront recueillis au jour 84. Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés [27].

- **Vitamine D**

La colonisation anormale par *P. acnes* stimule les TLR sur les kératinocytes et les sébocytes, les cytokines et les chimiokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 α , l'IL-1 β , l'IL-8, l'IL-12, le TNF et les MMP-9. Le traitement de sébocytes en culture avec la vitamine D diminue l'expression de l'IL-6, l'IL-8 et MMP-9. De plus, la vitamine D et son analogue le calcipotriol, régulent l'immunité innée en induisant l'expression des AMP, comme les β -défensines et les cathélicidines LL-37, dans les kératinocytes en culture [27].

Il a également été noté que la liaison de la vitamine D à ses récepteurs stimule la prolifération, tout en inhibant la différenciation des sébocytes, diminuant ainsi la synthèse des lipides. Des analogues de la vitamine D ont aussi des effets comédolytiques dans les modèles animaux [27].

Un essai clinique de Phase II/III, randomisé, en double aveugle, sur un seul groupe, pour déterminer l'efficacité d'1g de crème de calcipotriène appliqué deux fois par jour dans le traitement de l'acné chez des patients âgés d'au moins dix-huit ans devait s'achever en décembre 2014 mais les résultats n'ont pas été rendus publics [27].

3. Cibler l'excès de sébum

La plupart des thérapeutiques ciblant l'excès de sébum sont encore en cours d'évaluation. Les rétinoïdes que nous avons vus précédemment et l'hormonothérapie vont agir sur cette composante.

a. L'hormonothérapie

Le traitement hormonal de l'acné convient uniquement aux femmes. Il est destiné à diminuer le niveau d'androgènes, les hormones impliquées dans la stimulation du follicule sébacé. Les contraceptifs oraux travaillent en bloquant à la fois la production d'androgènes surrénaux et ovariens. Des pilules combinées avec des estrogènes et des progestatifs à faible activité androgénique doivent être choisies [63].

La thérapie hormonale est particulièrement utile pour les femmes qui ont des éruptions prémenstruelles d'acné. Les femmes qui présentent des papules inflammatoires sur la face inférieure (surtout au niveau du menton) et du cou peuvent aussi bénéficier de ce type de traitement [63].

La réponse thérapeutique peut prendre trois à six mois et ces molécules sont souvent utilisées en association aux schémas topiques, voire même oraux de l'acné [63].

Les données sont contradictoires en ce qui concerne une possible diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux lorsqu'ils sont pris avec des antibiotiques *per os*. Par conséquent, des précautions doivent être prises pour éviter une grossesse lors de la prise de contraceptifs et d'antibiotiques oraux en même temps [63].

Lors de la mise en place d'une hormonothérapie, l'objectif doit toutefois rester celui de la contraception (Annexe 1).

Elle associe un estrogène et un progestatif : éthinylestradiol et cyprotérone dans Diane 35µg® ou encore éthinylestradiol et norgestimate dans Triafemi® (Annexe 1).

Ces deux médicaments ont un effet contraceptif, cependant, seule l'association triphasique éthinylestradiol-norgestimate dispose d'une AMM dans la « contraception » de la femme acnéique ; l'association éthinylestradiol-cyprotérone dispose d'une AMM dans les acnés féminines (efficacité contraceptive non démontrée par des études cliniques appropriées). Du fait d'un risque thromboembolique veineux et artériel élevé, Diane 35µg® et ses génériques avaient été retirés du marché français en 2013. Après réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette association par la commission européenne, cette dernière a estimé qu'il restait favorable mais a restreint son indication au traitement de seconde intention de l'acné et a renforcé les contre-indications et mises en garde. Diane 35µg® et ses génériques sont dorénavant réservés au traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un topique ou d'un antibiotique systémique (Annexe 1).

En raison de leur composition, ils ne doivent pas être prescrits en même temps qu'un contraceptif hormonal et le risque thromboembolique doit bien être pris en compte. Des documents visant à expliquer le risque thromboembolique de Diane 35µg® et à le diminuer au minimum ont été mis à disposition des professionnels de santé (Annexe 7), ainsi que des patientes (Annexe 8) (Annexe 1).

b. La spironolactone

Même si elle n'est pas approuvée par la U.S. FDA dans le traitement de l'acné, la spironolactone peut aussi être utilisée pour bloquer les récepteurs aux androgènes [63].

La spironolactone est un agent antiandrogène synthétique. Malgré son utilisation courante dans le traitement de l'acné hormonale, hors AMM, il existe peu d'études cliniques sur cette utilisation. Chez les patientes acnéiques en âge de procréer, la spironolactone par voie orale réduit le taux moyen d'excrétion de sébum de 50 à 80% de la ligne de base en comparaison à un placebo et le bénéfice maximal se situe pour des doses allant de 150 à 200 mg par jour. Une autre étude a remarqué que l'amélioration clinique était associée à des diminutions significatives des taux sériques de testostérone, androstènedione et déhydroépiandrostérone-sulfate à 100 mg par jour. La spironolactone locale a montré des résultats variables [50].

c. Les perspectives thérapeutiques

Les androgènes sont connus pour contribuer au commencement et à la persistance de l'acné en augmentant la production de sébum à travers l'activation de ses récepteurs aux androgènes (AR) localisés sur les cellules épithéliales des glandes sébacées [27].

Les mécanismes précis par lesquels l'interaction androgènes/AR régule l'activité des sébocytes dans l'acné ne sont pas encore clairs. On pense que cela passe par une augmentation de la synthèse des lipides, la prolifération des sébocytes et l'inflammation. Les glandes sébacées contiennent des 5α -réductases de type I et II, ce sont des enzymes qui transforment la déhydroépiandrostérone et la déhydroépiandrostérone sulfate en testostérone et en dihydrotestostérone (DHT), sa forme active la plus puissante. La peau a donc la capacité de synthétiser sa propre testostérone et DHT par le biais de la 5α -réductase ou en métabolisant le cholestérol [27].

Cette capacité à produire localement de la testostérone et du DHT augmente la production de sébum et par conséquent aggrave les lésions d'acné [27].

Les traitements anti-androgènes ne sont pas un nouveau concept dans le traitement de l'acné. En raison de leur administration orale et des effets indésirables systémiques qui en résultent, les anti-androgènes seraient uniquement recommandés dans le traitement de l'acné modérée à sévère chez les patientes féminines qui n'ont pas répondu aux traitements conventionnels seuls. Des anti-androgènes en usage local subissent actuellement des essais cliniques et semblent offrir une approche sûre pour le contrôle de la sébogenèse [27].

- **Le cortexolone 17α -propionate**

Le cortexolone 17α -propionate, également connu sous le nom de CB-03-01 est un nouveau monoester local du cortexolone qui montre une puissante activité anti-androgène, qui, lors d'études animales, s'est révélée supérieure à celle des autres anti-androgènes connus tels que la progestérone, le flutamide et le finastéride, sans aucun effet indésirable systémique. [27].

Bien que le mécanisme à travers lequel le CB-03-01 local exerce ses effets anti-androgènes n'a pas encore été complètement découvert, on pense qu'il y aurait une interaction avec les AR [27].

- **ASC-J9**

ASC-J9 favorise la dégradation sélective des AR et exerce ainsi ses effets anti-androgènes en inhibant l'interaction des androgènes circulant avec leurs récepteurs. Une formulation locale d'ASC-J9, la crème ASC-J9, a permis de réduire la taille des glandes sébacées et la production de sébum dans les études animales et chez les sujets humains [27].

- **NVN1000**

NVN1000, également appelé SB204, est un gel qui libère de l'acide nitrique (NO) lorsqu'il est appliqué localement sur la peau. Des études animales ont déjà établi que la stéroïdogénèse est inhibée lorsque les concentrations en NO augmentent, en raison de l'inhibition de la transformation du cholestérol en hormones stéroïdes, comme la testostérone et la DHT. En inhibant le CYP450 et en réduisant l'activité de la 5- α réductase, les deux pouvant être trouvés dans les sébocytes et étant requis pour la stéroïdogénèse indépendante de la peau, NO est capable de diminuer le niveau d'androgènes, et réduire ainsi la prolifération des sébocytes, la production de sébum et la lipogénèse [27].

Ainsi, NO exerce ses effets anti-androgènes en inhibant la voie de production de sébum androgène-dépendante [27].

Compte tenu du fait que la peau des patients acnéiques a un taux plus important de testostérone et de 5 α -réductase que la peau d'individus sains, le traitement par NO peut potentiellement diminuer la transformation d'androgènes et ainsi réduire la production de sébum [27].

Par ailleurs, comme un radical libre réactif, NO exerce des effets antibactériens en endommageant la membrane cellulaire et en inhibant la fonction cellulaire via le stress oxydatif et nitrosatif, ce qui réduit la prolifération de *P. acnes*. On pense aussi qu'en inhibant la production de sébum, NO pourrait complètement empêcher la colonisation anormale par *P. acnes* [27].

4. Agir sur l'environnement bactérien

La troisième composante sur laquelle les médicaments peuvent agir est l'aspect bactérien de l'acné. Différentes molécules utilisées localement ou par voie orale vont permettre de réduire la prolifération des bactéries.

a. Les antibiotiques locaux

On utilise les antibiotiques topiques dans les acnés inflammatoires, papulo-pustuleuses ou en deuxième intention dans les formes légères d'acné (Annexe 1).

Les antibiotiques locaux disponibles dans cette indication sont la clindamycine (Dalacine®, Zindacine®) et l'érythromycine (Eryfluid®, Erythrogel®) (Annexe 1).

Ils s'administrent une à deux fois par jour après nettoyage soigneux de la peau (Annexe 1).

Ils sont utilisés pour retarder ou éviter une antibiothérapie générale et il n'est pas recommandé de les utiliser en monothérapie, en raison du risque de résistance bactérienne, ni en association à une antibiothérapie générale (Annexe 1).

Leur principal mécanisme d'action est de cibler *P. acnes*. Certains d'entre eux comme la clindamycine ont également une certaine activité anti-comédogène ainsi que des effets anti-inflammatoires directs et indirects. La clindamycine mène à une diminution des substances pro-inflammatoires cytotoxiques et chimiotactiques en inhibant directement la croissance de *P. acnes*. Elle inhibe également la production de cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF) dans les cellules comme les kératinocytes, les monocytes et les macrophages. D'autres mécanismes d'action anti-inflammatoires rapportés de la clindamycine comprennent une diminution du taux d'acides gras libres folliculaires, une réduction de la chimiotaxie des leucocytes, une inhibition de la stimulation du métabolisme oxydatif dans les macrophages et un renforcement de la phagocytose [21].

Les antibiotiques sont couramment prescrits pour traiter l'acné en raison de leur prix bon marché et de leurs faibles effets indésirables locaux : réactions allergiques, légères sécheresses et irritations cutanées ([21], [32]).

Cependant, ils ne sont plus recommandés en monothérapie dans des documents de consensus de la Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group et le S3 Guideline of the European Dermatology Forum en raison du problème mondial croissant de résistance. Des études ont montré que jusqu'à 94% des patients acnéiques ont des *Propionibacterium* sur leur peau, résistants à au moins un antibiotique, avec des taux de résistance variant selon la molécule étudiée et la région géographique, et avec une multirésistance devenant également commune. Des indices suggèrent que les antibiotiques locaux n'augmentent pas seulement le taux de *Propionibacterium* résistants aux antibiotiques, mais mènent également à l'augmentation de la prévalence et la densité d'autres bactéries résistantes comme les *Staphylococcus*. Une analyse des études cliniques de l'érythromycine locale chez les patients acnéiques a montré une diminution progressive de son efficacité au fil du temps, qui est considérée comme liée au développement de résistances. En revanche, l'efficacité de la clindamycine est restée assez stable depuis son introduction généralisée au milieu des années 70 ([21], [32]).

Compte tenu des préoccupations croissantes au sujet de la résistance aux antibiotiques, la Global Alliance a donné une série de recommandations pour limiter leur développement durant le traitement anti-acnéique. Une de leurs recommandations est de traiter les patients avec une association de rétinoïdes locaux et d'un agent antimicrobien plutôt que d'utiliser un antibiotique seul [21].

Le principal bénéfice des associations à doses fixes de rétinoïdes et d'antibiotiques est que leur mécanisme d'action complémentaire permet de cibler trois des quatre facteurs pathogènes principaux de l'acné, c'est-à-dire le bouchon folliculaire, la colonisation par *P. acnes* et l'inflammation. Ce ciblage des facteurs pathogènes de l'acné se traduit par une amélioration plus rapide et plus efficace des lésions d'acnés inflammatoires et non inflammatoires que les monothérapies [21].

En outre, les associations à doses fixes, limitant le nombre de produits à appliquer, permettent une meilleure compliance des patients. Une étude a été menée sur vingt-six patients ayant une acné légère à modérée pendant douze semaines pour comparer l'application d'un gel associant la clindamycine et la trétinoïne à doses fixes à l'application de deux formulations différentes : un gel de clindamycine et une crème de trétinoïne. La médiane d'adhésion était meilleure dans le groupe utilisant l'association que dans celui qui utilisait les formulations séparées (88% contre 66%), de même que le pourcentage moyen de réduction du nombre de lésions à la fin de l'étude (51% contre 32%) (Figure n° 57) [21].

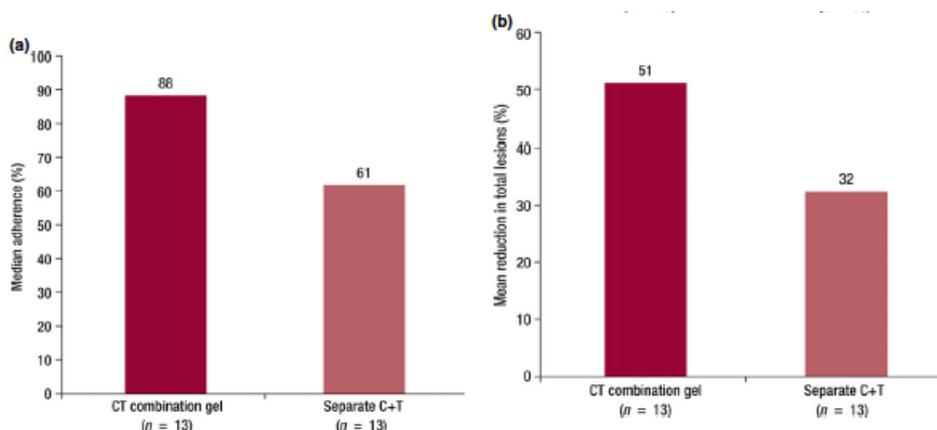


Figure n° 57 : Comparaison de l'adhérence (a) et des résultats cliniques (b) avec des doses fixes d'association de rétinoïdes/antibiotiques vs une application des deux molécules séparément
C : Clindamycine phosphate ; T : Trétinoïne
[21]

Un autre bénéfice de l'association rétinoïde/antibiotique est que le rétinoïde normalise la desquamation, ce qui permet à l'antibiotique de s'accumuler avec des concentrations plus importantes au sein de l'unité pilo-sébacée où a lieu la colonisation par *P. acnes*. De façon consécutive, cette association élimine plus rapidement et plus efficacement *P. acnes* que la monothérapie antibiotique, ce qui finalement diminue aussi le risque d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques [21].

On retrouve par exemple la trétinoïne associée à la clindamycine (Zanea®) ou à l'érythromycine (Erylik®) (Annexe 1).

Par contre, les associations d'agents ayant un même mode d'action comme par exemple deux agents antibactériens sont généralement considérées comme sous-optimales [21].

b. L'antibiothérapie *per os*

Les antibiotiques par voie orale sont utilisés dans le traitement des formes étendues et/ou d'évolution prolongée de l'acné à prédominance inflammatoire (Annexe 1).

Certaines cyclines peuvent être utilisées comme la doxycycline (Doxy®, Toloxine®, Vibramycine®, Granudoxy®, Doxylis®, Spanor® à la posologie de 100mg par jour), la lymécycline (Tetralysal® à la posologie de 300mg par jour), ou la méthylène-cycline

(Physiomycline® à la dose de 300mg par jour pendant dix à quinze jours puis 300 mg tous les deux jours) en traitement de première intention, en continu pendant trois mois (Annexe 1).

Parmi leurs effets indésirables, on retrouve un risque de photosensibilité et de toxidermies graves, notamment chez les patients à peau pigmentée (Annexe 1).

Quelques précautions d'emploi sont à respecter. En raison d'un risque d'œsophagite, la prise de doxycycline se fera de préférence le soir, au cours d'un repas, avec un grand verre d'eau, et le patient devra bien garder le buste droit dans l'heure suivant la prise du comprimé. Pour la lymécycline et la méthylèncycline, on privilégie une prise en dehors des repas [32].

Les cyclines sont contre-indiquées en association avec l'isotrétinoïne par voie générale en raison du risque d'hypertension intracrânienne, en cas de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans car elles peuvent provoquer une dyschromie dentaire définitive ou une hypoplasie de l'émail (Annexe 1), [32].

En cas de contre-indication aux cyclines, on peut utiliser les macrolides comme l'érythromycine (Egery®, Erythrocline®, Ery®) à la dose de 1g par jour en association aux traitements locaux (Annexe 1).

L'érythromycine est également photosensibilisante et il est conseillé de la prendre 45 minutes avant un repas [32].

Dans tous les cas l'antibiothérapie orale doit être maintenue pendant au moins trois mois (Annexe 1).

Les antibiotiques oraux affectent les taux de *P. acnes* mais ont également des effets anti-inflammatoires. Ils inhibent la chimiotaxie des granulocytes, la formation de granulomes, et limitent la production de cytokines pro-inflammatoires et de MMP. Particulièrement, les doses sous-antimicrobiennes de tétracyclines ont montré ces effets anti-inflammatoires, peut-être en raison de l'inhibition de la synthèse de protéines. Les cyclines travaillent également aussi bien que les voies oxydatives en diminuant l'activité des dérivés des espèces réactives de l'oxygène (ROS). C'est une voie importante dans l'acné, depuis que les patients ayant une acné inflammatoire ont des taux anormalement élevés de ROS comparé aux individus avec une peau saine ou uniquement des comédons. La clindamycine a des effets sur les céramides folliculaires qui peuvent contribuer à de légers effets anti-comédogènes [16].

Des antibiotiques devraient être testés pour adapter le traitement en raison de la prévalence de la résistance chez *P. acnes* : tétracycline, clindamycine et cotrimoxazole (Figure n° 58) [6].

Antibiotic family	Resistance mechanism	References
β-lactams	Unknown	–
Fluoroquinolones	Unknown	–
Glycopeptides	Unknown	–
Lipopeptides	Unknown	–
Macrolides	Mutations in the 23S RNA gene or acquired <i>ermX</i> transposon	52–55
Tetracyclines	Mutations in the 16S RNA gene	54
Cotrimoxazole	Unknown	54
Rifampicin	Mutations in the <i>rpoB</i> gene	23
Linezolid	Unknown	–

Figure n° 58 : Antibiotiques à tester et mécanismes de résistance décrits [6]

De plus, d'autres antibiotiques devraient être testés pour les infections sévères, afin d'optimiser le traitement et d'obtenir un effet synergique contre *P. acnes* : pénicilline, céphalosporines, vancomycine, quinolones, rifampicine, et les « nouveaux » antibiotiques comme le linezolide, la daptomycine et la tigecycline auxquels *P. acnes* est généralement sensible. Les aminoglycosides ne sont pas actifs contre les souches cliniques de *P. acnes*. De plus, sa résistance naturelle à la fosfomycine et au métronidazole permet de confirmer son identification [6].

Les antibiotiques oraux sont généralement préférés dans le traitement de l'acné localisé sur le tronc, l'acné qui ne répond pas aux traitements locaux et les patients avec un risque important de cicatrices. Les antibiotiques réduisent efficacement le nombre de lésions inflammatoires mais ne règlent pas complètement le problème. De plus, la préoccupation mondiale sur la résistance croissante de *P. acnes* a soulevé des questions concernant leur utilisation dans l'acné [55].

La thérapie à base d'antibiotiques oraux devrait être poursuivie jusqu'à ce que les patients ne développent plus de nouvelles lésions. Ceci peut typiquement être accompli au cours des deux à cinq mois de traitement. Occasionnellement, un patient ne va pas répondre à l'antibiotique oral choisi et va devoir changer pour une autre classe. Comme une résistance peut se développer, un traitement avec des antibiotiques seuls ne peut pas conduire à une réussite sur le long terme [63].

c. Résistance bactérienne

Une monothérapie avec des antibiotiques seuls plante souvent le décor pour un échec éventuel au traitement avec l'émergence d'une résistance [63].

La prévalence de la résistance a continué d'augmenter depuis la description de la première souche résistante de *P. acnes* en 1979. Différents facteurs sont impliqués dans la résistance : l'inoculum, le niveau de l'antibiotique (pression de sélection), l'acquisition de résistance dans la flore normale, un taux élevé d'excrétion de sébum, la durée du traitement, l'utilisation consécutive de plusieurs antibiotiques et une faible compliance du patient [6].

Cependant, *P. acnes* a réduit son adaptabilité génétique, permettant à la communauté médicale d'utiliser des antibiotiques efficacement [6].

La résistance aux antibiotiques est soit acquise (échange génétiques entre souches), soit liée à des mutations chromosomiques [6].

A l'inverse des autres bactéries à Gram positif, *P. acnes* développe rarement des résistances aux antibiotiques par l'acquisition d'éléments génétiques mobiles comme les plasmides [6].

Les différents phylotypes de *P. acnes* apparaissent pour avoir sensiblement des taux variables de résistance. Les ribotypes 4 et 5 associés à l'acné du phylotype IA-2 contiennent une mutation dans le gène 16s qui augmente la résistance aux tétracyclines. La plupart des patients acnéiques qui ont cette souche n'ont pas été traités précédemment avec des antibiotiques, mais une étude antérieure a trouvé que l'essentiel des souches résistantes aux tétracyclines portait cette mutation. Les souches du phylotype IA-2 (comme identifié par le complexe clonal (CC) 3 MLST) et un plus petit nombre de souches IA-1 (CC1) ont représenté quasiment toutes les souches résistantes aux tétracyclines, érythromycine et clindamycine. De plus, une étude a montré que toutes les souches IC testées étaient résistantes à au moins un de ces antibiotiques. De façon similaire, une autre étude a retrouvé des taux importants de résistance dans les phylotypes IA-2, mais aussi dans les souches IA-1 et probablement IB-1. Dans ces deux études, des mutations sur les gènes 16S (comme retrouvés sur les ribotypes 4 et 5) et 23S étaient corrélées à une résistance aux antibiotiques [65].

Dans ce contexte du problème croissant de la résistance aux antibiotiques, les effets antimicrobiens des extraits de plantes sont particulièrement fascinants. Les extraits de plantes, comme le thé vert ou *Camellia sinensis*, peuvent aider à atténuer ce problème de différentes façons. Premièrement, quand ils sont utilisés comme alternative aux antibiotiques, ils peuvent aider à ralentir le développement d'organismes résistants. De plus, lorsqu'ils sont utilisés en association aux antibiotiques, ils ont la capacité d'inhiber la progression ou même d'annuler la résistance. Finalement, les extraits de plantes peuvent offrir un traitement efficace pour les patients avec des organismes résistants, même si ceci n'a pas été étudié spécifiquement. Bien que les résultats de laboratoires soient prometteurs, la capacité des extraits de plantes à atténuer la résistance aux antibiotiques doit encore être prouvée dans un cadre clinique [20].

d. Le peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle (BPO) est un agent kératolytique et oxydant, présentant une action antibactérienne sur *P. acnes*. Il a une action kératolytique et sébostatique, ce qui empêche l'hyperkératinisation et l'hypersécrétion séborrhéique associées à l'acné (Annexe 1).

Les médicaments à base de BPO disponibles sont : Curaspot®, Cutacnyl®, Pannogel® ; dont certaines formes sont disponibles sans ordonnance (Annexe 1)

Il est recommandé de l'utiliser seul ou le plus souvent associé à un rétinoïde local comme dans Epiduo®gel (Adapalène + BPO) (Annexe 1).

La posologie recommandée est d'une application par jour en traitement d'attaque (diminuer à un jour sur deux voire sur trois si irritation locale intense) et d'une à trois applications par semaine en traitement d'entretien (Annexe 1), [32].

Son mode d'action principal est de détruire *P. acnes* par une action antimicrobienne locale et bactéricide grâce à la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Il a également des propriétés anti-inflammatoires et comédolytiques dose-dépendantes mais une activité faible contre les comédons (activité anti-comédogène inférieure à 20%) ([16], [21]).

Le principal avantage du BPO comparé aux antibiotiques locaux est qu'il n'est pas associé au développement de résistances bactériennes ([16], [21]).

Les inconvénients de son utilisation incluent des effets indésirables tels qu'une irritation ou une sécheresse cutanée et certains patients peuvent trouver le traitement intolérable comme il peut causer une décoloration des phanères, des vêtements et du linge de lit. Le BPO peut aussi provoquer une dermatite de contact allergique chez certaines personnes acnéiques. A l'avenir, de nouvelles formulations galéniques et l'utilisation de concentrations plus faibles pourraient surmonter certains de ces problèmes [21].

Pour les personnes atteintes d'acné faciale légère à modérée, les préparations de BPO seul ont une meilleure activité contre les lésions inflammatoires que l'isotrétinoïne locale, et elles ont prouvé qu'elles étaient aussi efficaces que les traitements locaux associant le BPO et un antibiotique. Des études plus poussées sont cependant nécessaires puisque des études précédentes ont suggéré que certaines associations avec le BPO (c'est-à-dire avec la clindamycine ou l'acide rétinoïque) sont meilleures qu'une thérapie avec un seul agent [55].

e. Le gluconate de zinc

Notons que le gluconate de zinc, dont on a parlé précédemment, régule l'immunité innée par une activité directe sur la flore cutanée : il inhibe la prolifération de *P. acnes* à la

fois *in vivo* et *in vitro*. Cette inhibition n'est pas en lien avec la résistance aux antibiotiques. Il agit également indirectement via les peptidoglycanes et peptides antibactériens [10].

f. L'acide azélaïque

L'acide azélaïque est un acide dicarboxylique d'origine naturelle avec des effets antibactériens modestes et comédolytiques [51].

Il peut être utilisé en cas d'acné localisée à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse (Annexe 1).

On le retrouve dans Finacea® et Skinoren® (Annexe 1).

Ses principaux effets indésirables sont un érythème, une sensation de brûlure, un prurit et une desquamation [32].

g. Les antioxydants

La vitamine C, un puissant antioxydant et capteur de ROS, exerce des effets antimicrobiens sur *P. acnes*, pour empêcher jusqu'à 40% d'oxydation du sébum induit par les ultraviolets A et pour améliorer les lésions d'acné chez jusqu'à 76.9% des patients [27].

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, a été mené pour déterminer l'efficacité d'une lotion de sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5%, un dérivé stable de la vitamine C et puissant antioxydant, appliquée deux fois par jour, pendant douze semaines, dans le traitement de l'acné vulgaire chez des sujets âgés de dix-huit à trente-cinq ans. Il a été déterminé que cette lotion était meilleure que le véhicule seul pour réduire le nombre de lésions, tout en ayant une tolérabilité et une fréquence de réactions indésirables similaires [27].

h. Les perspectives thérapeutiques

- **Luminothérapie**

L'utilisation de lasers et de thérapies lumineuses dans le traitement de l'acné est encore dans les premiers stades de son développement. Ces traitements permettent soit de diminuer le taux de *P. acnes*, soit de diminuer les fonctions des glandes sébacées, soit de réduire l'inflammation [63].

Des observations et des études cliniques ont montré que les patients ressentent une amélioration de l'acné après une exposition à la lumière naturelle mais le mécanisme d'action spécifique n'a pas été élucidé. Il a été postulé que la luminothérapie diminue le taux de *P. acnes* et réduit la taille des unités pilosébacées ainsi que leur fonction. Spécifiquement, la lumière est absorbée par les porphyrines produites naturellement au sein des follicules sébacés par *P. acnes*. Les porphyrines (coproporphyrine III et protoporphyrine IX) absorbent les longueurs d'onde de lumière entre 400 et 700 nm avec un pic d'absorption à 415 nm, au sein du spectre de la lumière bleue. L'absorption de lumière mène à la photoexcitation des porphyrines et à la libération ultérieure des singulets d'oxygène et des radicaux libres réactifs qui exercent des effets bactéricides sur *P. acnes*. Les longueurs d'onde plus longues, comme la lumière rouge, activent les porphyrines moins efficacement mais pénètrent plus profondément dans la peau où elles peuvent cibler directement les glandes sébacées et exercer des propriétés anti-inflammatoires en influençant la libération de cytokines par les macrophages. La lumière bleue exercerait des effets anti-inflammatoires

dans les kératinocytes. D'un autre côté, les traitements avec des lasers à infrarouge (1320, 1450, 1540 nm) et PDT (photodynamic therapy) peuvent causer directement des dégâts phototoxiques et photodermiques au niveau des glandes sébacées, ce qui conduit à la réduction de la taille de ces glandes et de la production de sébum. IPL (400-1200 nm) pulsed dye lasers (PDL, 585-595 nm) et les potassium titanyl phosphate lasers (KTP, 532 nm) peuvent également de manière similaire, perturber la fonction de la glande par des dégâts phototoxiques directs et thermiques, et/ou exercer des effets bactéricides sur *P. acnes* via l'induction de radicaux libres réactifs [42].

Toutefois, l'efficacité de ces traitements n'est pas validée et il n'y a aucune indication pour les utiliser en dehors des essais thérapeutiques (Annexe 1).

La sécurité sur le long terme et leur efficacité doivent encore être clarifiées. Cependant, ces traitements sont potentiellement utiles pour les personnes qui ne tolèrent pas les autres traitements de l'acné ou ceux qui n'ont pas répondu aux traitements conventionnels [63].

- **MBI 226**

Le MBI 226, actuellement connu comme omiganan pentahydrochloride, est un peptide cationique local dérivé de l'AMP indolicidin bovine qui a une activité microbicide *in vitro* rapide (deux à six heures) contre une variété de bactéries à Gram positif et négatif en rompant leur membrane cytoplasmique et en causant la dépolarisation suivie de la mort cellulaire. L'hémolyse, un effet indésirable de l'indolicidine, n'est pas aussi fréquente avec l'omiganan pentahydrochloride. Trois études de Phase I ont déterminé que la solution d'omiganan pentahydrochloride est bien tolérée et n'est pas systématiquement absorbée après une administration locale [27].

En 2001, une étude de Phase IIa, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de solutions de MBI 226 2.5 et 5% dans le traitement de l'acné a été réalisée. La solution a été appliquée localement sur soixante-quinze sujets masculins et féminins, âgés d'au moins treize ans, souffrant d'acné vulgaire. Après six semaines de traitement, les patients traités par omiganan avaient un nombre réduit de comédons (réduction de 25% comparé à 10% dans le groupe placebo), de papules et pustules (réduction de 39% comparé 21% dans le groupe placebo). Aussi, d'après les résultats du Physician's Global Severity Assessment, 41% des patients traités avec l'omiganan ont présenté une amélioration bonne à excellente des lésions d'acné comparé à 32% des patients dans le groupe placebo. Le traitement avec la solution d'omiganan 2.5% s'est révélée être égale voire meilleure que la solution à 5% [27].

En 2003, un essai clinique multicentrique de Phase II, randomisé, contrôlé contre véhicule, en double aveugle a été effectué pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une solution de MBI 226 1.25% et 2.5% appliquée localement pendant douze semaines chez des sujets acnéiques. Un total de deux cent quarante et un patients, âgés de douze à quarante-cinq ans, ont été inclus. Après six semaines de traitement, des patients traités avec la solution d'omiganan pentahydrochloride 2.5% ont montré une amélioration statistiquement significative du nombre de lésions non inflammatoires et inflammatoires. Omiganan pentahydrochloride a été capable de réduire les lésions inflammatoires de 40% [27].

- **Farmaka Acne Cream (FAC)**

Le principal rôle du manteau acide de la peau (pH 4.5-5.5) dans la fonction de barrière, la synthèse de lipides et la régulation directe et indirecte du microbiote est largement reconnu. Les cosmétiques alcalins, les détergents mais aussi les traitements topiques incluant les traitements de l'acné favorisent l'apparition ou l'exacerbation de plusieurs affections dermatologiques diverses, incluant l'acné. Le Farmaka Acne Cream (FAC) est une nouvelle formulation locale développée pour combattre les signes de l'acné légère à modérée. Il forme une couche de pH 4.0 sur la peau et crée ainsi un milieu superficiel acide, qui cible à la fois les facteurs primaires et secondaires de l'acné [55].

Ses principaux effets incluent les suivants :

- inhibition de la croissance de *P. acnes* et de son métabolisme
- restauration et entretien du manteau acide de la peau, de la fonctionnalité de la barrière, et de l'équilibre hydrique, contribuant ainsi à l'atténuation des symptômes de l'acné et potentiellement des effets indésirables les plus courants des traitements traditionnels.

Le film superficiel de FAC protège physiquement la peau de la poussière, des saletés, des éléments polluants, des résidus alimentaires, et de la transpiration. Le FAC est bien toléré, non comédogène, sans danger pour l'exposition aux ultraviolets, sans parfum, sans conservateur et sans paraben et pourrait apparaître comme un candidat prometteur dans le traitement adjuvant de l'acné légère à modérée [55].

L'ingrédient filmogène du FAC est un polymère de polyol. Ces produits chimiques sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique pour leurs propriétés émoullissantes et hydratantes. Ils ont également été minutieusement étudiés comme véhicule pour les principes actifs dans les traitements locaux de l'acné, avec une réduction importante des effets indésirables comme l'irritation, la sécheresse et la desquamation mais sans effet sur l'efficacité globale. Les effets bénéfiques du FAC sur la fonctionnalité de la barrière cutanée et l'équilibre hydrique peuvent aussi atténuer les principaux signes et symptômes de l'acné tels que l'érythème, la desquamation, les brûlures, les démangeaisons, la dyschromie et la douleur. Comme ces manifestations de l'acné sont aussi les effets indésirables les plus fréquents des traitements traditionnels, FAC peut éventuellement compléter leur utilisation, probablement réduire leurs réactions défavorables et ainsi augmenter la compliance du patient et l'efficacité thérapeutique globale [55].

V. Facteurs environnementaux

1. L'alimentation

Le rôle de l'alimentation dans l'apparition et l'aggravation de l'acné reste très controversé. L'une des principales raisons pour le manque de recherches sur la nutrition et l'acné est le coût élevé d'études appropriées, puisque, contrairement aux médicaments, l'efficacité attendue est faible et qu'il n'y a pas vraiment d'options pour augmenter le prix de la nourriture afin de financer la recherche [19].

Les études dans des sociétés non occidentalisées de chasseurs/cueilleurs, les Kitavan (Papua Nouvelle-Guinée) et les Aché (Paraguay) ont révélé que les adolescents et adultes n'avaient pas d'acné inflammatoire. Leur régime alimentaire se décrit par un faible indice glycémique et une absence de consommation de lait ou de produits laitiers ([37], [58]).

D'un autre côté, dans les sociétés occidentalisées, l'incidence typique de l'acné parmi les 16-18 ans est de 79 à 95% et peut persister à l'âge adulte [58].

Un régime alimentaire « occidental » est particulièrement riche en aliments à index glycémique élevé (HGI = High glycaemic index) comme les pâtes, la farine, le pain et le sucre, les desserts et gâteaux et le chocolat qui sont considérés comme causant une hyperinsulinémie chronique. De plus, il inclut une forte consommation de lait, en particulier du lait écrémé, des fromages et yaourts, une faible consommation de poisson et une absorption limitée en fruits et légumes ([37], [58]).

Si on devait définir un « régime alimentaire anti-acné », il s'agirait d'une nutrition se rapprochant de celle paléolithique avec une consommation accentuée de légumes et fruits à index glycémique faible et du poisson enrichi en acides gras ω 3 anti-inflammatoires [37].

En 1971, une étude a été réalisée sur vingt-sept étudiants qui consommaient des aliments riches en glucides et a trouvé qu'il n'y avait pas d'aggravation de l'acné. Le manque de groupe contrôle et la petite taille de l'échantillon limite notre interprétation des résultats. Néanmoins, ces conclusions, ainsi qu'une autre étude qui suggère que la consommation importante de chocolat n'aggrave pas l'acné, conduit à l'annulation de la notion que le régime alimentaire est impliqué dans la pathogenèse de l'acné et a donc été retiré des grands manuels de cette époque [9].

Plus récemment, en 2005, une revue systématique concise de 7 études, incluant un essai contrôlé randomisé, a conclu qu'il n'y avait pas de preuve claire positive que des composants alimentaires augmentent le risque d'acné [9].

Il faut prendre soin de séparer les études qui évaluent la nourriture comme une cause possible de survenue d'acné par opposition aux aliments qui pourraient influencer sur la sévérité ou les poussées d'acné, car ils ne sont pas nécessairement les mêmes. Il est également important de ne pas rejeter les hypothèses diététiques dans l'acné sur la base de l'absence ou de l'insuffisance de données. Trois facteurs diététiques, le chocolat, les aliments à haut index glycémique et les produits laitiers sont dignes d'un examen plus approfondi [9].

Ces études sont à risque de biais et ne permettent pas de conclure sur le rôle de l'alimentation dans l'acné, bien qu'elle ne semble pas être impliquée.

2. Le climat

On pense que les conditions climatiques sont l'un des facteurs influençant l'état des lésions cutanées chez les patients acnéiques.

Une étude incluant quatre cent cinquante-deux patients âgés de quinze à vingt-trois ans, souffrant d'acné a évalué les effets de l'été et de l'hiver sur la pathologie. Les changements visibles étaient évalués par les patients eux-mêmes grâce à un questionnaire d'auto-évaluation qui reprenait l'amélioration, l'aggravation ou l'absence de changement en fonction de la météorologie. Un total de deux cent vingt-neuf patients s'est plaint de variations saisonnières alors que deux cent vingt-trois patients n'ont pas remarqué de changement. Un nombre significatif de patients a noté une aggravation de l'acné durant l'été par rapport à l'hiver (Figure n° 59) [31].

Seasonal change	Summer (%)	Winter (%)
Worsen (1)	129 (56.33)	26 (11.35)
No change (2)	63 (27.51)	147 (64.20)
Improve (3)	37 (16.16)	56 (24.45)
Seasonal change (total) 1+2+3=(4)	229 (50.67)	229 (50.67)
No seasonal change (summer and winter) (5)	223 (49.33)	223 (49.33)
Total patients (4+5)	452	452

Patients in (2) may worsen/improve in the other season and are exclusive of patients in (5)-no seasonal change

Figure n° 59 : Evolution de l'acné selon les saisons
[31]

Dans cette étude, la moitié des patients n'a donc pas perçu de changement en fonction des saisons. Pour les autres, ils ont plutôt souligné une amélioration pendant l'hiver et une aggravation en été, ce qui est en contradiction avec d'autres études menées.

En effet, une autre étude a noté que pour 60% des patients acnéiques, une amélioration a été observée pendant les mois de printemps et d'été [7].

On a en fait remarqué que durant l'été, une amélioration transitoire de l'acné était constatée grâce aux effets anti-inflammatoires des ultra-violets mais une aggravation secondaire survient quelques semaines après l'exposition. Les rayons du soleil vont alors provoquer un épaissement secondaire du *stratum corneum* qui favorise l'obstruction des canaux pilo-sébacés [32].

Notons qu'il existe une forme d'acné pour laquelle les lésions apparaissent l'été, il s'agit de l'acné Mallorca ou acné estivale. De plus, on observe une plus grande fréquence des cas de maladie dans les régions avec un climat tropical et subtropical, c'est ce qu'on appelle l'acné tropical [7].

En définitive, une photoprotection est recommandée, particulièrement chez les patients de phototypes foncés ayant un risque important de cicatrices pigmentées et chez les patients utilisant des produits photosensibilisants ou irritants (Annexe 1). L'exposition au soleil est à déconseiller en raison du risque carcinogène.

3. L'hérédité

Les facteurs de risque et les gènes associés au pronostic de l'acné restent imprécis. Une large étude sur des étudiants Chinois a trouvé que l'acné avait une héritabilité de 78% chez les proches de premier degré ([9], [53]).

L'acné se passe plus tôt et est plus sévère chez les personnes ayant une histoire familiale positive. Depuis 2007, plusieurs études ont montré une fréquence plus élevée d'acné chez les sujets ayant un antécédent familial d'acné ou une plus grande sévérité de l'acné chez les adolescents ayant des antécédents familiaux. Une étude cas-témoins comparant des patients entre dix et vingt-quatre ans ayant une acné modérée à sévère à des contrôles sans acné ou ayant une acné minime, retrouvait qu'un antécédent d'acné dans la famille (premier degré) augmentait le risque d'avoir une acné modérée à sévère ([9], [53]).

De plus, plusieurs études rétrospectives de jumeaux ont montré une possible base génétique avec le regroupement familial. Plus récemment, une étude prospective de jumeaux, comparant des jumeaux monozygotes et dizygotes a trouvé que la sévérité de l'acné était génétiquement déterminée, même si la faible puissance de cette étude ne pouvait pas éliminer l'influence des facteurs environnementaux additionnels ([9], [53]).

4. Le stress

Le stress fait partie de la routine moderne et affecte les individus sur toute la durée de leur vie. Il peut être corrélé à l'acné. Des études ont démontré que 50 à 71% des adultes avaient une aggravation des lésions durant des périodes de stress. Cependant, les mécanismes soulignant le déclenchement ou l'aggravation de l'acné par le stress restent peu clairs. Des mécanismes possibles ont été proposés. Par exemple, le stress induirait la sécrétion de différents neurotransmetteurs, cytokines et hormones - CRH, cortisol, glucocorticoïdes - qui ont des récepteurs cutanés et peuvent aggraver différentes affections cutanées incluant l'acné. De façon intéressante, une étude récente a montré que les affections cutanées influencent le statut émotionnel, à travers des médiateurs chimiques libérés par les kératinocytes épidermiques [2].

La peau acnéique exprime certains gènes à des taux plus importants comparé à ceux d'une peau saine. Ces gènes concernent le CRH, la CRH binding protein, les CRH receptor 1 et 2. Le CRH est l'un des principaux composants du système de stress, agissant pour stimuler l'attention, inhiber l'appétit, et encourager la sécrétion d'hormone corticotrope (ACTH) et le cortisol. Le CRH régule également la synthèse des lipides dans les sébocytes humains encourageant la régulation positive à des concentrations plus faibles de contenu lipidique, et induisant une diminution lors de concentrations plus importantes. *P. acnes* peut stimuler la production de CRH par les kératinocytes [2].

Le stress est perçu comme l'un des principaux facteurs déclenchant dans l'exacerbation de l'acné vulgaire et cela a été rapidement soutenu par des études rétrospectives. Une étude interventionnelle sur les techniques d'entraînement au biofeedback, à la relaxation et à la réduction du stress a trouvé que les patients acnéiques avaient une amélioration de la sévérité comparés à leurs contrôles et quand les techniques de relaxation étaient arrêtées, des comédons ouverts et fermés réapparaissaient [9].

5. L'hygiène de vie

a. Sommeil et cycle menstruel

Le sommeil est l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie corporelle, et est directement connecté au bien-être. Au cours des dernières années, la société dort de moins en moins. Le manque de sommeil peut être considéré comme une privation, qui arrive lorsque le choix est fait de ne pas dormir ou que le sommeil est empêché en raison de troubles comme l'insomnie ou le sommeil récalcitrant. De plus, un sommeil insuffisant représente un état de stress inhérent à l'homme, augmentant la sécrétion d'hormones de stress. Ces dernières peuvent influencer le développement de l'acné, comme nous venons de l'évoquer [2].

Des études démontrent clairement que la prévalence de l'acné est plus importante chez les femmes que chez les hommes. En raison de différences physiologiques, le sexe doit être pris en considération lors de l'analyse d'acné, en particulier en ce qui concerne son lien avec les hormones sexuelles. Aussi, la prévalence augmente dans les pays à travers le monde. La croissance des villes apporte plus de stress aux populations et diminue le temps de sommeil. Par conséquent, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'acné des femmes adultes pourrait être liée à une faible qualité de sommeil et au stress [2].

Les femmes peuvent subir plus de troubles du sommeil que les hommes. En effet, elles se plaignent plus fréquemment d'insomnies et ont des taux de prévalence plus importants de dépression et d'anxiété, qui peuvent perturber le sommeil. Le profil de sommeil est altéré durant le cycle menstruel, même chez les femmes en bonne santé : 14% des patientes se plaignent à propos de leur période pré-menstruelle et 36% ont rapporté que, pendant leurs menstruations, elles avaient des problèmes dont des interruptions de sommeil. Ainsi, des études ont montré que 78 à 84.8% des femmes ont vécu une aggravation de l'acné durant la période pré-menstruelle, ce qui peut s'expliquer par les problèmes de sommeil mais aussi par les changements hormonaux. En effet, en plus de la testostérone, les fluctuations des taux d'oestrogènes et de progestérone au cours du cycle menstruel peuvent provoquer des poussées d'acné. Le cycle menstruel est donc un autre facteur qui peut être considéré dans l'analyse de la qualité de sommeil des femmes mais aussi dans la survenue des lésions d'acné. Dans ces études, il est alors compliqué de savoir si les poussées ont été causées par des troubles du sommeil, des fluctuations hormonales ou l'association des deux [2].

Enfin, la société moderne fait l'expérience d'une mauvaise qualité de sommeil en raison de différents problèmes créés par les villes, comme le bruit, la pollution lumineuse, les inquiétudes à propos de la carrière et de la famille, et les pressions économiques. Par conséquent, il y a une diminution de la qualité et des heures de sommeil. En considérant, l'influence du sommeil sur différents système de notre corps, en particulier le stress, l'immunité, et la peau, il semble plausible que le sommeil peut être un facteur de survenue d'acné [2].

b. Le tabac

L'implication du tabac dans la survenue d'acné reste controversée. On ne sait pas si elle est causée par, exacerbée, améliorée ou si elle n'est pas associée au tabac. Une série de cas a suggéré un lien inversé entre l'acné et le tabac, suggérant un effet anti-inflammatoire des composants retrouvés dans la cigarette. Une étude de questionnaires, à large échelle de 27 083 militaires entre 1983 et 2003 a trouvé une prévalence plus basse de l'acné chez les fumeurs actifs avec un lien dose-dépendant inversé entre la prévalence de l'acné sévère et la consommation de cigarettes à partir de vingt et une cigarettes par jour. Même s'il est possible que le tabac améliore l'acné, une recherche expérimentale plus

approfondie dans ce domaine n'est pas éthique en raison des effets nocifs de la cigarette. Une recherche observationnelle plus approfondie est susceptible de perpétuer les problèmes précédents en terme de biais de déclaration et de confusion [9].

D'autres études rapportent que la nicotine favorise l'apparition de l'acné. Par exemple, des études épidémiologiques suggèrent une corrélation dose-dépendante entre le fait de fumer et l'acné, à la fois dans sa prévalence et sa sévérité, citant la nicotine comme une possible facteur incitant le processus pathophysiologique. En 2001, une analyse transversale de huit cent quatre-vingt-seize jeunes gens a trouvé une corrélation statistiquement significative entre la prévalence de l'acné et le nombre de cigarettes fumées par jour et un lien dose-dépendant entre la consommation et la sévérité (non affecté par l'âge, le sexe ou la classe sociale) ([9], [66]).

Les études étant contradictoires, les cliniciens sont recommandés à des conseils contre le tabac en raison de son rôle carcinogène [9].

c. La pollution

L'acné vulgaire est plus fréquemment présente dans les zones urbanisées, ce qui peut être lié à la pollution environnementale [7].

Les polluants environnementaux et notamment les hydrocarbures aromatiques halogénés peuvent provoquer une variante de l'acné appelée chloracné, qui se caractérise par une éruption de comédons, kystes et pustules. Les lésions apparaissent d'abord sur le visage et le cou puis s'étendent au tronc, aux extrémités, aux organes génitaux et autres endroits. Ce type d'acné ne répond pas aux traitements conventionnels de l'acné vulgaire [43].

d. L'hygiène corporelle

Il y a une perception commune que les niveaux pauvres en hygiène mènent au développement ou à l'exacerbation de l'acné vulgaire. Une revue systématique complète de onze études en 2005 a conclu qu'il existait des preuves insuffisantes que l'acné est provoquée par, guérie ou exacerbée par le lavage, et il n'y a pas eu d'étude à notre connaissance comparant « pas de lavage et lavage » chez les patients acnéiques. Des observations plus récentes d'un possible effet comédogène des savons sur les oreilles des lapins n'a pas été reproduit chez les humains. Un essai randomisé, ouvert, contrôlé de cent vingt patients acnéiques a rapporté un nombre moins important de lésions inflammatoires chez les patients utilisant des savons acides comparés à ceux utilisant des savons alcalins. Il existe des preuves qui suggèrent que les lavages médicamenteux peuvent aider l'acné mais la preuve est faible : une étude non contrôlée de dix patients et un autre essai croisé de quarante et un patients qui n'a pas rapporté de méthodes de randomisation ou d'évaluation. Plus récemment, un essai randomisé, contrôlé, en simple aveugle comparant le lavage du visage avec un nettoyant doux non médicamenteux une fois par jour, deux fois par jour et quatre fois par jour a trouvé qu'il y avait une amélioration statistiquement significative du nombre de lésions dans le groupe qui utilisait le nettoyant deux fois par jour et pas d'aggravation dans le groupe utilisant le nettoyant quatre fois par jour. Certains ont suggéré que la transpiration pouvait provoquer ou aggraver l'acné. Cependant, une étude pilote randomisée, en simple aveugle n'a pas trouvé d'association entre la transpiration induite par l'exercice et l'acné tronculaire. Les preuves ne fournissent pas de conseils clairs concernant le lavage comme un moyen d'aider l'acné, et il n'y a certainement aucune preuve solide que l'acné est causée ou poussée par un manque d'hygiène [9].

Pour la toilette, il est donc recommandé d'utiliser des produits doux, respectant le pH de la peau ou de type « syndet » ; par exemple des gels ou pains dermatologiques sans savon. Il est conseillé d'utiliser ces produits une à deux fois par jour (Annexe 1).

Il est fortement déconseillé d'utiliser des produits irritants de type antiseptiques, détergents ou produits alcoolisés car ils sont inefficaces et parfois irritants et sensibilisants (Annexe 1).

Les crèmes hydratantes ou émoullientes sont importantes, en particulier chez les patients sous traitement car elles permettent de limiter l'effet irritant des produits anti-acnéiques et peuvent permettre d'améliorer la tolérance des médicaments locaux (Annexe 1).

Il est également important d'utiliser des produits cosmétiques dits « non comédogènes », dans ce cas l'utilisation de maquillage ou de produits de camouflage est tout à fait possible dans la mesure où un démaquillage soigneux est réalisé le soir (Annexe 1).

Les manipulations des lésions sont à bannir car elles favorisent les réactions inflammatoires et l'apparition de cicatrices (Annexe 1).

CONCLUSION

Pour conclure, l'acné est une maladie inflammatoire du follicule pilo-sébacé qui touche, en France, environ 15 millions de personnes, majoritairement des adolescents [13].

C'est une pathologie complexe, multifactorielle, qui commence avec le microcomédon comme étape initiale de la comédogenèse et la formation ultérieure des lésions d'acné. Ces dernières peuvent rester sous-cliniques (microcomédons) ou continuent d'évoluer en comédons ou en lésions inflammatoires [16].

La physiopathologie de l'acné implique quatre étapes : une hyperkératinisation du follicule, une hypersécrétion sébacée dépendante des androgènes, le développement de *Propionibacterium acnes* et le déclenchement des réactions inflammatoires [5].

Au début de la puberté, la production de sébum est augmentée en raison de la stimulation des glandes sébacées par les androgènes. En même temps, on retrouve aussi une augmentation de la prolifération et une réduction du renouvellement des kératinocytes intra-folliculaires. Les causes de cette hyperkératinisation ne sont pas encore clairement élucidées mais cette dernière cause l'obstruction de l'unité pilo-sébacée. Comme le sébum et les débris de kératinocytes s'accumulent dans le microcomédon, des comédons plus gros, ouverts ou fermés, cliniquement visibles se développent. La colonisation du follicule par les bactéries et notamment *P. acnes* et la libération de médiateurs inflammatoires dans le derme périfolliculaire, associé à l'attraction de cellules immunocompétentes, mènent au développement de lésions inflammatoires ([13], [21]).

P. acnes est une bactérie anaérobie à Gram positif, commensale de l'organisme, généralement trouvée sur la peau puisqu'elle fait partie de la flore cutanée normale. Elle se développe dans le milieu du canal pilo-sébacé et est retrouvée de manière prédominante dans les zones sébacées (visage, buste, dos). En cas d'obstruction du follicule, toutes les conditions sont réunies pour sa prolifération et lorsqu'elle est présente en quantité suffisante, elle va stimuler le système immunitaire de l'hôte et induire la libération de médiateurs inflammatoires, participant ainsi de manière importante à la phase inflammatoire de l'acné [16].

Le traitement local et/ou général dépend de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité. Le traitement d'attaque vise à obtenir une réduction importante voire une disparition des lésions ; le traitement d'entretien a pour objectif d'éviter les récives. Dans les deux cas, l'enjeu majeur est de limiter le retentissement de l'acné sur la qualité de vie et de prévenir la formation de lésions cicatricielles [54].

Le choix du traitement va se faire en fonction du grade GEA qui évalue la gravité de la pathologie, et en accord avec le patient, de manière à obtenir une observance optimale et une réussite de la thérapeutique mise en place.

A l'officine, le pharmacien peut jouer un rôle déterminant pour une régression des lésions d'acné et une bonne observance au traitement. Il est important de rappeler au patient qu'il faut un délai de quelques semaines après l'initiation du traitement avant d'obtenir une amélioration et que la régularité des applications et des prises est primordiale.

Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être rappelées quelle que soit le type d'acné, son intensité et la présence ou non d'un traitement. Il est recommandé d'utiliser des produits d'hygiène doux respectant le pH de la peau et d'appliquer quotidiennement une crème hydratante. Une photoprotection est importante en cas d'exposition au soleil en raison de la nature photosensibilisante de certains traitements et du risque de rebond d'acné quelques semaines après l'exposition. A l'inverse, il est fortement déconseillé de manipuler les lésions afin de ne pas aggraver l'acné ou laisser des cicatrices. De plus, les produits antiseptiques et

alcoolisés peuvent être irritants et sensibilisants pour la peau. Les produits cosmétiques utilisés doivent être non-comédogènes.

De plus en plus de patients se tournent vers des traitements plus naturels. Par exemple, l'aromathérapie ou la phytothérapie peuvent être des alternatives intéressantes.

La recherche est en cours pour développer des vaccins contre les infections à *P. acnes*. Ils seraient basés sur la présence de bactéries recouvertes d'IgG dans les comédons de patients acnéiques et d'anticorps anti-*P. acnes* [8].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Akaza N., Akamatsu H., et al., *Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp*, Journal of Dermatology, 2016, 43 ; 906 - 911
- [2] Albuquerque R. G. R., Rocha M. A. D., et al., *Could adult female acne be associated with modern life ?*, Archives of Dermatological Research, 2014, 306 ; 683 - 688
- [3] Aliouat E.M., *La peau anatomie, physiologie*, cours magistral dispensé à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2014
- [4] Alloun K., *Etude de la cytotoxicité des nanoparticules d'oxydes de fer*, Mémoire de stage, Université de Paris Descartes, 2011 ; 1 - 22
- [5] ANSM, *Traitement de l'acné - par voie orale et générale*, ANSM actu [en ligne], disponible sur < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f8a2a78ecb307240d64d20dfbe8a429b.pdf >, 2007 ; 1 - 8
- [6] Aubin G.G., Portillo M.E., et al., *Propionibacterium acnes, an emerging pathogen : from acne to implant infections, from phylotype to resistance*, Médecine et maladies infectieuses, 2014, 44 ; 241 - 250
- [7] Bergler-Czop B., *The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new ?*, International Journal of Cosmetic Science, 2014, 36 ; 187 - 194
- [8] Beylot C., Auffret N., et al., *Propionibacterium acnes - an update on its role in the pathogenesis of acne*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014, 28 ; 271 - 278
- [9] Bhate K., Williams H.C., *Epidemiology of acne vulgaris*, British Journal of Dermatology, 2013, 168 ; 474 - 485
- [10] Brocard A., Dréno B., *Innate immunity - a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2011, 25 ; 1146 - 1152
- [11] Brüggemann H., Henne A. et al., *The Complete Genome Sequence of Propionibacterium Acnes, a Commensal of Human Skin*, Science, 2004, 305 ; 671 - 673
- [12] Cosmeticofficine, *La peau*, Cosmeticofficine, [en ligne], disponible sur < <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/le-derme/> >, consulté en janvier 2017
- [13] Dermato-info.fr, *L'Acné*, Dermato info - Société Française de dermatologie, 2015, [en ligne], disponible sur < <http://dermato-info.fr/article/acne> >, consulté en septembre 2016
- [14] Dermatologie Tunisie, *Les acnés*, Faculté de médecine de Sousse, [en ligne], disponible sur < <http://www.atlas-dermato.org/cours/ACNES.html> >, consulté en janvier 2017
- [15] Dessinioti C., Antoniou C., et al., *Acneiform eruptions*, Clinics in Dermatology, 2014, 32 ; 24 - 34

- [16] Dreno B., Gollnick H. P. M., et al., *Understanding innate immunity and inflammation in acne : implications for management*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29 ; 3 - 11
- [17] Dréno B., Poli F., et al., *Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2011, 25 ; 43 - 48
- [18] Esculape., *Les rétinoïdes et le VEGF*, Esculape : site de médecine générale, [en ligne], disponible sur < <http://www.esculape.com/dermatologie/retinoide.html> >, consulté en janvier 2017
- [19] Fiedler F., Stangl G.I., et al., *Acne and nutrition - a systematic review*, Acta Derm Venereol, 2017, 97 ; 3
- [20] Fisk Whitney A., Lev-Tov Hadar A., et al., *Botanical and Phytochemical Therapy of Acne: A Systematic Review*, Phytotherapy Research, 2014, 28 ; 1137 - 1152
- [21] Gollnick H. P. M., *From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29 ; 1 - 7
- [22] Gollnick Harald P., Zouboulis Christos C., *Not all acne is acne vulgaris*, Deutsches Ärzteblatt International, 2014, 111 ; 301 - 312
- [23] Grange P.A., Weill B., et al., *Does inflammatory acne result from imbalance in the keratinocyte innate immune response ?*, Microbes and Infection, 2010, 12 ; 1085 - 1090
- [24] Harder Jürgen, Tsuruta Daisuke, et al., *What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris ?*, Experimental Dermatology, 2013, 22 ; 386 - 391
- [25] Hermann E., *Immunité anti-infectieuse II*, cours magistral dispensé à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2011
- [26] Hermann E., *Le complément*, cours magistral dispensé à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2011
- [27] Isabel Cristina Valente Duarte de Sousa, *Novel pharmacological approaches for the treatment of acne vulgaris*, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2014, 23 ; 1389 - 1410
- [28] Jahns A.C., Eilers H., et al., *Propionibacterium species and follicular keratinocyte activation in acneic and normal skin*, British Journal of Dermatology 2014, 172 ; 7
- [29] Jahns A.C., Lundskog B., et al., *An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris : a case-control study*, British Association of Dermatologists, 2012, 167 ; 50 - 58
- [30] Jun Li Z., Choi D.K., et al., *Propionibacterium acnes Activates the NLRP3 Inflammasome in Human Sebocytes*, Journal of Investigative Dermatology, 2014, 134 ; 2747 - 2756
- [31] Kabir Sardana, Ravi C. Sharma et al., *Seasonal variation in acne vulgaris - Myth or Reality*, The Journal of Dermatology, 2002, 29 ; 484 - 488

- [32] Le moniteur des pharmacies, *Les antiacnéiques, cas pratiques*, Le moniteur des pharmacies, 2016, cahier N°2, 3130 ; 1 - 16
- [33] Lwin S.M., Kimber I., et al., *Acne, quorum sensing and danger*, Clinic and Experimental Dermatology, 2014, 39 ; 162 - 167
- [34] Lynn D.D., Umari T., et al., *The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence*, Adolescent Health, Medicine and Therapeutics, 2016, 7 ; 13 - 25
- [35] Matrad B., *Connaissez-vous Sir John William Costerton ? Ou qu'est-ce qu'un biofilm ?*, Images en Dermatologie, 2013, 6 ; 4 - 6, [en ligne], disponible sur < <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19458.pdf> >, consulté en octobre 2016
- [36] McDowell Andrew, Gao Anna, et al., *A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen Propionibacterium acnes and characterization of type I cell surface surface associated antigens*, PLOS ONE, 2011, 157 ; 1990 - 2003
- [37] Melnik Bodo C., *Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis : an update*, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2015, 8 ; 371 - 388
- [38] Miseker E. A., *Shedding New Light on Acne: The Effects of Photodynamic Therapy on Propionibacterium acnes*, Inquiries Journal, 2013, 5 ; 1 - 4, [en ligne], disponible sur < <http://www.inquiriesjournal.com/articles/763/shedding-new-light-on-acne-the-effects-of-photodynamic-therapy-on-propionibacterium-acnes>>, consulté en janvier 2017
- [39] Nakatsuji Teruaki, Tang De-chu C., et al., *Propionibacterium acnes CAMP Factor and Host Acid Sphingomyelinase Contribute to Bacterial Virulence : Potential Targets for Inflammatory Acne Treatment*, PLOS ONE, 2011, 6 ; 11
- [40] Oleg A. Alexeyev, *Bacterial landscape of human skin: seeing the forest for the trees*, Experimental Dermatology, 2013, 22 ; 443 - 446
- [41] Park H.J., Shin Na S., et al., *Clinical Significance of Propionibacterium acnes Recovered from Blood Cultures : Analysis of 524 Episodes*, Journal of clinical microbiology, 2011, 49 ; 1598 - 1601
- [42] Pei S., C. Inamadar A.C. et al., *Light-based therapies in acne treatment*, Indian Dermatol Online Journal, 2015, 6 ; 145 - 157
- [43] Qiang Ju, Christos C. Zouboulis, et al., *Environmental pollution and acne : Chloracne*, Dermato-Endocrinology, 2009, 3 ; 125 - 128
- [44] Ramli R., Malik A.S., et al., *Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview*, Skin Research and Technology, 2012, 18 ; 1 - 14
- [45] Rosen J., Adam J. et al., *Inflammatory acne - new developments in pathogenesis and treatment*, Cutis, 2014, 94 ; 266 - 267
- [46] Rougemont A., *Propionibacterium acnés*, Microbiologie DCEM1 Faculté Lyon Sud » Minifiches bactériologie [en ligne], disponible sur < <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1676759&viewMode=visu&idChapter=1676759> >, consulté en novembre 2016
- [47] S. Jugeau, I. Tenaud, et al., *Induction of toll like receptors by Propionibacterium acnes*, British Journal of Dermatology, 2005, 153 ; 1105 - 1113

- [48] Sang Eun Lee, Ji-Min Kim, et al., *Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to Propionibacterium acnes*, Archives of Dermatological Research, 2010, 302 ; 745 - 756
- [49] Schmidt E., *Going Viral to Kill Zits: UCLA/Pitt Scientists Uncover Virus with Potential to Stop Pimples*, Shamskm, 2012, [en ligne], disponible sur <http://www.shamskm.com/blogs/?p=12230> >, consulté en janvier 2017
- [50] Shi Vivian Y., Leo Michael, et al., *Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses*, Journal of the American Academy of Dermatology, 2015, 73 ; 856 - 863
- [51] Sinha P., Srivastava S., et al., *New perspectives on Antiacne Plant Drugs: Contribution to Modern Therapeutics*, BioMed Research International, 2014 ; 19
- [52] Société française de dermatologie, *Fonction sébacée*, Comprendre la peau, 2005, 132 ; 57 - 58, [en ligne], disponible sur < <http://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/10-fonction-sebacee.pdf> >, consulté en novembre 2016
- [53] Société française de dermatologie, *Prise en charge de l'acné : " Traitement de l'acné par voie locale et générale"*, Argumentaire scientifique, 2015 ; 1 - 15, [en ligne], disponible sur < http://document.dermato-sfd.org/reco/acne/SFD_2015-10_argumentaire_acne_traitement-par-voie-locale-et-generale.pdf#page=7 >, consulté en janvier 2017
- [54] Société française de dermatologie, *Prise en charge de l'acné : " Traitement de l'acné par voie locale et générale"*, Texte des recommandations, 2015 ; 1 - 15, [en ligne], disponible sur < <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-post-college-54ac60356d1b9584a71ccaac92cf3724.pdf> >, consulté en janvier 2017
- [55] Sparavigna A., Tenconi B., et al., *An innovative approach to the topical treatment of acne*, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2015, 8 ; 179 - 185
- [56] Suh D.H., Kwon H.H., *What's new in the physiopathology of acne ?*, British Journal of Dermatology, 2015, 172 ; 13 - 19
- [57] Tanghetti emil A., *The role of inflammation in the pathology of acne*, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2013, 6(9) ; 27 - 35
- [58] Taylor M., Gonzalez M., et al., *Pathways to inflammation : acne pathophysiology*, European Journal of Dermatology, 2011, 21 ; 323 - 333
- [59] The Knightsbridge Clinic, *Acné vulgaris (Pimples)*, The Knightsbridge Clinic, [en ligne], disponible sur < <http://www.knightsbridgeclinic.sg/acne-vulgaris-pimples> >, consulté en décembre 2016
- [60] Université de Rennes, *Les Biofilms*, UE Spécifique Odontologie ; 1 - 9, [en ligne], disponible sur < <https://ecm.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/bfc57a4f-c4dd-48aa-b046-d3c9c8799da7> >, consulté en septembre 2016
- [61] Vulgaris Médical, *Glande sébacée*, Vulgaris Médical Encyclopédie, [en ligne], disponible sur < <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/glande-sebacee> >, consulté en novembre 2016
- [62] Vyas Amber, Sonker Avinesh Kumar, et al. , *Carrier-based drug delivery system for treatment of acne*, The Scientific World Journal, 2014 , 2014 ; 14

- [63] Well Danielle, *Acne vulgaris - a review of causes and treatment options*, The Nurse Practitioner Journal, 2013 , 38 ; 10
- [64] Yannick D.N. Tremblay, Skander Hathroubi, et al., *Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique*, The Canadian Journal of Veterinary Research, 2014, 78 ; 110 - 116
- [65] Yu Y., Champer J., et al., *Typing of Propionibacterium acnes : a review of methods and comparative analysis*, British Journal of Dermatology, 2015, 172 ; 1204 - 1209
- [66] Zouboulis C.C., *Acne and sebaceous gland function*, Clinics in Dermatology, 2004, 22 ; 360 - 366

ANNEXES

Annexe 1	eVidal - Acné
Annexe 2	Brochure d'information - isotrétinoïne
Annexe 3	Brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne
Annexe 4	Brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne
Annexe 5	Carnet patiente destiné aux femmes traitées par isotrétinoïne
Annexe 6	Formulaire d'accord de soins et de contraception - isotrétinoïne
Annexe 7	Document d'aide à la prescription de Diane 35µg®
Annexe 8	Carnet patiente - Diane 35µg®

Acné

La maladie

L'acné est une dermatose chronique, fréquente chez l'adolescent, atteignant principalement le visage.

Physiopathologie

Trois facteurs pathogéniques sont impliqués dans l'acné : une hypersécrétion sébacée androgénodépendante, une rétention sébacée liée à l'hyperkératose de l'*Infundibulum* du canal folliculaire, et une inflammation liée à la colonisation du follicule sébacé par le *Propionibacterium acnes*.

Epidémiologie

La prévalence de l'acné est supérieure à 70 % chez les adolescents en France. Elle touche également les adultes, en particulier les femmes.

Complications

Son retentissement psychosocial et l'altération de la qualité de vie peuvent être importants. Une aide psychologique peut alors être nécessaire. Nodules, macrokystes et lésions excoriées peuvent être à l'origine de cicatrices.

Diagnostic

✦ L'acné est une dermatose chronique évoluant par poussées, qui regroupe 3 types de lésions élémentaires : l'hyperséborrhée (aspect huileux, gras au toucher, prédominant sur le nez, le front, les joues et la région thoracique supérieure), les lésions rétentionnelles (comédons, micro et macrokystes), et les lésions inflammatoires (papules, pustules, nodules).

✦ L'évaluation de la gravité est proposée par la Société française de dermatologie à partir de l'échelle de gravité GEA, [Global Evaluation Acne](#) (*Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011). Elle prend en compte la nature des lésions : comédons, papules, pustules, nodules ; le caractère inflammatoire ou non ; la diffusion de ces lésions. **Grade 0 - Pas de lésion.** Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être observés. **Grade 1 - Acné très légère.** Rares comédons ouverts ou fermés, dispersés. Rares papules. **Grade 2 - Acné légère.** Comédons ouverts ou fermés. Quelques papulopustules. Atteinte de moins de la moitié du visage. **Grade 3 - Acné moyenne.** Nombreux comédons, nombreuses papulopustules. Un nodule peut être présent. Atteinte de plus de la moitié du visage. **Grade 4 - Acné sévère.** Nombreuses papulopustules, nombreux comédons, rares nodules. Atteinte de tout le visage. **Grade 5 - Acné très sévère.** Acné très inflammatoire recouvrant tout le visage, avec nodules.

✦ La localisation fréquente de l'acné au visage et l'âge de survenue à l'adolescence peuvent entraîner un décalage entre l'intensité des lésions et leur retentissement psychologique.

Quels patients traiter ?

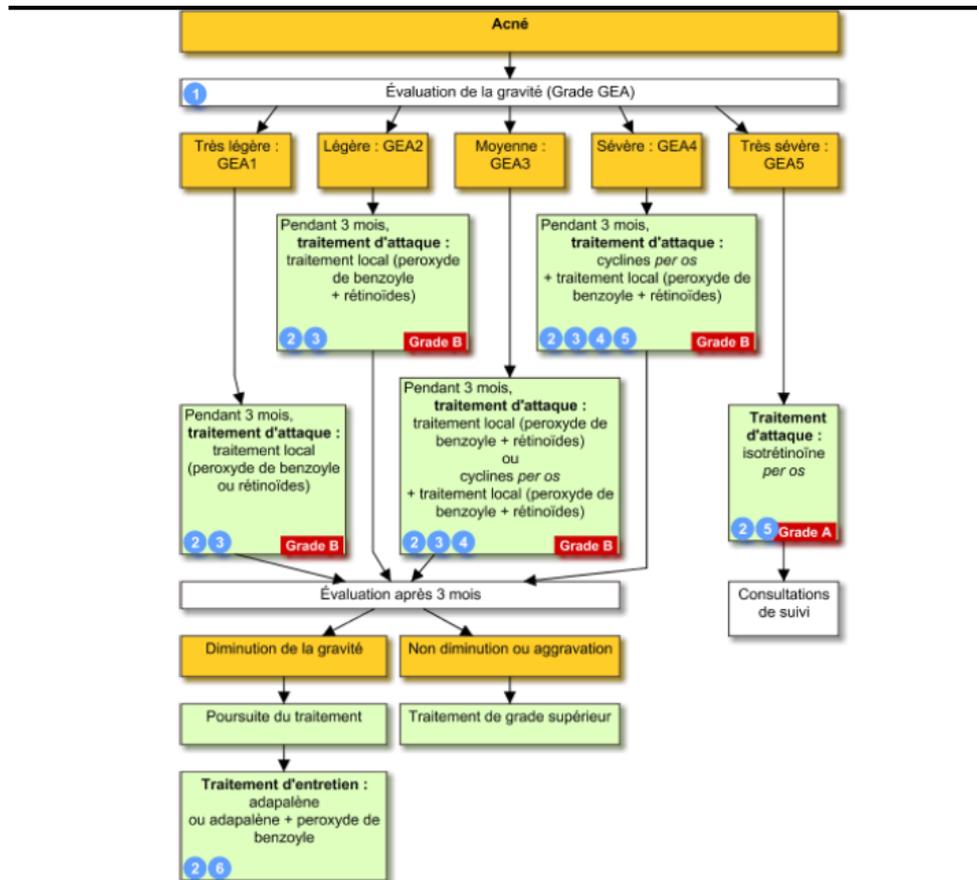
Tout patient demandeur doit être pris en charge, quelle que soit la sévérité de l'acné.

Objectifs de la prise en charge

- ✦ Diminution ou disparition des lésions (traitement d'attaque).
- ✦ Prévention des récurrences (traitement d'entretien).
- ✦ Prévention des cicatrices.

Prise en charge

Acné



1 Évaluation de la gravité (voir Diagnostic)

Elle est appréciée selon le grade GEA (Global Evaluation Acne).

2 Soins d'hygiène

Afin de ne pas aggraver les effets irritants de certains médicaments, il est recommandé d'utiliser un produit de toilette doux. Voir Conseils aux patients et Traitements non médicamenteux.

3 Traitement local

Il peut comporter rétinoïdes (trétinoïne à 0,025 ou 0,05 % ou adapalène 0,1 %) ou peroxyde de benzoyle à 2,5 ou 5 ou 10 %, éventuellement acide azélaïque à 15 ou 20 %. L'irritation locale peut être prévenue ou limitée par l'espacement des applications (1 jour sur 2 ou 3) en début de traitement, et l'utilisation de crème hydratante **AE**. Les patients doivent être prévenus du risque de décoloration des vêtements avec le peroxyde de benzoyle.

L'utilisation d'antibiotiques locaux sera limitée et réservée à des situations particulières (voir Traitements médicamenteux), toujours en association à un autre traitement local.

4 Antibiothérapie orale

Il s'agit des cyclines (doxycycline 100 mg par jour) ou lymécycline (300 mg par jour) en association au traitement local **Grade B**. L'érythromycine orale (1 g par jour) doit être réservée à des situations exceptionnelles du fait du faible niveau de preuve d'efficacité et de l'antibiorésistance.

5 Isotrétinoïne per os

En raison des effets indésirables possibles et du risque tératogène, les recommandations associées à sa prescription doivent être impérativement respectées. La posologie initiale est de 0,5 mg/kg/j jusqu'à une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg.

Pour les formes d'acné avec forte composante rétentionnelle, la posologie initiale doit être plus faible (0,2 à 0,3 mg/kg par jour), afin de réduire les risques d'exacerbation aiguë et sévère (acné fulminans). **AE**

Dans les formes sévères, un traitement par isotrétinoïne per os peut être débuté en cas d'échec du traitement initial avant le 3^e mois en cas de risque cicatriciel important ou en cas de non-amélioration ou de rechute rapide. Dans les formes très sévères il pourra être utilisé en 1^{re} intention.

6 Traitement d'entretien

Il est nécessaire après le traitement d'attaque. Il s'agit d'adapalène 0,1 % (1 application/jour ou 1 jour sur 2) ou d'association adapalène + peroxyde de benzoyle 2,5 % (1 application/jour) **Grade B**. La trétinoïne 0,025 ou 0,05 % est une alternative à l'adapalène **AE**.

Il doit être maintenu dans la durée. **Grade B**

Cas particuliers

Acné et contraception

En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un œstrogénique dans l'objectif de traiter l'acné.

Le choix d'un contraceptif oral chez une femme acnéique doit se porter sur une association comportant du lévonorgestrel en 1^{re} intention et, en 2^e intention, sur une association comportant du norgestimate. Seule l'association triphasique éthynylestradiol (35 µg) et norgestimate (180, 215 et 250 µg) a l'AMM dans l'indication « contraception de la femme acnéique ».

Si l'acné persiste malgré un traitement dermatologique bien conduit et suivi, d'autres options pourront être discutées en concertation entre patiente, gynécologue et dermatologue, comme l'utilisation de l'association acétate de cyprotérone-éthynylestradiol en tenant compte des recommandations de l'ANSM concernant notamment le risque thromboembolique. L'association acétate de cyprotérone-éthynylestradiol ne doit pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale. **AE** La place de cette association ne fait pas l'objet d'un consensus.

Acné et femme en âge de procréer/grossesse

Selon le CRAT (Centre de référence des agents tératogènes), si le traitement de l'acné ne peut pas être reporté après l'accouchement, l'utilisation des molécules suivantes est envisageable en cours de grossesse :

- le peroxyde de benzoyle quel que soit le terme de la grossesse ;
- le zinc à partir du 2^e trimestre, en tenant compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment),
- éventuellement, l'érythromycine par voie orale si un antibactérien systémique est réellement nécessaire.

L'isotrétinoïne orale est formellement contre-indiquée en raison de son potentiel tératogène.

Suivi et adaptation du traitement

- Avant 2015, la classification des acnés était fondée sur 2 types cliniques :
 - l'acné rétentionnelle, correspondant à des follicules pilosébacés distendus, constituée majoritairement de comédons et de microkystes (comédons fermés) : éléments surélevés blancs de 1 à 5 mm de diamètre ;
 - l'acné inflammatoire ou mixte, qui peut être superficielle (papules, éléments rouges en relief, de 1 à 5 mm de diamètre, parfois sensibles, évoluant souvent vers des pustules, collections purulentes blanc jaunâtre) ou profonde (nodules, de diamètre > 5 mm, pouvant évoluer vers l'abcédation et la rupture) et avoir une évolution cicatricielle : cicatrices atrophiques définitives, cicatrices hypertrophiques, ou macules érythémateuses le plus souvent transitoires et/ou pigmentées.
- Les libellés des AMM des différents antiacnéiques prennent en compte l'aspect rétentionnel ou inflammatoire des lésions. Il peut donc y avoir une discordance entre le libellé d'AMM et la place des médicaments dans la stratégie thérapeutique actuelle (d'après [Recommandation SFD, 2015](#)).

Conseils aux patients

- Les patients doivent être informés du caractère suspensif du traitement et de la possibilité de rechute en cas d'arrêt prématuré.
- Un délai de plusieurs semaines peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration, d'où la nécessité d'un traitement régulier.
- Les préférences du patient doivent être prises en compte dans le choix des médicaments, afin de favoriser l'adhésion au traitement. **AE**
- L'acné est une maladie bénigne, mais gênante sur le plan esthétique. Elle est très fréquente chez l'adolescent, et disparaît le plus souvent à l'âge adulte.
- Des gels ou pains dermatologiques sans savon sont à conseiller pour la toilette quotidienne ou biquotidienne. Crèmes hydratantes ou émoullissants permettent de limiter l'effet irritant des produits antiacnéiques.
- Les manipulations des lésions sont déconseillées.
- Une photoprotection est recommandée en cas d'exposition solaire, particulièrement chez les patients de phototypes foncés ayant un risque important de cicatrices pigmentées et/ou lors de l'utilisation de produits photosensibilisants ou irritants.
- L'utilisation de savons détergents et de produits antiseptiques est déconseillée.
- Le traitement par isotrétinoïne par voie orale est très efficace, mais présente des risques, au premier rang desquels le risque de malformation fœtale en cas de grossesse. Il est donc indispensable de suivre à la lettre la surveillance demandée. Le patient, et ses proches éventuellement, doivent également être informés du risque possible de troubles de l'humeur, voire de dépression, et de ses premières manifestations, pendant et après l'arrêt de l'isotrétinoïne. Des documents à remettre au patient et à son entourage avant d'initier le traitement sont mis à la disposition des médecins par les laboratoires ou sur le [site de l'ANSM](#), ainsi qu'un carnet de suivi : « [Carnet de suivi. Votre traitement par isotrétinoïne](#) ». Ce traitement, qui ne devient efficace qu'après un délai de 4 à 8 semaines, doit être prolongé 6 à 12 mois. Il peut, dans certains cas, aggraver temporairement les lésions ou irriter la peau.
- Pour les patientes recevant une hormonothérapie à base d'acétate de cyprotérone-éthynylestradiol, une [carte-patiente](#) alertant sur les signes de thrombose (disponible sur le site de l'ANSM) doit être présentée et commentée.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Traitement par voie locale

Rétinoïdes topiques

- Les **rétinoïdes topiques** (locaux), isotrétinoïne, trétinoïne et adapalène, ont l'AMM dans les acnés rétentionnelles mais sont aujourd'hui recommandés dans le traitement des acnés de grades GEA 1 à 4, seuls ou le plus souvent en association avec le peroxyde de benzoyle.
- Ce traitement local sera toujours associé au traitement par cyclines par voie orale lorsque ce dernier est indiqué, c'est-à-dire en 2^e intention dans les acnés légères et en 1^{re} intention dans l'acné de sévérité moyenne et sévère.

poso La posologie recommandée est de 1 application par jour (le soir).

adapalène

ADAPALENE 0,1 % crème **[G6]**
ADAPALENE 0,1 % gel **[G6]**
DIFFERINE 0,1 % crème **[R4]**
DIFFERINE 0,1 % gel p appl cutanée **[R4]**

isotrétinoïne

ROACCUTANE 0,05 % gel p appl loc

trétinoïne

EFFEDERM 0,05 % crème
EFFEDERM 0,05 % sol p appl cut
KETREL 0,05 % crème
LOCACID 0,05 % crème
RETACNYL 0,025 % crème
RETACNYL 0,05 % crème

Peroxyde de benzoyle

- Le **peroxyde de benzoyle**, médicament topique, est recommandé seul ou le plus souvent en association avec un rétinolide local.
- Ce traitement local sera toujours associé au traitement par cyclines par voie orale lorsque ce dernier est indiqué, c'est-à-dire en 2^e intention dans les acnés légères et en 1^{re} intention dans l'acné de sévérité moyenne et sévère.

poso La posologie recommandée est de 1 application par jour.

- Les patients doivent être prévenus du risque de photosensibilisation et de décoloration des textiles et des phanères.

- Certaines présentations de peroxyde de benzoyle peuvent être délivrées sans ordonnance.

peroxyde de benzoyle

CURASPOT 5 % gel
CUTACNYL 10 g gel p appl loc
CUTACNYL 2,5 % gel p appl loc
CUTACNYL 5 % gel p appl loc **[R4]**
PANNOGEL 10 g gel p appl loc
PAPCLAIR 5 % gel p appl loc

Topiques antibiotiques

- Les **topiques antibiotiques** à base d'érythromycine ou de clindamycine ont une AMM dans les acnés inflammatoires, papulopustuleuses, mais constituent aujourd'hui une des 4 options possibles en 2^e intention dans les formes légères d'acné.

poso Ils s'administrent de façon quotidienne, à raison de 1 à 2 applications après nettoyage soigneux de la peau.

- Leur utilisation ne s'envisage que lorsqu'elle peut retarder ou éviter une antibiothérapie générale. L'association d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie générale n'est pas recommandée. **AS** L'utilisation des antibiotiques locaux en monothérapie n'est pas non plus recommandée en raison du risque de résistance bactérienne.

clindamycine

DALACINE T TOPIC sol p appl cut **[R4]**
ZINDACLIN 1 % gel

clindamycine + trétinoïne

ZANEA 10 mg/0,25 mg par g gel

érythromycine

ERYFLUID lotion
ERYTHROGEL 4 % gel p appl loc
ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4 % sol p appl cut

érythromycine + trétinoïne

ERYLIK gel p appl cutanée

Association adapalène-peroxyde de benzoyle

Selon la HAS, l'**association adapalène-peroxyde de benzoyle** ne présente pas d'avantage clinique par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs, la synergie d'action entre les deux principes actifs appliqués n'étant pas démontrée ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, janvier 2012).

poso La posologie est de 1 application par jour.

adapalène + peroxyde de benzoyle

Acide azélaïque

- Des produits topiques à base d'**acide azélaïque** peuvent être utilisés en cas d'acné localisée à prédominance inflammatoire papulopustuleuse. **AE**
- poso** La posologie est de 2 applications par jour. **AE**
- L'efficacité de l'acide azélaïque en pratique clinique semble être limitée.

acide azélaïque

FINACEA 15 % gel
SKINOREN 20 % crème

Traitement par voie générale**Antibiotiques per os**

- Les **antibiotiques per os** ont une AMM dans le traitement des formes étendues et/ou d'évolution prolongée de l'acné à prédominance inflammatoire.
- poso** Certaines cyclines, doxycycline (100 mg par jour) ou lymécycline (300 mg par jour), peuvent être utilisées en 1^{re} intention **Grade A** en se limitant à 3 mois de traitement continu.
- Depuis juin 2012, la minocycline n'a plus d'indication d'AMM dans le traitement de l'acné en raison de son profil de risque défavorable par rapport aux autres cyclines, avec notamment des atteintes auto-immunes et des manifestations d'hypersensibilité graves telles que des syndromes d'hypersensibilité DRESS ou *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (ANSM, 12 juin 2012).
- Les cyclines sont contre-indiquées en association avec l'isotrétinoïne par voie générale (risque d'hypertension intracrânienne), en cas de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans. Elles entraînent aussi un risque de photosensibilité (manifestation principalement rapportée avec la doxycycline) et de toxidémies graves (surtout avec la minocycline), notamment chez les patients à peau pigmentée.
- Les macrolides sont utilisés en cas de contre-indication aux cyclines.
- poso** Ainsi, l'érythromycine orale (à la dose de 1 g par jour) doit être réservée à des situations particulières (contre-indication aux cyclines), en association à des traitements locaux.
- L'association d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie générale n'est pas recommandée. **AE**

doxycycline

DOXYCYCLINE 100 mg cp séc **GG**
DOXYCYCLINE ARROW 100 mg cp pellic
DOXYCYCLINE HYCLATE 100 mg gel **GG**
DOXYCYCLINE PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES 100 mg cp
VIBRAMYCINE N 100 mg cp séc **R6**

érythromycine

EGERY gel (ugle gastrorésis)
ERYTHROCINE 1000 mg glé p sol buv en sachet-dose
ERYTHROCINE 500 mg cp pellic
ERYTHROCINE 500 mg glé p sol buv en sachet-dose
ERYTHROMYCINE PROPIONATE 500 mg cp **GG**

lymécycline

TETRACYCLINE 300 mg gel **GG**
TETRALYSAL 150 mg gel
TETRALYSAL 300 mg gel **R6**

méthylène cycline

PHYSIOMYCINE 300 mg gel

Isotrétinoïne

- L'**isotrétinoïne** administrée *per os* a une AMM dans les acnés sévères, résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Elle est recommandée pour le traitement des formes sévères et très sévères. Elle est recommandée en 1^{re} intention dans les formes très sévères d'acné (grade GE A 5). **Grade A**. La prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues (ANSM, mai 2015).
- poso** La posologie usuelle est de 0,5 à 1 mg/kg par jour en 1 à 2 prises, à prendre au cours des repas. Il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 0,5 mg/kg par jour, et à 0,25 mg/kg par jour dans les formes sévères avec forte composante rétentionnelle (acné nodulo-kystique, acné conglobata), afin d'éviter la possible aggravation initiale. La dose cumulée à atteindre lors d'une cure est de 120 à 150 mg/kg. **Grade B**
- L'isotrétinoïne à faible dose, ou prescrite selon un schéma intermittent, n'a pas fait la preuve de son efficacité et conserve le même risque tératogène. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser selon ces modalités. **AE**
- Les principaux effets indésirables de l'isotrétinoïne sont, outre la tératogénicité : aggravation de l'acné en début de traitement (acné *fulminans*) nécessitant l'arrêt du traitement et la mise sous corticothérapie générale ; sécheresse cutanéomuqueuse ; dépression et, plus rarement, tentative de suicide, voire suicide. Une attention toute particulière doit être portée aux patients présentant un antécédent de dépression. Chez tout patient, il est recommandé de surveiller l'apparition d'éventuels signes de dépression avec recours à un traitement approprié si besoin et, si nécessaire, direction du patient vers un spécialiste en cas de manifestation anormale.
- L'association isotrétinoïne + cyclines est contre-indiquée du fait du risque d'hypertension intracrânienne bénigne.
- L'isotrétinoïne présente des contre-indications strictes : femme en âge de procréer sans contraception efficace, grossesse, allaitement. Elle obéit à des règles de prescription particulières, liées au risque tératogène, au risque de dépression et aux effets indésirables biologiques (dyslipidémie, hépatite) qu'elle peut entraîner.
- Chez la femme en âge de procréer :**
 - la prescription nécessite le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un [carnet-patient](#) complété ;
 - la prescription est limitée à 1 mois de traitement, dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patient. Le test de grossesse est également obligatoire à la 5^e semaine après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne ;
 - la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription, elle ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patient :
 - lors de la 1^{re} prescription : signature de l'accord de soins et de contraception, mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace (par exemple estroprogestatif, dispositif intra-utérin + contraception locale) depuis au moins 1 mois. La contraception devra impérativement être poursuivie pendant toute la durée du traitement et se prolonger 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. Le niveau de compréhension de la patiente sera également évalué et la date du test de grossesse (HCG plasmatiques) vérifiée,
 - lors des prescriptions suivantes : poursuite d'une contraception efficace, évaluation du niveau de compréhension de la patiente, date du test de grossesse (HCG plasmatiques) ;
 - la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patient.
- Chez tous les patients :**
 - remise au patient et à son entourage de la [brochure d'information](#), disponible (à imprimer) sur le site de l'ANSM, avant d'initier le traitement ;
 - information sur la nécessité de ne pas donner le traitement à une autre personne ;
 - information sur le risque de dépression et de ses premières manifestations pendant et après l'arrêt du médicament ;
 - dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases avant le traitement et après 1 mois de traitement à dose maximale, à répéter en fonction du terrain (diabète, obésité, hépatopathie chronique, alcoolisme, dyslipidémie sous-jacente) et de la détection d'éventuelles anomalies ;
 - interdiction du don du sang pendant la période du traitement et le mois qui suit son arrêt ;
 - conseils en cas de sécheresse cutanéomuqueuse : éviter le port de lentilles de contact (xérophtalmie) ; graisser les lèvres (sticks hydratants ou vaseline officinale) ; éviter l'exposition solaire ; éviter les produits irritant la peau (crèmes, épilation à la cire, dermabrasion, etc.).

isotrétinoïne

ACNETRAIT 40 mg caps molle
CONTRACNE 40 mg caps molle
CURACNE 40 mg caps molle
ISOTRETINOINE 10 mg caps molle **GG**
ISOTRETINOINE 20 mg caps molle **GG**
ISOTRETINOINE 5 mg caps molle **GG**
PROCUTA 40 mg caps molle

Hormonothérapie

- **L'hormonothérapie** chez la femme acnéique associe un estrogène et un progestatif. L'objectif est celui de la contraception. En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un estroprogestatif dans le traitement de l'acné. **Grade A**
- La durée du traitement doit classiquement être d'au moins 6 mois. Compte tenu de leurs principes actifs, ces médicaments sont réservés à la femme. Ils ont un effet contraceptif, cependant, seule l'association triphasique éthynylestradiol (35 µg)-norgestimate (180, 215 et 250 µg) dispose d'une AMM dans la « contraception » de la femme acnéique.
- L'association acétate de cyprotérone 2 mg-éthynylestradiol 35 µg (Diane 35 et génériques) dispose d'une AMM dans les acnés féminines. Son usage important en tant que contraceptif (compréhensible compte tenu de ses composants) n'est conforme ni à son AMM ni aux données cliniques (efficacité contraceptive non démontrée par des études cliniques appropriées). Du fait d'un risque thromboembolique veineux et artériel élevé, Diane 35 et ses génériques avaient été retirés du marché français en 2013 (ANSM, mai 2013). La commission européenne, après réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'association acétate de cyprotérone-éthynylestradiol, a estimé que le rapport bénéfice/risque de cette association restait favorable, mais a restreint l'indication de ces médicaments au traitement de seconde intention de l'acné et renforcé leurs contre-indications et mises en garde. Diane 35 et ses génériques sont dorénavant réservés au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un topique ou d'un antibiotique systémique. Ces médicaments ont également l'AMM dans l'hirsutisme. Ils ne doivent pas être prescrits en même temps qu'un contraceptif hormonal et le risque thromboembolique doit être bien pris en compte : consulter les nouvelles informations des rubriques contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi du RCP ou de la monographie Vidal. Des documents visant à minimiser le risque thromboembolique associé à Diane 35 et ses génériques ont été mis à la disposition des professionnels de santé (ANSM, décembre 2014) et des patientes, sous forme d'une "carte" (carte patiente, ANSM, décembre 2014).

éthynylestradiol + cyprotérone

CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL 2 mg/0,035 mg cp **[G6]**

DIANE 35 µg cp enr **[R6]**

éthynylestradiol + norgestimate

TRIAFEMI cp

Gluconate de zinc

- Le **gluconate de zinc** peut être utilisé pour le traitement de l'acné inflammatoire très légère à moyenne, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux. **Grade C**
- posologie** : La posologie est de 30 mg par jour en 1 prise à prendre à jeun le matin pendant 3 mois, puis de 15 mg par jour.
- La durée de traitement est non limitée.

zinc

EFFIZINC 15 mg gél

GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml sol buv en ampoule

RUBOZINC 15 mg gél

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Hygiène et cosmétique

- La toilette doit être faite avec un produit doux, respectant le pH de la peau ou de type « syndet ». **AE** Les produits alcoolisés ou antiseptiques sont déconseillés car irritants. **AE** Une crème hydratante peut être utilisée. Elle peut améliorer la tolérance des médicaments locaux. **Grade C** Une photoprotection est recommandée chez les patients de phototype foncé, afin de diminuer le risque de cicatrices. **AE**
- Il n'y a pas lieu de recommander une modification de l'alimentation. **Grade C**

Microchirurgie

Il s'agit d'une technique dont le but est d'évacuer les lésions rétentionnelles. Elle peut être proposée avant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne, afin de diminuer le risque de poussée inflammatoire sévère de début de traitement. **AE**

Traitements non médicamenteux non cités dans les références

Laser

L'efficacité des traitements par laser, photothérapie dynamique et lumière bleue n'est pas validée. Il n'y a pas d'indication à utiliser ces techniques en dehors des essais thérapeutiques. **AE**

Références

- « Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale », Recommandation de bonne pratique, Société française de dermatologie et label HAS, juin 2015.
<http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-pos...>
- « Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues », ANSM, mai 2015.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restri...>
- « Isotrétinoïne orale. Renforcement du programme de prévention des grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques », ANSM, mai 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d8f5ae72a6c60...

Mise à jour de la Reco : 12/07/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 18/10/2016

CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE



Le risque de malformations graves du fœtus

Le risque de malformations graves du fœtus

Le risque de malformations graves du fœtus

6 règles à respecter pour prévenir ce risque

- ◆ Utilisez une méthode de contraception efficace même en l'absence d'activité sexuelle. Demandez conseil à votre médecin ou reportez-vous au carnet-patient ou à la brochure contraception qu'il vous remettra.
- ◆ Conservez votre accord de soin et de contraception signé dans votre carnet-patient.
- ◆ Présentez votre carnet-patient à chaque visite chez votre médecin et à votre pharmacien.
- ◆ Effectuez un test sérologique de grossesse tous les mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- ◆ Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes même si elles présentent des symptômes identiques.
- ◆ Rapportez à votre pharmacien toutes les capsules restées à la fin du traitement.

◆ **PRÉSENTEZ VOTRE CARNET-PATIENT** à votre médecin lors de chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance. Cette démarche est obligatoire pour que votre traitement vous soit délivré.

◆ Contactez **IMMÉDIATEMENT** votre médecin si vous constatez un retard de règles ou si pour toute autre raison vous pensez être enceinte.

Le risque de dépression et autres troubles psychologiques

- ◆ **Signalez à votre médecin tous les antécédents personnels et familiaux de troubles psychologiques et psychiatriques.**
- ◆ **Discutez de votre traitement avec votre entourage** qui pourrait constater des changements d'humeur que vous-même n'avez pas remarqués.
- ◆ **Prévenez IMMÉDIATEMENT** votre médecin si vous ou votre entourage constatez un changement de l'humeur.



Annexe 3 : Brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne



BROCHURE D'INFORMATION

DESTINÉE AUX **FEMMES**
TRAITÉES PAR
isotrétinoïne orale

Retrouvez dans ce rabat :

- Votre **carnet de suivi** contenant votre **accord de soins** (à conserver dans ce dossier), copie signée par vous-même à remplir par le médecin et à vérifier par le pharmacien
- Votre **suivi biologique**



Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'isotrétinoïne.

Votre médecin vous a proposé un traitement par isotrétinoïne orale pour l'acné sévère dont vous souffrez, puisque les traitements précédents (antibiotiques par voie orale et traitements locaux) n'étaient pas suffisamment efficaces. Il est important que vous discutiez avec votre médecin des risques associés à ce traitement.

Cette brochure vise à vous apporter des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité (malformations congénitales), de survenue de troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques (du foie).

Le carnet de suivi inclus dans ce document vous suivra pendant toute la durée du traitement.

Pendant le traitement par isotrétinoïne orale, vous devez consulter votre médecin chaque mois.

Des informations supplémentaires sur l'isotrétinoïne orale sont disponibles dans la notice incluse dans la boîte du médicament.

Pour une information plus complète, se référer à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



AVANT DE PRENDRE DE L'ISOTRÉTINOÏNE ORALE

Ne prenez pas d'isotrétinoïne orale :

- Si vous êtes **enceinte ou si vous allaitez** : s'il est possible que vous débutiez une grossesse et que vous ne pouvez pas éviter une grossesse : si vous envisagez de débuter une grossesse ou si vous êtes en âge de procréer et que vous ne suivez pas les mesures contraceptives que ce traitement impose afin d'éviter la survenue d'une grossesse.
- Si vous avez des **taux très élevés de lipides dans le sang** (cholestérol, triglycérides) ou de transaminases (enzymes du foie). Consultez votre médecin prescripteur dans une telle situation.

Informez votre médecin :

- Si vous avez des antécédents de **dépression ou d'autres troubles psychologiques ou psychiatriques ou si vous prenez actuellement un traitement pour de tels troubles ou si vous faites l'objet d'un suivi psychiatrique.**
- Si vous présentez : des troubles psychiatriques et notamment des signes de dépression (sensation de tristesse, crises de larmes, idées suicidaires, éloignement de la vie sociale ou familiale), maladie mentale avec des pensées étranges ou des troubles de l'humeur.

Arrêtez immédiatement le traitement et consultez rapidement un médecin :

- Si vous êtes enceinte, ou si vous pensez que vous pourriez le devenir pendant votre traitement. Vous devez également informer votre médecin si vous devenez enceinte dans les 5 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

AVERTISSEMENT

Risque de malformations de l'enfant/du bébé en cas d'exposition à l'isotrétinoïne orale pendant la grossesse. L'isotrétinoïne orale est strictement contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir encadré ci-contre).

- Ne donnez jamais d'isotrétinoïne orale à une autre personne, et en particulier à une autre femme.
- Rapportez à votre pharmacien absolument toutes les capsules restantes, à la fin du traitement.
- Ne donnez pas votre sang pendant toute la durée du traitement et un mois après la fin de celui-ci. Si une femme enceinte recevait votre sang, son bébé pourrait naître avec de graves malformations.

PRÉVENTION DE LA GROSSESSE

GROSSESSE ET ALLAITEMENT, IMPORTANT

La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications absolues du traitement par isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que si vous êtes enceinte pendant le traitement, ou dans le mois qui suit le traitement, ce médicament peut provoquer de graves malformations pour l'enfant à naître.

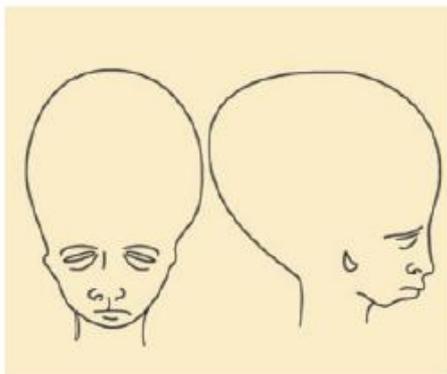


Schéma des **malformations externes** possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement à l'isotrétinoïne : Oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, anomalies oculaires, malformations du palais.

Des **malformations internes** sont souvent associées. Ces malformations touchent le cœur, le thymus, le système nerveux et la glande parathyroïde.

Ce médicament peut également provoquer une fausse-couche.

Ne prenez pas l'isotrétinoïne si :

- Vous êtes enceinte, si vous avez l'intention de le devenir à un quelconque moment du traitement ou dans le mois qui suit son arrêt.
- Vous allaitez, car l'isotrétinoïne peut passer dans votre lait et affecter le bébé.



PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE :

L'isotrétinoïne orale est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

Conditions de prescription d'isotrétinoïne pour les femmes en âge de procréer :

- Vous avez compris le risque tératogène.
- Vous avez compris pourquoi vous ne devez pas être enceinte.
- Votre médecin vous a expliqué les différentes méthodes de contraception permettant d'éviter la survenue d'une grossesse et vous a remis une brochure à ce sujet.
- Votre médecin pourra éventuellement vous adresser à un gynécologue.
- Vous acceptez d'utiliser au moins une, et de préférence deux méthodes efficaces de contraception, dont une méthode de contraception locale :
 - au moins 1 mois avant le début du traitement par l'isotrétinoïne,
 - pendant toute la durée de ce traitement,
 - pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

Vous utilisez cette contraception même si vous n'avez pas d'activité sexuelle ou si vous n'avez pas de règles. Veuillez vous référer à la brochure sur la contraception incluse dans le présent document.

- Vous comprenez et vous acceptez la nécessité d'un suivi médical tous les mois. Dans ce cadre, votre médecin vous prescrira un test de grossesse :
 - avant de commencer le traitement par l'isotrétinoïne,
 - tous les mois pendant toute la durée de ce traitement,
 - cinq semaines après la fin de celui-ci.

Ces tests de grossesse doivent être réalisés dans les 3 jours qui précèdent votre rendez-vous avec le médecin, de préférence dans les 3 premiers jours de votre cycle menstruel (règles).

Le résultat de chaque test de grossesse doit être négatif : vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement ni dans le mois qui suit la fin de celui-ci.

Contactez votre médecin immédiatement si vous remarquez que vous avez un retard de règles, ou si pour toute autre raison vous pourriez être enceinte.

ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

- Votre médecin va vous donner un document appelé "accord de soins et de contraception". Vous devez le lire attentivement et le signer si vous avez compris l'ensemble des informations fournies. L'objectif de ce document est de garantir que vous avez bien compris les risques liés au traitement et que vous acceptez de suivre les mesures de prévention des grossesses nécessaires à l'initiation et à la poursuite du traitement par isotrétinoïne.
- N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Votre médecin s'assurera ainsi que vous avez été informée des précautions à prendre pour NE PAS devenir enceinte pendant votre traitement avec isotrétinoïne et dans le mois qui suit son arrêt.
- Vous devez conserver une copie de ce document dans cette brochure.

Une information sur la contraception est fournie à la fin de ce document.

EFFETS PSYCHIATRIQUES

Rarement, certains patients prenant de l'isotrétinoïne orale ou peu de temps après l'arrêt de l'isotrétinoïne, sont devenus déprimés ou ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles mentaux importants. Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changements de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de la concentration.

Dans de très rares cas, certains patients ont eu des idées suicidaires, avec parfois passage à l'acte. Très rarement, on a rapporté des cas de patients qui sont devenus violents ou agressifs lors de la prise d'isotrétinoïne orale. Il a été rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une attention particulière doit être portée aux changements d'humeur.

Signalez à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble mental comme une dépression, un comportement suicidaire, ou une psychose (perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas), ou si un membre de votre famille souffre ou a souffert d'un trouble mental.

Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes.

Si vous pensez que vous développez un de ces symptômes, contactez votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale. Cependant, l'arrêt de la prise d'isotrétinoïne orale peut ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire proposée par votre médecin.

Parlez de votre traitement avec les personnes de votre entourage. Elles pourraient remarquer des changements d'humeur que vous n'auriez pas remarqués vous-même.



TROUBLES LIPIDIQUES ET HEPATIQUES : AUGMENTATION DES TAUX SANGUINS DE TRIGLYCERIDES, DE CHOLESTEROL, DE TRANSAMINASES (ENZYMES DU FOIE), ET HEPATITE

Un dosage du taux des lipides et des transaminases dans le sang (à jeun) doit être effectué avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

En cas d'augmentation du taux des lipides ou des transaminases dans le sang, votre médecin peut vous prescrire régulièrement des prises de sang et prendre toutes les mesures nécessaires.

En cas de douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos, arrêtez de prendre l'isotrétinoïne orale et contactez immédiatement votre médecin.

AUTRES PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

- Ne prenez pas de médicaments contenant de la vitamine A (risque d'hypervitaminose) ou un antibiotique de la famille des tétracyclines pendant le traitement par l'isotrétinoïne orale (risque d'hypertension intracrânienne).
- Évitez les expositions intenses au soleil : l'isotrétinoïne orale peut entraîner une sensibilité accrue au soleil pendant la durée du traitement. Appliquez systématiquement une crème protectrice solaire d'indice SPF (Facteur de Protection Solaire) au moins égal à 15 si, toutefois, vous êtes amené à vous exposer.
- Évitez l'application de tout produit irritant (par exemple : une crème exfoliante) pendant le traitement par l'isotrétinoïne orale en raison d'un risque accru d'irritation locale.
- Préférez les lunettes de vue aux lentilles de contact pendant la durée du traitement si vous ressentez une sécheresse oculaire importante ou utilisez des larmes artificielles.
- Évitez la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement.
- Évitez l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Évitez également les dermabrasions chirurgicales ou au rayon LASER (techniques avec lesquelles on "relisse" la peau pour diminuer les cicatrices ou les signes de vieillissement). Ces pratiques peuvent induire des cicatrices, une hypo/hyperpigmentation (décoloration ou forte coloration) de la peau ou des décollements de l'épiderme.

INFORMATION SUR LA CONTRACEPTION

DESTINÉE AUX **PATIENTES** TRAITÉES PAR **ISOTRÉTINOÏNE**

LES FAUSSES IDEES A PROPOS DE LA GROSSESSE	8
GROSSESSE : COMMENT SURVIENT ELLE ?	8
LA CONTRACEPTION : COMMENT ÇA MARCHE ?	9
Contraception hormonale.....	10
• Contraception estro-progestative	10
• Contraception progestative	10
Le dispositif intra-utérin (DIU).....	11
Méthodes de contraception locales "barrières"	11
• Les préservatifs	11
• Les spermicides	12
• Diaphragmes et capes.....	13
Les méthodes de contraception d'urgence.....	13
• Les "pilules" contraceptives d'urgence.....	13
• Le dispositif intra-utérin au cuivre (DIU):.....	13
La stérilisation.....	14
COMMENT SE PROCURER DES CONTRACEPTIFS ET OBTENIR CONSEILS ET SUIVI ?	14



LES FAUSSES IDÉES À PROPOS DE LA GROSSESSE

Il se peut que vous ayez lu ou entendu qu'il est impossible de tomber enceinte si :

- Il s'agit de votre premier rapport sexuel.
- Vous n'avez pas d'orgasme.
- Vous n'avez pas vos règles.
- Votre partenaire retire son pénis de votre vagin avant d'éjaculer ("jouir").
- Vous avez un rapport sexuel durant vos règles.
- Vous allaitez.
- Vous pratiquez la douche vaginale (faire gicler de l'eau dans votre vagin) après un rapport sexuel
- Vous et votre partenaire adoptez certaines positions lors de vos rapports sexuels, par exemple la position debout.

Toutes ces idées reçues sont FAUSSES. Vous POUVEZ "tomber enceinte" à chaque fois que vous avez un rapport sexuel sans utiliser de moyen de contraception.

GROSSESSE : COMMENT SURVIENT-ELLE ?

Quelques définitions :

Le cycle menstruel est la durée qui sépare 2 périodes de règles. Le 1^{er} jour des règles correspond au 1^{er} jour du cycle.

L'ovulation correspond à la libération d'un ovule par un des ovaires. Cela survient 1 fois par cycle, en général en milieu de cycle, autour du 14^{ème} jour pour un cycle de durée moyenne de 28 jours.

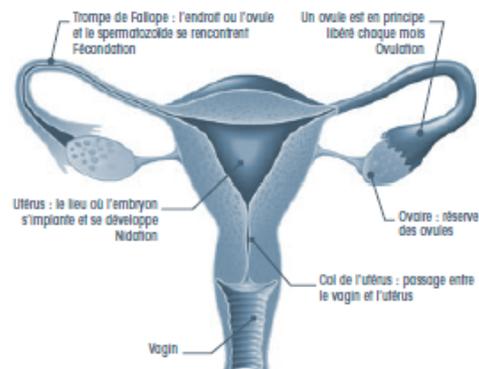
Trompe de Fallope : canal reliant l'ovaire à l'utérus. Il y en a 2, une à droite et une à gauche.

La fécondation : c'est la rencontre et la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule. On dit alors que l'ovule est fécondé.

La nidation ou implantation : c'est le fait, pour l'ovule fécondé, de se fixer dans la paroi interne de l'utérus, appelée endomètre.

Pour comprendre comment fonctionne la contraception, il est utile de connaître le processus par lequel une femme débute une grossesse.

Après l'ovulation, l'ovule chemine dans la trompe de Fallope en direction de l'utérus.



Au cours d'un rapport sexuel, lors de l'éjaculation, les millions de spermatozoïdes contenus dans le sperme sont libérés dans le vagin de la femme, il peut donc y avoir **fécondation**. En effet, les spermatozoïdes se déplacent vite et peuvent remonter jusqu'aux trompes de Fallope en moins de 2 minutes. Un seul spermatozoïde suffit pour **féconder** l'ovule. En l'absence de fécondation par un spermatozoïde, l'ovule est éliminé et l'endomètre (paroi de l'utérus) est aussi éliminé, ce qui correspond à la survenue des règles.

Si la fécondation a eu lieu, l'ovule fécondé remonte la trompe de Fallope jusqu'à l'utérus, où il s'implante = **nidation**, étape qui correspond au début d'une grossesse. L'embryon (=ovule fécondé implanté) puis, le fœtus (=le bébé avant sa naissance) se développera et grandira dans l'utérus.

Les méthodes de contraception décrites ci-après empêchent l'une de ces actions d'avoir lieu :

- Action sur l'ovulation : c'est le cas de la "pilule", de l'implant et du patch
- Action sur la nidation : c'est le cas du dispositif intra-utérin (DIU) ou "stérilet"
- Action sur la fécondation : c'est le cas des contraceptifs locaux "barrière" qui empêchent les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus.

Les signes et symptômes d'une grossesse varient d'une femme à une autre : absence de règles ou règles différentes (saignements moins abondants, durée des règles plus courte), seins douloureux, nausées ou vomissements. Mais ils peuvent également être totalement absents ou encore passer inaperçus.

LA CONTRACEPTION : COMMENT ÇA MARCHE ?

Quelle méthode contraceptive dois-je utiliser ?

80 à 90 % des femmes sexuellement actives (ayant des rapports sexuels réguliers) et n'utilisant pas de contraception, débiteront une grossesse dans l'année, il est donc nécessaire de choisir une contraception pour éviter une grossesse.

Il existe plusieurs types de contraception : les contraceptions hormonales et les contraceptions mécaniques.

Les méthodes contraceptives n'ont pas toutes la même efficacité dans la prévention des grossesses.

C'est pourquoi, il est important, pour éviter une grossesse, de bien comprendre quelles sont les méthodes qui fonctionnent le mieux ainsi que la manière d'utiliser le plus efficacement possible celles que vous choisirez.

LES METHODES DE CONTRACEPTION HORMONALES EFFICACES que vous pouvez utiliser sont : la "pilule", prise régulièrement, sans oubli, l'anneau vaginal mensuel, le patch transdermique hebdomadaire, à utiliser à chaque cycle, et l'implant sous-cutané ou les dispositifs intra-utérins, ces deux dernières méthodes offrant une contraception pour plusieurs années. Toutes ces méthodes efficaces sont détaillées ci-dessous, pour vous aider à en choisir une, avec votre médecin.

Les autres méthodes moins efficaces, comme les préservatifs, sont citées à la fin du document, pour information car, à elles seules, elles ne conviennent pas à votre situation nécessitant une contraception efficace. Mais elles peuvent être utilisées en complément d'une contraception efficace, pour diminuer au maximum le risque de grossesse, puisqu'aucune méthode n'est fiable à 100%



► Contraception hormonale

Il existe deux types de contraceptions hormonales, la contraception estro-progestative (association de deux hormones = estrogènes + progestatif) et la contraception progestative (une seule hormone = progestatif).

• Contraception estro-progestative

Il existe plusieurs types de contraception estro-progestative selon :

- le type d'hormones qu'elles contiennent,
- la dose d'hormone qu'elles contiennent,
- la répartition de la quantité des hormones au cours du cycle menstruel (par exemple « pilule » monophasique, biphasique et séquentielle),
- la durée de prise dans le cycle,
- la voie d'administration,

Plusieurs voies d'administration sont possibles : la voie orale, communément appelée en langage courant "pilule" (un comprimé à prendre tous les jours), la voie vaginale (un anneau souple, de 54 mm de diamètre et de 4 mm de section, à mettre dans le vagin pendant une durée de 3 semaines), la voie transdermique (un patch à coller sur la peau toutes les semaines pendant 3 semaines), à chaque cycle.

• Contraception progestative :

Il existe, là aussi, plusieurs voies d'administration : voie orale (un comprimé à prendre tous les jours), voie sous-cutanée (un implant sous cutané inséré, sous anesthésie locale, juste sous la peau à l'intérieur du bras), et la voie intramusculaire (une injection dans un muscle tous les 3 mois).

Remarque importante :

Pour la contraception hormonale par voie orale, il est indispensable de prendre la "pilule" à la même heure chaque jour jusqu'à ce que tous les comprimés de la plaquette aient été pris.

L'heure que vous avez choisie pour prendre la pilule n'est pas importante en soi, mais il est important que vous respectiez quotidiennement cette heure une fois que vous l'avez choisie.

Gérer les oublis de pilule

Le fait d'oublier de prendre un ou plusieurs comprimés rend la pilule moins efficace. De même, le fait d'oublier de remplacer le patch ou l'anneau à la date prévue les rend également moins efficaces.

Cependant en cas d'oubli, il est possible le plus souvent de rattraper cet oubli. Reportez-vous aux instructions de la notice de la contraception que vous aurez choisie avec votre médecin, car les consignes en cas d'oubli peuvent différer d'une contraception à l'autre.

Situations particulières où l'efficacité de la contraception orale peut être réduite :

- Si vous avez des troubles digestifs de type vomissements, diarrhées sévères
- Si vous devez prendre de nouveaux médicaments
- Relais entre 2 pilules différentes

- Si vous avez commencé votre nouvelle plaquette avec 1 jour de retard : le risque de grossesse existe,
- En cas d'absence de règles

Reportez-vous aux instructions de la notice de votre contraception, une fois que vous l'aurez choisie, et demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin.

Autres situations particulières

- J'ai pris deux fois la pilule le même jour.

Ce n'est pas grave, mais le lendemain prenez votre pilule à l'heure prévue jusqu'à la fin de la plaquette. La plaquette se finissant un jour plus tôt, dans le cas d'une contraception sur 21 jours, par exemple, l'arrêt de 7 jours sera avancé d'une journée.

- Si vous voulez changer l'heure de prise de votre pilule :

Il faut faire le changement en début de plaquette toujours en avançant l'heure. Le décalage ne doit pas dépasser 12 heures (par exemple si vous prenez votre pilule à 20h, vous pouvez décaler sa prise et la prendre à 12h).

N'hésitez pas, là encore, à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

▶ Le dispositif intra-utérin (DIU)

Le DIU, appelé communément "stérilet" (par abus de langage, car le DIU ne rend pas stérile, il empêche de débiter une grossesse), est un petit dispositif en plastique souple, en forme de T, recouvert de métal qui est placé à l'intérieur de l'utérus par un médecin. Il existe différents types de DIU. Certains ne contiennent que du cuivre, d'autres contiennent et délivrent une hormone = progestatif dans le sang.

Le DIU se pose pendant les règles.

Certaines femmes le trouvent immédiatement confortable. D'autres ont besoin d'un certain temps pour s'y habituer. La pose d'un DIU modifie souvent les règles.

Un DIU peut être posé chez une femme qui n'a jamais eu d'enfant.

Selon son type, un DIU peut être posé pour plusieurs années (généralement de 3 à 5 ans voire 10 ans) mais il faut tout de même faire un contrôle médical annuel.

Le DIU peut être retiré par votre médecin à tout moment. Son action contraceptive est immédiate dès sa pose. Votre fécondité redeviendra normale dès son retrait. L'idéal est de le retirer en période de règles.

▶ Méthodes de contraception locales "barrières"

Ces méthodes sont moins efficaces : préservatifs masculins et féminins, spermicides, capes et diaphragmes

• Les préservatifs

Les préservatifs masculins et féminins sont des méthodes contraceptives locales ou "mécaniques" c'est-à-dire qu'ils empêchent la fécondation (la rencontre d'un spermatozoïde avec un ovule).

Un des avantages des préservatifs masculins et féminins est qu'ils protègent des maladies sexuellement transmissibles telles que le SIDA. Il est recommandé d'associer une méthode de contraception efficace aux préservatifs.



Les préservatifs masculins ("capote")

Un préservatif pour homme est une mince enveloppe en latex (caoutchouc) ou en polyuréthane (plastique) à usage unique. N'utilisez que des préservatifs homologués portant le marquage européen CE, obtenu après avoir subi des tests rigoureux. Vérifiez toujours la date limite d'utilisation sur le paquet. Certains préservatifs contiennent un spermicide (produit chimique tuant les spermatozoïdes). Les préservatifs masculins en polyuréthane ne contiennent pas de spermicide.

L'efficacité des préservatifs masculins est inférieure à celle des contraceptifs hormonaux ou à celle des DIU.

Environ 14 femmes sur 100 en moyenne tombent enceintes au cours d'une année, en utilisant le préservatif masculin comme moyen de contraception.

Rappelez-vous que les spermatozoïdes peuvent entrer dans le vagin si :

- Le pénis touche la zone autour du vagin avant que le préservatif ne soit posé
- Le préservatif se déchire ou s'il glisse dans le vagin
- Le préservatif est déchiré par exemple par des ongles pointus ou par des bijoux
- Vous utilisez des produits à base d'huile (vaseline, huile végétale, certaines crèmes solaires par exemple) qui peuvent faire se déchirer les préservatifs.

Si cela arrive pendant un traitement par Isotrétinoïne, contactez votre médecin le plus tôt possible.

Comment poser un préservatif masculin ?

Vous trouverez des instructions sur le paquet de préservatifs ou sur la notice à l'intérieur de celui-ci. Utilisez un nouveau préservatif à chaque rapport sexuel. Lorsque vous retirez le préservatif de son paquet, prenez soin de ne pas le déchirer. Si vous avez un nouveau rapport sexuel, utilisez un nouveau préservatif.

Les préservatifs féminins

Un préservatif féminin est une gaine en polyuréthane très fin munie d'un anneau souple aux deux extrémités. Une fois appliqué, il tapisse la paroi vaginale et empêche le passage du sperme. Il se pose comme un tampon sans applicateur avant un rapport.

L'efficacité des préservatifs féminins est inférieure à celle des préservatifs masculins. En pratique courante, 21 femmes sur 100 en moyenne "tombent enceintes" au cours d'une année.

• Les spermicides

Les spermicides sont des substances chimiques se présentant sous différentes formes : crèmes, gelées, mousses et ovules. Ils sont destinés à être introduits par la femme dans son vagin avant un rapport sexuel. Ils peuvent être utilisés seuls ou associés aux diaphragmes, capes et préservatifs masculins.

L'efficacité des spermicides est inférieure à celles des préservatifs.

Avant de les appliquer, il faut suivre attentivement les indications de la notice.

• Diaphragmes et capes

Les diaphragmes et capes se posent dans le vagin et recouvrent le col de l'utérus.

Les diaphragmes vaginaux sont des dômes circulaires en caoutchouc souple au rebord flexible. Les capes cervicales sont de plus petite taille ; elles peuvent être en silicone et proposées sous forme jetable ou réutilisable. Le choix de la taille est évalué par un médecin. C'est le médecin qui aide la femme à savoir placer le diaphragme ou la cape dans le vagin. Pour être efficaces, les diaphragmes et capes doivent être utilisés avec des spermicides (produits chimiques tuant les spermatozoïdes).

L'efficacité des diaphragmes et capes est inférieure à celles des préservatifs.

Tous les types de capes et de diaphragmes doivent être laissés en place pendant au moins six heures après le dernier rapport sexuel. Vous pouvez les laisser plus longtemps, mais les capes et diaphragmes en caoutchouc ne doivent pas être posés pendant plus de 30 heures.

► Les méthodes de contraception d'urgence

Si vous avez un rapport sexuel sans contraception, ou si vous craignez que la contraception ait échoué, il vous est possible d'avoir recours à la contraception d'urgence. Deux méthodes sont disponibles : les pilules contraceptives d'urgence et le DIU (dispositif Intra Utérin) au cuivre.

La contraception d'urgence ne s'utilise QUE dans les situations d'urgence, elle ne doit en AUCUN CAS remplacer une contraception efficace régulière.

• Les "pilules" contraceptives d'urgence

La contraception d'urgence peut être prise, tout de suite après un rapport sexuel non protégé et jusqu'à trois ou cinq jours après le rapport sexuel non protégé. Plus la "pilule" contraceptive d'urgence est prise tôt après le rapport sexuel à risque, plus elle est efficace pour empêcher la grossesse de survenir : elle est encore plus efficace si elle est prise dans les 24 heures suivant un rapport sexuel non protégé.

Il existe deux sortes de contraception d'urgence : au lévonorgestrel qui peut être prise jusqu'à trois jours suivant un rapport sexuel non protégé (72 heures) ou à l'ellipristal, qui peut être prise jusqu'à cinq jours (120 heures) suivant un rapport sexuel non protégé.

Elles sont en vente libre dans les pharmacies, mais remboursables par la sécurité sociale sur ordonnance.

Les pilules contraceptives d'urgence sont gratuites en France pour les mineures.

Après la prise de la "pilule" contraceptive d'urgence, vous devez consulter votre médecin en cas de retard de règles suivantes, de saignements ou de douleurs afin qu'il vérifie l'absence de grossesse évolutive.

• Le dispositif intra-utérin au cuivre (DIU) :

Un médecin peut poser un DIU au cuivre dans votre utérus jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel non protégé. Cette méthode est très efficace (presque 100%) pour empêcher qu'un ovule soit fécondé ou qu'un ovule fécondé ne s'implante dans l'utérus. Le DIU peut ensuite faire également office de contraception continue efficace.



► La stérilisation

Si vous ou votre partenaire avez déjà eu recours à la stérilisation (féminine ou masculine), cela constitue une méthode de contraception efficace durant le traitement par isotrétinoïne. Dans certains cas, votre médecin vous conseillera d'utiliser également une seconde méthode de contraception mécanique telle qu'un préservatif, ou un spermicide.

La stérilisation est une méthode de contraception permanente et irréversible. La stérilisation d'un homme ou d'une femme nécessite une opération chirurgicale. Cette méthode empêche donc la rencontre des ovules et des spermatozoïdes. Cela consiste à bloquer les trompes de Fallope chez les femmes (ligature des trompes) ou à bloquer les canaux déférents (vasectomie chez les hommes, ligature du canal qui transporte le sperme des testicules au pénis). Chez la femme il est également possible d'introduire de micro-implants dans les trompes de Fallope par les voies naturelles.

Cette méthode est uniquement réservée aux personnes qui ne veulent plus d'enfants. La réussite de la vasectomie doit être vérifiée par deux examens de sperme.

Après une stérilisation féminine, environ cinq femmes sur 1000 "lombent enceintes" ; après une stérilisation masculine, environ une femme sur 1000 débute "quand même" une grossesse.

COMMENT SE PROCURER DES CONTRACEPTIFS ET OBTENIR CONSEILS ET SUIVI ?

La plupart des méthodes de contraception telles que la pilule estro-progestative, les implants, les patchs, les DIU, doivent être prescrites par un médecin. Si vous ne souhaitez pas voir votre médecin habituel, il vous est possible d'aller en consulter un autre. Les planning familiaux peuvent aussi vous recevoir en toute confidentialité.

Les préservatifs et les spermicides, en tant que méthode complémentaire à une contraception efficace, peuvent s'acheter en pharmacie sans qu'il soit nécessaire de consulter un médecin.

N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir toutes les informations concernant les méthodes contraceptives susceptibles d'être adaptées à votre cas. Ces informations vous aideront à faire votre choix.

Vous pouvez retrouver toutes ces informations ainsi que des informations supplémentaires sur le site www.choisirsacontraception.fr.

Les pharmaciens proposent également des brochures gratuites sur les différentes méthodes contraceptives.

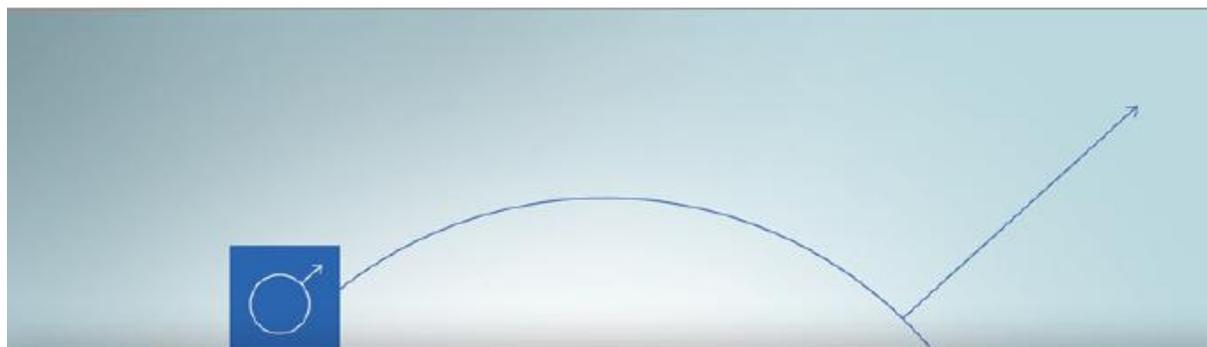
Une fois votre traitement contraceptif choisi, pour plus d'informations, consultez la notice dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin/pharmacien/infirmier. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice des médicaments. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) - Site internet : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Annexe 4 : Brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne



BROCHURE D'INFORMATION

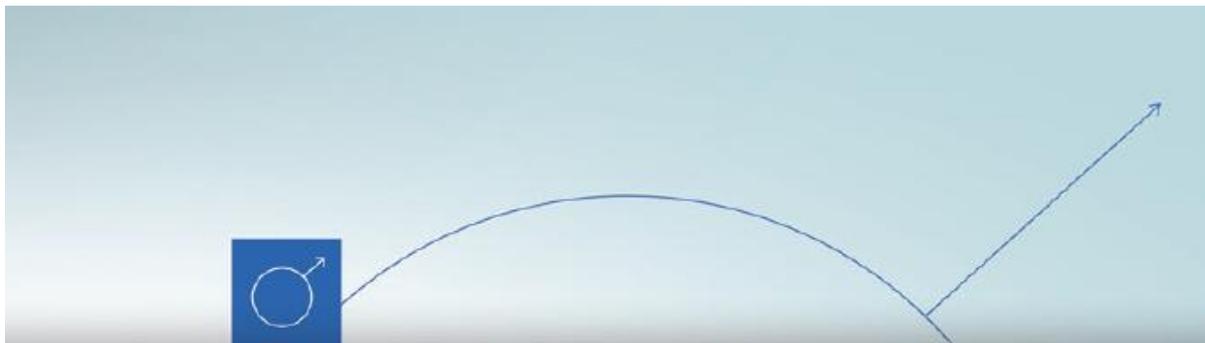
DESTINÉE AUX **HOMMES** TRAITÉS PAR **isotrétinoïne orale**

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Isotrétinoïne, sous l'autorité de l'ANSM.

BROCHURE D'INFORMATION

DESTINÉE AUX **HOMMES**
TRAITÉS PAR
isotrétinoïne orale

Retrouvez dans ce rabat : votre **suiti biologique**



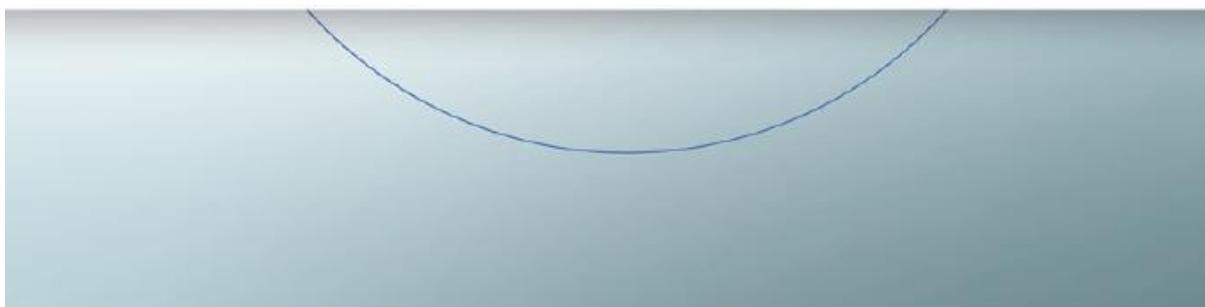
Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'Isotrétinoïne.

Votre médecin vous a proposé un traitement par isotrétinoïne orale pour l'acné sévère dont vous souffrez, puisque les traitements précédents (antibiotiques par voie orale et traitements locaux) n'étaient pas suffisamment efficaces. Il est important que vous discutiez avec votre médecin des risques associés à ce traitement.

Cette brochure vise à vous apporter des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité (malformations congénitales), de survenue de **troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques (du foie)**.

Des informations supplémentaires sur l'isotrétinoïne orale sont disponibles dans la notice incluse dans la boîte du médicament.

Pour une information plus complète, se référer à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>





EFFETS PSYCHIATRIQUES

Rarement, certains patients prenant de l'isotrétinoïne orale ou peu de temps après l'arrêt de l'isotrétinoïne, sont devenus déprimés ou ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles mentaux importants.

Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changements de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de la concentration.

Dans de très rares cas, certains patients ont eu des idées suicidaires, avec parfois passage à l'acte. Très rarement, on a rapporté des cas de patients qui sont devenus violents ou agressifs lors de la prise d'isotrétinoïne orale. Il a été rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une attention particulière doit être portée aux changements d'humeur.

Signalez à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble mental comme une dépression, un comportement suicidaire, ou une psychose (perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas), ou si un membre de votre famille souffre ou a souffert d'un trouble mental.

Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes.

Si vous pensez que vous développez un de ces symptômes, contactez votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale. Cependant, l'arrêt de la prise d'isotrétinoïne orale peut ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire proposée par votre médecin.

Parlez de votre traitement avec les personnes de votre entourage. Elles pourraient remarquer des changements d'humeur que vous n'auriez pas remarqués vous même.

TROUBLES LIPIDIQUES ET HÉPATIQUES : AUGMENTATION DES TAUX SANGUINS DE TRIGLYCÉRIDES, DE CHOLESTÉROL, DE TRANSAMINASES (ENZYMES DU FOIE), ET HÉPATITE

Un dosage du taux des lipides et des transaminases dans le sang (à jeun) doit être effectué avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

En cas d'augmentation du taux des lipides ou des transaminases dans le sang, votre médecin peut vous prescrire régulièrement des prises de sang et prendre toutes les mesures nécessaires.

En cas de douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos, arrêtez de prendre l'isotrétinoïne orale et contactez immédiatement votre médecin.

EFFET TÉRATOGENE

Chez les femmes

L'isotrétinoïne orale est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

Ce médicament peut augmenter le risque d'avortements spontanés, de mort-né ou de décès peu après la naissance et présente un risque très élevé de malformations fœtales graves.

Chez les hommes

L'isotrétinoïne n'affecte pas la fertilité ni les descendants des patients de sexe masculin.

- **Ne donnez jamais votre médicament à une autre personne et en particulier à une femme.**
- **Rapportez toutes les capsules restantes à votre pharmacien à la fin du traitement.**
- **Ne donnez pas votre sang pendant toute la durée du traitement et un mois après la fin de celui-ci. Si une femme enceinte recevait votre sang, son bébé pourrait naître avec de graves malformations.**



AUTRES PRECAUTIONS D'UTILISATION

- Ne prenez pas de médicaments contenant de la vitamine A (risque d'hypervitaminose) ou un antibiotique de la famille des tétracyclines pendant le traitement avec l'isotrétinoïne orale (risque d'hypertension intra-crânienne).
- Évitez les expositions intenses au soleil : l'isotrétinoïne orale peut entraîner une sensibilité accrue au soleil pendant la durée du traitement. Appliquez systématiquement une crème protectrice solaire d'indice SPF (Facteur de Protection Solaire) au moins égal à 15 si, toutefois, vous êtes amené à vous exposer.
- Évitez l'application de tout produit irritant (par exemple : une crème exfoliante) pendant le traitement par l'isotrétinoïne orale en raison d'un risque accru d'irritation locale.
- Préférez les lunettes de vue aux lentilles de contact pendant la durée du traitement si vous ressentez une sécheresse oculaire importante ou utilisez des larmes artificielles.
- Évitez la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement (risque de dégradation musculaire anormale).
- Évitez l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Évitez également les dermabrasions chirurgicales ou au rayon LASER (techniques avec lesquelles on "relitse" la peau pour diminuer les cicatrices ou les signes de vieillissement). Ces pratiques peuvent induire des cicatrices, une hypo/hyperpigmentation (décoloration ou forte coloration) de la peau ou des décollements de l'épiderme.



AUTRES PRECAUTIONS D'UTILISATION

- Ne prenez pas de médicaments contenant de la vitamine A (risque d'hypervitaminose) ou un antibiotique de la famille des tétracyclines pendant le traitement avec l'isotrétinoïne orale (risque d'hypertension intra-crânienne).
- Évitez les expositions intenses au soleil : l'isotrétinoïne orale peut entraîner une sensibilité accrue au soleil pendant la durée du traitement. Appliquez systématiquement une crème protectrice solaire d'indice SPF (Facteur de Protection Solaire) au moins égal à 15 si, toutefois, vous êtes amené à vous exposer.
- Évitez l'application de tout produit irritant (par exemple : une crème exfoliante) pendant le traitement par l'isotrétinoïne orale en raison d'un risque accru d'irritation locale.
- Préférez les lunettes de vue aux lentilles de contact pendant la durée du traitement si vous ressentez une sécheresse oculaire importante ou utilisez des larmes artificielles.
- Évitez la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement (risque de dégradation musculaire anormale).
- Évitez l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Évitez également les dermabrasions chirurgicales ou au rayon LASER (techniques avec lesquelles on "relitse" la peau pour diminuer les cicatrices ou les signes de vieillissement). Ces pratiques peuvent induire des cicatrices, une hypo/hyperpigmentation (décoloration ou forte coloration) de la peau ou des décollements de l'épiderme.

Annexe 5 : Carnet de suivi destiné aux femmes traitées par isotrétinoïne





CARNET
DE SUIVI

VOTRE TRAITEMENT
par isotrétinoïne orale

Nom :

Prénom :

Téléphone :

Vous devez conserver ce carnet et le présenter
à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien
lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.



Retrouvez dans ce rabat :

- Votre **accord de soins** (à conserver dans ce dossier), copie signée par vous-même à remplir par le médecin et à vérifier par le pharmacien

- Vous devez conserver ce carnet et le présenter à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.
- **Votre médecin complètera les mentions qui le concernent.**
- Il notera la date de votre prochain rendez-vous et la date à laquelle vous devrez faire réaliser votre test de grossesse avant d'aller à ce rendez-vous.
- Lors de votre visite, il notera la date et le résultat du test de grossesse (n'oubliez pas d'apporter votre résultat).
- **Vous devez conserver votre "accord de soins et de contraception" dans ce carnet.**
- **Nous vous rappelons qu'une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant de débuter le traitement, tout au long du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.**



DÉBUT DE TRAITEMENT ET RENOUVELLEMENT

- Vous devez IMPÉRATIVEMENT débiter votre traitement au maximum 7 jours après la prescription. Votre test de grossesse devra être négatif.

DÉLIVRANCE

- Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier les mentions de votre carnet de suivi et que la prescription date de 7 jours au maximum. Si les conditions ne sont pas respectées, le pharmacien ne délivrera pas le produit.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT

Méthode de contraception	
Date du début de contraception	____ / ____ / ____
Date du prochain rendez-vous	____ / ____ / ____
Date du prochain test de grossesse	____ / ____ / ____
Signature et tampon du Dermatologue	

1ÈRE PRESCRIPTION

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

6

7

RENOUVELLEMENT

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

8

9

Faites réaliser le dernier test de grossesse prescrit par votre médecin 5 semaines après l'arrêt de votre traitement par isotrétinoïne orale.
Ce résultat doit être adressé par le laboratoire d'analyses au médecin.

Date effective du test de grossesse	____/____/____
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/> NÉGATIF

Si ce résultat s'avère positif, contactez immédiatement votre médecin.

Annexe 6 : Formulaire d'accord de soins et de contraception - isotrétinoïne

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par isotrétinoïne orale.
Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître **si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, si vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt.**
Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2.

(DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN)

Je soussignée Mme/ Mlle _____ Née le : _____

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur _____

(nom et adresse du médecin) _____

des risques liés au traitement par isotrétinoïne orale.

1. Il y a un risque important de survenue de malformations graves pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends de l'isotrétinoïne orale.
2. Je ne dois pas prendre de l'isotrétinoïne orale si je suis enceinte.
3. Je ne dois pas être enceinte ni durant le traitement par isotrétinoïne orale, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
4. Je dois utiliser au moins 1 et de préférence 2 méthodes de contraception efficaces, au moins un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement. J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue d'une grossesse. J'ai lu et compris les 2 documents que m'a remis mon médecin : brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale intégrant des explications sur la contraception.
5. Je dois effectuer un test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent ma visite chez le médecin, avant de commencer le traitement par isotrétinoïne orale.
6. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription d'isotrétinoïne orale.
7. Je m'engage à présenter mon carnet de suivi à mon médecin lors de chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne orale.
8. Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
9. Je dois immédiatement arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale et consulter rapidement mon médecin si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception.
10. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

363132 - 09/2016

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus, Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par isotrétinoïne orale. Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de l'isotrétinoïne orale.

SIGNATURE
DE LA PATIENTE

Fait à _____ Le _____

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.
Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.
Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

Annexe 7 : Document d'aide à la prescription de Diane 35µg®

DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION Acétate de Cyprotérone/Ethinylestradiol (ACP/EE) : DIANE 35 et ses génériques
--

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Veillez utiliser ce document d'aide à la prescription régulièrement et conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Indication pour laquelle ACP/EE est prescrit :

« Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, ACP/EE doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où ACP/EE est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux. »

- L'utilisation d'ACP/EE est associée à un risque thromboembolique rare mais important (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser ACP/EE doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risque de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- Le risque thromboembolique associé au traitement par ACP/EE est plus élevé :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - lors de la reprise du traitement après une interruption de 1 mois ou plus.
- La décision d'utiliser ACP/EE doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
 - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
 - le risque thromboembolique associé à ACP/EE ;
 - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Rappelez-vous qu'il faut envisager la possibilité de survenue d'un événement thromboembolique chez les femmes en bonne santé en âge de procréer, même en cas de symptomatologie non spécifique, inexpliquée, comme une douleur dans la jambe, une toux / dyspnée, ou des céphalées.

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas ACP/EE. La patiente :	
<input type="checkbox"/>	utilise-t-elle de façon concomitante un autre contraceptif hormonal ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle connaissance d'une prédisposition personnelle à un trouble de la coagulation sanguine ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	est-elle atteinte de diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mmHg ou pression diastolique ≥ 100 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	Une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est-elle prévue ? Si tel est le cas, <i>conseillez à la patiente d'arrêter l'utilisation d'ACP/EE et d'utiliser un traitement non hormonal pour son affection cutanée et, si nécessaire, une méthode de contraception non hormonale au moins</i>

pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les deux semaines suivant le retour à une mobilité complète*.

Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence du traitement par ACP/EE. La patiente :

<input type="checkbox"/>	présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser un traitement non hormonal pour son acné et/ou son hirsutisme.
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle un parent proche (par exemple parent ou fratrie) ayant présenté un événement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'ACP/EE. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risque de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps et qu'il est nécessaire de les réévaluer régulièrement à l'aide de ce document.

Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle prend ACP/EE si elle doit subir :

- une intervention chirurgicale ;
 - une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre).
- *Dans ces situations, il est recommandé d'envisager avec la patiente l'arrêt du traitement par ACP/EE jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.*

Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (par exemple sur un vol long-courrier) ;
 - présente un ou plusieurs des facteurs de risque listés ci-dessus relatifs au traitement par ACP/EE ;
- *Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.*

Veillez conseiller à votre patiente de vous informer en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus.

Veillez encourager vivement votre patiente à lire la notice d'information qui se trouve dans la boîte d'ACP/EE, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elle doit rester attentive.

* Ceci doit être évalué au regard du risque de thromboembolie veineuse après un arrêt du traitement par ACP-EE de 4 semaines ou plus.

Annexe 8 : Carnet patiente - Diane 35µg®

CARTE PATIENTE

DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ou générique

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Indication pour laquelle [Nom du médicament] est prescrit :

[Nom du médicament] est utilisé pour traiter l'acné, associée ou non à une peau très grasse, et/ou la pilosité excessive chez les femmes en âge de procréer.

Vous ne devez prendre [Nom du médicament] que si les autres traitements anti-acnéiques, notamment les traitements locaux et les antibiotiques, n'ont pas permis d'améliorer votre maladie de peau.

En raison de ses propriétés contraceptives, le médicament devra vous être prescrit uniquement si votre médecin considère qu'un traitement par un contraceptif hormonal est approprié.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR [NOM DU MÉDICAMENT] ET LE RISQUE DE CAILLOTS SANGUINS

Tous les médicaments œstroprogestatifs combinés tels que [Nom du médicament] augmentent le risque, rare mais grave, de survenue d'un caillot sanguin. Le risque global de survenue d'un caillot sanguin est faible mais les caillots peuvent avoir des conséquences graves et, dans de très rares cas, entraîner le décès.

Il est très important que vous connaissiez les situations dans lesquelles vous avez un risque plus élevé de développer un caillot sanguin, les signes et symptômes auxquels vous devez rester attentive, et les mesures que vous devez prendre.

Dans quelles situations le risque de développer un caillot sanguin est-il le plus élevé ?

- Au cours de la première année d'utilisation de [Nom du médicament] (et également si vous recommencez à l'utiliser après une interruption de 1 mois ou plus) ;
- Si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- Si vous avez plus de 35 ans ;
- Si un membre de votre famille proche a développé un caillot sanguin à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans) ;
- Si vous avez accouché au cours des semaines précédentes.

Si vous fumez et que vous avez plus de 35 ans, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer ou d'utiliser un traitement non hormonal pour votre acné et/ou votre hirsutisme.

Vous devez consulter un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Une douleur sévère ou un gonflement affectant l'une de vos jambes, pouvant s'accompagner d'une sensibilité, d'une sensation de chaleur ou d'un changement de la couleur de la peau : pâleur, rougeur ou bluissement. Vous présentez peut être une **thrombose veineuse profonde (phlébite)**.
- Un essoufflement ou une respiration rapide, survenant de façon soudaine et inexplicable ; une douleur sévère dans la poitrine pouvant s'intensifier en cas de respiration profonde ; une toux soudaine sans cause évidente (pouvant s'accompagner d'un crachat de sang). Vous présentez peut-être une complication grave suite à une thrombose veineuse profonde, appelée **embolie pulmonaire**. Cela se produit lorsque le caillot sanguin se déplace de la jambe au poumon.
- Une douleur dans la poitrine, souvent aiguë, mais parfois seulement une gêne, une oppression ou une sensation de poids dans la poitrine, une gêne dans la poitrine irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, accompagnée d'une sensation de lourdeur associée à une indigestion ou une suffocation, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses. Vous faites peut-être une **crise cardiaque** (infarctus du myocarde).
- Une faiblesse ou un engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps ; des troubles de la parole ou de la compréhension ; une confusion soudaine ; une perte de vision soudaine ou une vision trouble ; des maux de tête/migraines sévères plus intenses que d'habitude. Vous faites peut-être un **accident vasculaire cérébral** (AVC).

Soyez attentive aux symptômes associés à un caillot sanguin, en particulier :

- si vous venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si vous restez immobilisée pendant longtemps (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si vous avez une jambe dans le plâtre) ;
- si vous avez fait un long voyage (par exemple sur un vol long-courrier).

Pensez à informer votre médecin, infirmier/ère ou chirurgien que vous utilisez [Nom du médicament] :

- si vous devez ou venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si un professionnel de santé vous demande si vous prenez des médicaments.

Pour plus d'informations, veuillez lire la notice d'information de l'utilisateur ou consulter le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016 / 2017

Nom : Marion
Prénom : LAMOURET

Titre de la thèse : Les aspects bactériologiques de l'acné : conseils à l'officine

Mots-clés : Acné, *Propionibacterium acnes*, infection, peau, traitements, antibiotiques, glandes sébacées, inflammation, sébum.

Résumé :

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé, dont la pathogenèse est multifactorielle. Elle implique l'interaction de quatre facteurs principaux jouant un rôle essentiel dans la formation des lésions d'acné : un excès de production de sébum, une hyperkératinisation anormale du follicule, une colonisation bactérienne du canal pilo-sébacé et la libération de médiateurs inflammatoires dans la peau. Il existe deux types de lésions d'acné : les lésions rétentionnelles représentées par les comédons fermés et ouverts et les lésions inflammatoires qui sont soit superficielles (papules et pustules), soit profondes (nodules). Le début de l'acné coïncide souvent avec la puberté et l'augmentation de production d'androgènes, qui stimulent la production de sébum par les follicules. L'accumulation de sébum et de kératinocytes contribuent à boucher le canal folliculaire créant un milieu propice au développement bactérien, et surtout à la prolifération de *Propionibacterium acnes*. C'est une bactérie à Gram positif faisant partie de la flore commensale de la peau mais qui, lors de l'obstruction du canal pileux, se multiplie de façon importante et déclenche une réponse immunitaire, mécanisme de défense de l'hôte.

L'acné n'est pas mortelle mais elle peut avoir un impact physique et psychologique important si elle n'est pas traitée. Le choix du traitement se fera en accord avec le patient et en fonction du grade GEA qui évalue la gravité de la pathologie. Il comprendra un traitement local associé ou non à une molécule orale. Le rôle du pharmacien est important pour rappeler les conseils hygiéno-diététiques et la nécessité d'une bonne observance, indispensables pour une amélioration des lésions.

Membres du jury :

Président : Monsieur Aliouat El Moukhtar, Professeur des universités en parasitologie, faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame Neut Christel, Maître de conférences en bactériologie, faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Madame Verdier Anne, Docteur en pharmacie, pharmacie de Saint-Waast à Valenciennes.
