

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 67

PRISE EN CHARGE DE L'ACNE  
ET ACTUALITES THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Asmaa RAFIQUI

Née le 01 Janvier 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES** : Acné – Propionibacterium acné – Traitement topique –  
Traitement systémique – Actualités thérapeutiques.

**JURY**

**Mr. M. BOUATIA**

Professeur de Chimie-Analytique

PRESIDENT

**Mr. Y. RAHALI**

Professeur de Pharmacie Galénique

RAPPORTEUR

**Mr. J. EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Mr. R. NEJJARI**

Professeur de Pharmacognosie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

**Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloibab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie



## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

## Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

## Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

## Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

## PROFESSEURS AGREGES :

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

\**Enseignants Militaires*



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

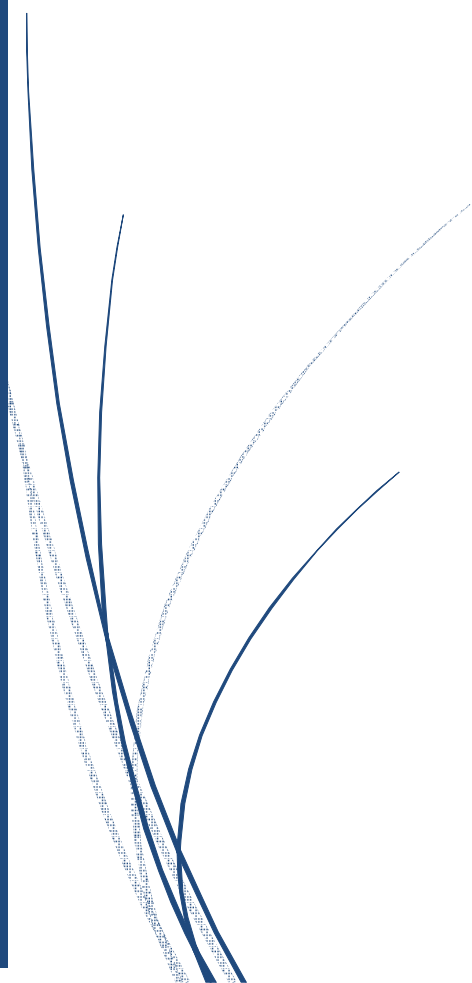
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





# *DEDICACES*



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Au nom de Dieu, Clément et Miséricordieux*

*Je dédie cette thèse...*

*A tous les malades du monde,*

*A tous ceux qui souffrent,*

*Je ne vous demande, ni vos opinions, ni vos croyances, ni votre religion, ni votre origine, mais quelle est votre souffrance ?*

## *A la mémoire de ma très chère mère*

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...*

*Ton visage gai et souriant...*

*Ta tendresse infinie...*

*Et ton amour incomparable...*

*Resteront à jamais gravés dans mon cœur...*

*Femme sage, humble, prévenante, attentionnée, vigilante : tu as été un exemple de vertu et de modestie.*

*Vous avez aujourd'hui une fille qui a choisi la pharmacie comme métier.*

*Puisse ce travail être un début de couronnement de tes efforts.*

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...*

*Je te remercie pour ton grand amour...*

*Tu me manques beaucoup mamman...*

*J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...*

*Mais le destin en a décidé autrement...*

*J'espère que tu es fier de moi mamman...*

*Je t'aime...*

*Que ton âme repose en paix...*

## *A Mon très cher papa*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je te porte.*

*Tu m'as entouré d'une grande affection, et tu as été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.*

*Sans tes précieux conseils, tes prières, ta générosité et ton dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.*

*Tu m'as apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Tu as veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.*

*Tu es pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.*

*A travers ce modeste travail, je te remercie et prie dieu le tout puissant qu'il te garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse te combler à mon tour.*

*Sans toi cher père je ne suis rien. Je te dois tout.*

*A la mémoire de mes grands- parents*

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

*A mes très chers frères :*

*AYOUB et KHALID*

*Je vous remercie infiniment pour votre aide...*

*Sans vous ma thèse n'aurait pas vu le jour...*

*Je vous remercie aussi pour tous les moments de rire et de folie...*

*Et j'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour nous tous...*

*Je vous aime fort...*

*A mon petit frère : YASSIR*

*En fait tu es mon petit bébé...*

*Tu es la fleur de notre famille...*

*Je me rappelle très bien encore du jour de ta naissance...*

*C'était le plus beau jour pour nous tous...*

*Je t'aime petit chou...*

*A mes grands frères et sœur :*

*Simohammaed, abdellah et fatima*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

*A mes belles sœurs et mes neveux et nieces :*

*Aicha, Aicha, lamyae et khaoula, jihane, samiya, janate, abderrahmane,  
rachid, naima, et mon plus cher mohammed jad*

*A tous mes amis et camarades de promotion*

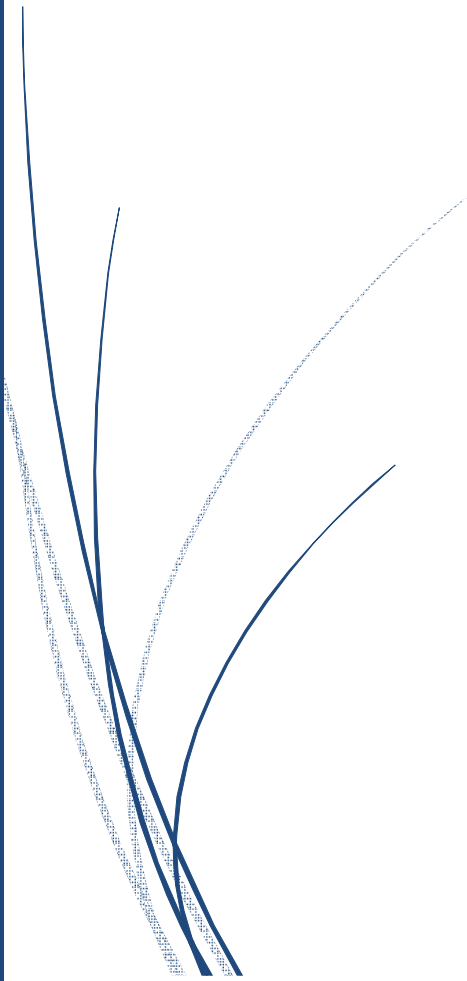
*Somia saoudi, zineb oudanane, salma ghalloun, asmae el jazouli, safaa tyouke, imane el idrissi, safae el jahed , younes el youssoufi , yassine ouhaga, alaaeddine lijassi, fatiha eddibi, safaa basil, moustapha talal, zineb el kaf, imane driouich, hanane essayid, soukaina acrout, kaoutar elkhattab, Yousra sabri benzaid, soukaina mamou,...*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*



# *REMERCIEMENTS*



*A notre maitre et président de thèse*

*Monsieur le professeur J.EL HARTI*

*Professeur de chimie thérapeutique à la faculté de médecine  
et de pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous  
accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Nous sommes fortes impressionnés par vos grandes qualités humaines  
qui n'ont d'égales que votre haute compétence.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect  
et de notre haute estime.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur Y. RAHALI*

*Professeur de pharmacie galénique à la faculté de médecine  
et de pharmacie de Rabat*

*Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de  
qualité qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de veiller à  
son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre gratitude  
et nos vifs remerciements.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame le professeur R. NAJJARI*

*Professeur de pharmacognosie à la faculté de médecine  
et de pharmacie de Rabat*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.*

*Veillez trouver ici, chère maitre, l'expression de notre respectueux  
dévouement*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur M. BOUATTIA*

*Professeur en chimie analytique à la faculté de médecine et*

*de pharmacie de Rabat*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.*



# *LISTE DES ABREVIATIONS*



## Liste des abréviations

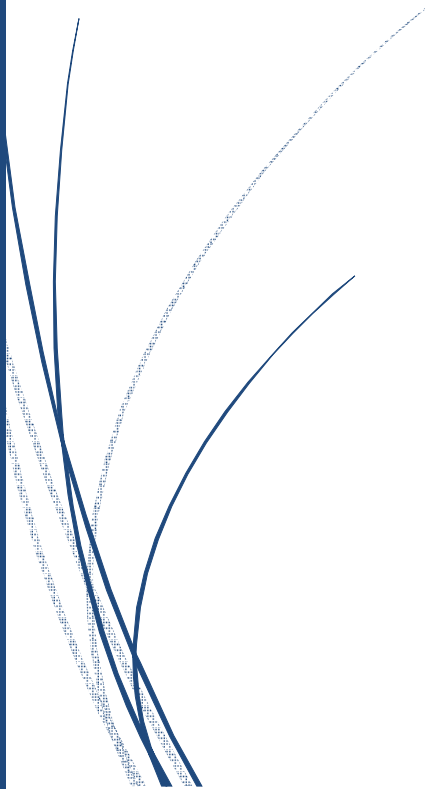
<b>11<math>\beta</math>-HSD</b>	: 11 $\beta$ - hydroxystéroïde déshydrogénase
<b>17<math>\beta</math>-HSD</b>	: 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase
<b>3<math>\beta</math>-HSD</b>	: 3 $\beta$ - hydroxystéroïde déshydrogénase
<b>ACH</b>	: Acétylcholine
<b>ACTH</b>	: Adenocorticotrophine
<b>ADI</b>	: Acne Distability Index
<b>AFSSAPS</b>	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ANSM</b>	: Agence nationale de sécurité de médicament
<b>AP</b>	: Acide palmitique
<b>ASI</b>	: Indice de gravité de l'acné
<b>BPO</b>	: Peroxyde de benzoyle
<b>CADI</b>	: Cardiff Acne Distability Index
<b>CBR2</b>	: Récepteur pour les endocannabinoïdes
<b>CDLOI</b>	: Children's Dermatology Life Quality Index
<b>CH</b>	: Hyperandrogenisme cutané
<b>CK</b>	: Cytokine
<b>CMI</b>	: Concentration minimale inhibitrice
<b>CRH</b>	: Corticotropin releasing hormone
<b>CRHBP</b>	: Protéine de liaison de CRH
<b>DHT</b>	: Dihydrotestostérone
<b>DLQI</b>	: Dermatology Life Quality Index
<b>DSQL</b>	: Dermatology Specific Quality of life

<b>ERK</b>	: Extracellular signal-regulated kinases
<b>FDA</b>	: food and drug administration
<b>FU</b>	: Fluorouracile
<b>GH</b>	: Growth Hormone : hormone de croissance
<b>GRH</b>	: Growth Hormone Receptor
<b>HAIRAN</b>	: hyperandrogenisme, insuline resistance, acanthosis nigricans
<b>HE</b>	: Huile essentielle
<b>IGF-1</b>	: Insulin-like growth factor 1
<b>LA</b>	: Acide linoléique
<b>MAPK</b>	: Mitogen-activated protein kinase
<b>MPP</b>	: Métalloprotéinases
<b>MSH</b>	: Mélanocortine
<b>MSR</b>	: Récepteurs à la melanocortine
<b>nAChR</b>	: Récepteurs nicotiniques
<b>NAD</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>NADP</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NK</b>	: Neurokine
<b>OA</b>	: Acide oléique
<b>PA</b>	: Propionibacterium acnes
<b>PAM</b>	: Peptides antimicrobien
<b>POMC</b>	: Proopiomelanocortine
<b>PPAR</b>	: Peroxysome Proliferator-Activated Receptor
<b>QDV</b>	: Qualité de vie

<b>ROS</b>	: Espèce réactives de l'oxygene
<b>RXR</b>	: Retinoid X receptors
<b>SCD</b>	: Stearyl CoA desaturase
<b>SKINDEX</b>	: measure of the effects of skin disease on quality of life
<b>SLN</b>	: Nanoparticules lipidique solides
<b>SOPK</b>	: Syndrome des ovaires polykistiques
<b>SRE</b>	: Sterol responsive elements
<b>SREBP-1</b>	: Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1
<b>T</b>	: Testosterone
<b>TCA</b>	: Acide Trichloracétique
<b>TIMP</b>	: Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases
<b>TLC</b>	: Lésion totale de l'acné
<b>TLR-2</b>	: Toll like receptor-2
<b>TRPV-1</b>	: transient receptor potential vanilloide 1
<b>B-ED</b>	: $\beta$ -Endorphine



# *LISTE DES ILLUSTRATIONS*



# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Etapes de la genèse de l'acné .....	6
<b>Figure 2</b> : Comparaison de la proportion des différents constituants lipidiques du sébum chez le sujet sain ou acnéique .....	8
<b>Figure 3</b> : Schéma des effets du peroxyde de squalène sur les kératinocytes.....	10
<b>Figure 4</b> : Stimulus de la secretion sébacée .....	12
<b>Figure 5</b> : Métabolisme des androgènes dans la cellule sébacée.....	13
<b>Figure 6</b> : Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées .....	14
<b>Figure 7</b> : Schéma du métabolisme de POMC .....	17
<b>Figure 8</b> : Rôle de P. acnes sur la sécrétion de sébum et sur la biologie des cébocytes.....	24
<b>Figure 9</b> : Diminution de la concentration en acide linoléique par effet de dilution.....	29
<b>Figure 10</b> : Algorithme de prise en charge de l'acné.....	68
<b>Figure 11</b> : Quoi de neuf depuis les recommandations de prise en charge 2007 .....	70
<b>Figure 12</b> . Cicatrice en pic de glace .....	77
<b>Figure 13</b> . Cicatrice en U .....	78
<b>Figure 14</b> . Rolling scars .....	78
<b>Figure 15</b> . Cicatrices d'élastolyse perifolliculaire.....	79
<b>Figure 16</b> . Cicatrices cheloides .....	80
<b>Figure 17</b> .Cicatrices complexes .....	80
<b>Figure 18</b> .taches pigmentées .....	81
<b>Figure 19</b> .taches érythémateuses .....	81
<b>Figure 20</b> . a. Excerese b. Site donneur c. Microgreffes en place .....	83
<b>Figure 21</b> . Subcision .....	84

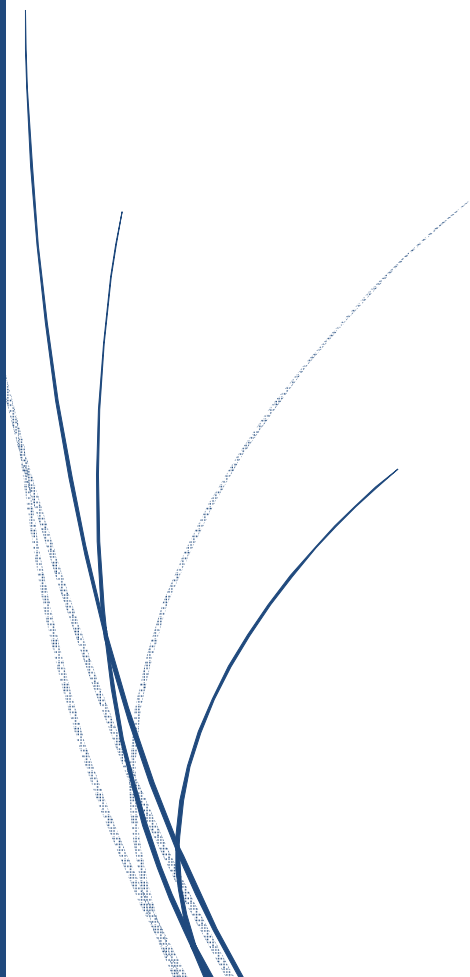
<b>Figure 22.</b> Dermabrasion .....	85
<b>Figure 23.</b> Laser abrasion.....	85
<b>Figure 24.</b> Laser fraxel.....	87
<b>Figure 25.</b> Acide trichloracetique.....	88
<b>Figure 26 :</b> Maquillage et correction des cicatrices de l'acne.....	90
<b>Figure27:</b> mecanisme d'action du laser 650 s Nd: YAG 1064 nm .....	126
<b>Figure 28</b> Une femme de 27 ans avant (A) et 13 mois après 6 traitements avec le Nd 650-ls 1064-nm Nd : YAG laser (B). Courtesy of Michael H. Gold, MD.....	127
<b>Figure 29</b> Un homme de 17 ans avant (A) et après deux traitements avec le laser YAG 650-ls 1064-nm Nd : laser YAG (B). Les traitements ont été espacés de 4 semaines.. Courtesy of Michael H. Gold, MD.....	128
<b>Figure 30</b> Une femme de 22 ans avant (A) et après cinq traitements (B) avec le laser 650-ls 1064-nm Nd : YAG. Les traitements ont été espacés de 2 semaines.Courtesy of David J. Goldberg, MD .....	128
<b>Figure 31</b> Une femme de 33 ans avant (A) et après quatre traitements (B) avec le laser 650-ls 1064-nm Nd : YAG. Les traitements ont été espacés de 2 semaines.Courtesy of David J. Goldberg, MD .....	129
<b>Figure 32</b> Une femme de 32 ans avant le traitement (A) et 2 mois après quatre traitements avec le laser 650-ls 1064-nm Nd : YAG laser (B).....	129

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Mise en évidence de l'augmentation de la production de sébum chez le sujet acnéique .....	7
<b>Tableau II :</b> Conséquences de la modification de la composition du sébum chez les patients atteints d'acné.....	9
<b>Tableau III :</b> Effet de différents agonistes des récepteurs PPAR sur la lipogenèse .....	16
<b>Tableau IV :</b> Action des ligands et de leurs récepteurs sur l'activité des sébocytes et des kératinocytes .....	23
<b>Tableau V :</b> Les facteurs de la comédogenèse et leurs effets .....	32
<b>Tableau VI :</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'antibiotiques topiques.....	48
<b>Tableau VII :</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques du peroxyde de benzoyle..	49
<b>Tableau VIII:</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques de trétinoïne (non associée et associée).....	50
<b>Tableau IX:</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'acide azélaïque.....	51
<b>Tableau X:</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'antibiotiques oraux. ....	56
<b>Tableau XI :</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'isotrétinoïne. ....	59
<b>Tableau XII :</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques du gluconate de zinc. ....	61
<b>Tableau XIII :</b> Agents hormonaux utilisés dans le traitement de l'acné .....	64
<b>Tableau XIV:</b> Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques de contraceptifs oraux.....	66
<b>Tableau XV :</b> Produits utilisées dans l'hygiène des peaux acnéiques ( non exhaustif) .....	103
<b>Tableau XVI:</b> Exemple d'actifs ayant une efficacité thérapeutique revendiquée dans les produits cosmétiques .....	104



# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Première partie: Physiopathologie de l'acné</b> .....	4
I.1. L'hyperséborrhée .....	6
I.1.1. Variation de la composition en lipides du sébum .....	6
I.1.2. Modification de la biologie des sébocytes .....	11
I.1.2.1. Rôle des androgènes .....	11
I.1.2.2. Fonction des récepteurs PPAR et de ses ligands .....	14
I.1.2.3. Rôles des neuropeptides .....	17
I.1.2.4 Action des facteurs de croissance IGF-1 et GH .....	21
I.1.3. Rôle de P. acnes sur la sécrétion sébacée .....	24
I.1.4 Nouvelles perspectives .....	25
I.2. Hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé .....	27
I.2.1. Définition .....	27
I.2.2. Anomalies du métabolisme intra-kératinocytaire des androgènes .....	28
I.2.3. Modification de la composition en lipides du sébum .....	28
I.2.4. Rôle des intégrines kératinocytaires .....	30
I.2.5. Production locale d'interleukine-1 $\alpha$ .....	30
I.2.6. Intervention de P. acnes .....	31
I.3. La colonisation par P. acnes et l'inflammation folliculaire .....	32
I.3.1. Implication de P. acnes dans l'inflammation .....	34
I.3.1.1. La diversité des types de séquences .....	35
I.3.1.2. Formation du biofilm .....	36
I.3.2. Hydrolyse des triglycérides en acides gras inflammatoires .....	36

I.3.3. Stimulation de l'immunité innée .....	37
I.3.4. Stimulation de l'immunité adaptative .....	39
I.3.5. Autres facteurs de l'inflammation .....	40
I.3.5.1 Le leucotriène B4 .....	40
I.3.5.2. Les lipides du sébum .....	41
I.3.5.3. Facteurs héréditaires .....	41
I.3.5.4. Stress oxydatif .....	42
I.3.5.5. Le régime alimentaire .....	42
<b>Deuxième partie: Les traitements de l'acné.....</b>	<b>45</b>
II- 1). Les traitements topiques .....	46
II. 1. 1 -Les antibiotiques locaux .....	47
II. 1. 2-Le peroxyde de benzoyle .....	48
II. 1. 3 -Les rétinoïdes topiques .....	49
II. 1. 4 -L'acide azélaïque .....	51
II. 1. 5 - Spironolactone .....	52
II. 1. 6 -Le nicotinamide .....	53
II. 1. 7 -Conseils pour l'utilisation des topiques médicamenteux .....	54
II-2) Les traitements systémiques .....	55
II. 2. 1 -Les antibiotiques oraux .....	55
II. 2. 2 -L'isotrétinoïne .....	58
II. 2. 3. Le gluconate de zinc .....	61
II. 2. 4. L'hormonothérapie .....	61
II. 2. 4. 1. Antiandrogènes .....	62
II. 2. 4. 1. 1. Acétate de cyprotérone .....	62

II. 2. 4. 1. 2 Antagonistes des récepteurs androgènes .....	65
II. 2. 4. 2. Contraceptifs oraux .....	65
II .3) Recommandations d'utilisation et d'association des médicaments .....	66
II. 3. 1. Traitement recommandes selon le stade de gravite .....	69
II. 4. Prise en charge en officine .....	74
II. 5. Les traitements physiques .....	77
II. 5. 1. Les cicatrices de l'acné .....	77
II. 5. 1. 1. Les cicatrices atrophiques .....	77
II. 5. 1. 1. a. Les cicatrices en pic à glace .....	77
II. 5. 1. 1. b. Les cicatrices en U .....	78
II. 5. 1. 1. C. Les « rolling scars » .....	78
II. 5. 1. 1. d. L'élastolyse périfolliculaire .....	79
II. 5. 1. 1. e. Les cicatrices complexes .....	80
II. 5. 1. 2. Les cicatrices hypertrophiques .....	80
II. 5. 1. 3. Les taches érythémateuses ou pigmentées .....	81
II. 5. 1. 3. 1. les taches érythémateuses .....	81
II. 5. 1. 3. 2. les taches pigmentées .....	81
II. 5. 2. Traitement des cicatrices .....	82
II. 5. 2. 1. Traitement des cicatrices atrophiques .....	82
II. 5. 2. 1. a. L'excision .....	82
II. 5. 2. 1. b. La technique du punch .....	82
II. 5. 2. 1. C. L'incision sous-cutanée ou subcision .....	84
II. 5. 2. 1. d. Les techniques de relissage .....	84
II. 5. 2. 1. d. 1. La dermabrasion.....	85

II. 5. 2. 1. d. 2. La laser-abrasion .....	85
II. 5. 2. 1. d. 3. Le peeling à l'acide trichloracétique (TCA° à 33 p. 100) .....	86
II. 5. 2. 1. d. 4. Le peeling au phénol .....	86
II. 5. 2. 1. d. 5. Un resurfacing électro-chirurgical .....	86
II. 5. 2. 1. d. 6. La photothermolysé fractionnée .....	87
II. 5. 2. 1. d. 7. Autres techniques .....	88
II.5. 2. 1. d. 7. 1. La microdermabrasion .....	88
II. 5. 2. 1. d. 7. 2. L'acide trichloracétique focalisé .....	88
II. 5. 2. 1. d. 7. 3. Le maquillage .....	89
II. 5. 2. 2. Traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes .....	91
II. 5. 2. 2. 1. La cryothérapie .....	91
II. 5. 2. 2. 2. La cryochirurgie .....	92
II. 5. 2. 2. 3. Les injections de corticoïdes .....	92
II. 5. 2. 2. 4. Les pansements à la silicone (Cica care®, Medigel®) .....	92
II. 5. 2. 2. 5. La pressothérapie .....	93
II. 5. 2. 2. 6. Le laser.....	93
II. 5. 2. 2. 7. Bléomycine, 5 FU et Imiquimod.....	94
II. 5. 3. Les traitements chirurgicaux .....	94
II. 6. Retentissement psychologique de l'acné et qualité de vie .....	95
II. 6. 1. Troubles psychiatriques : rappels et modalités de surveillance .....	95
II. 6. 2. Le concept de qualité de vie .....	96
II. 6. 2. 1. Qualité de vie dans l'acné .....	97
II. 6. 2. 2. Les moyens de mesure de QdV dans l'acné .....	98
II. 7. Traitement dermo-cosmetiques .....	100

II. 7. 1. Définition du produit cosmétique .....	101
II. 7. 2. L'évolution de la dermo-cosmétique dans l'acné .....	101
II. 7. 3. L'hygiène de la peau acnéique .....	102
II. 7. 4. Le soin dermo-cosmétique de la peau acnéique .....	104
II. 7. 4. 1. Soins cosmétiques au quotidien .....	104
II. 7. 4. 2. Cosmétiques d'accompagnement d'utilisation ponctuelle .....	105
II. 7. 4. 2. 1. Maquillage et protection solaire .....	105
II. 7. 4. 2. 2. Le camouflage des lésions .....	106
II. 7. 4. 2. 3. L'unification du teint par le fond de teint .....	106
II. 7. 4. 2. 4. L'unification du teint par les poudres .....	107
II. 8. Les traitements complémentaires .....	108
II. 8. 1. Homéopathie .....	108
II. 8. 2. Aromathérapie .....	108
II. 8. 3. Phytothérapie .....	110
II. 8. 4. Nutrithérapie .....	112
<b>Troisième partie : Actualités thérapeutiques et nouvelles perspectives .....</b>	<b>113</b>
III.1. Nouveaux systèmes de véhicule des médicaments .....	114
III.1. 1. Microsphères .....	115
III.1. 1. a. Formulation de microsphère de trétinoïne .....	115
III.1.1.b. Formulation de microsphère de peroxyde de benzoyle (BPO) .....	115
III.1.2. Nanoparticules .....	116
III. 1. 3. Liposomes .....	116
III. 1. 3. a. Les acides lauriques liposomaux .....	116
III. 2. Combinaison d'agents à concentration fixe .....	117

III. 3. Les perspectives des nouveaux rétinoïdes .....	118
III. 4. Mise au point de nouvelles approches thérapeutiques .....	119
III. 4. 1. Les peptides antibactériens .....	119
III. 4. 1. 1. Omiganan pentahydrochloride .....	119
III. 4. 1. 2. CEN1HC-Br .....	121
III. 4. 2. Immunoprotection passive .....	122
III. 4. 3. Vaccination .....	123
III. 4. 4. LE LASER .....	125
III. 4. 4. 1. LASER 1064 NM ND: YAG LASER .....	125
III. 4. 4. 2. LE LASER 650-IS .....	126
III. 4. 5. Potentiel bactérien anti-acnéique des huiles essentielles d'espèces d'Elsholtzia sélectionnées .....	131
III. 4. 6. Antioxydants .....	131
III. 4. 7. Glucocorticoïdes .....	132
III. 4. 8. Injections intralesionnels .....	132
<b>Conclusion</b> .....	133
<b>Résumés</b> .....	136
<b>Références bibliographiques et webographie</b> .....	140



# *Introduction*

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique des follicules pileux et des glandes sébacées, évoluant par poussée. Elle apparaît généralement à la puberté et disparaît le plus souvent à l'âge adulte(1).

Etant une pathologie complexe, faisant intervenir plusieurs facteurs : une prédisposition génétique, une production excessive de sébum sous l'influence d'un facteur hormonal, une kératinisation de l'épithélium folliculaire anormale et une inflammation associée à la prolifération d'une bactérie anaérobie *Propionibacterium acnés* (PA) (2).

Bien que l'acné ne mette pas en jeu le pronostic vital du patient, elle peut être à l'origine de graves conséquences esthétiques voire d'un retentissement psychologique et social non négligeable. En effet, d'une part l'acné se manifeste sur le visage, partie du corps continuellement exposée au regard des autres, d'autre part survient à l'adolescence, période de la vie où le jeune est à la recherche de son identité et de sa place dans la société.

L'acné donc nécessite une prise en charge globale selon le stade de gravité et suivant un algorithme de prise en charge incluant un traitement médicamenteux systémique et/ou topique auquel des recommandations d'utilisations et d'associations de médicaments se sont instaurées, associée à un accompagnement psychosocial et à des soins dermo-cosmétiques. Les produits dermo-cosmétiques employés seuls ou en complément du traitement médicamenteux, ont pour but d'améliorer la qualité de vie du patient et de favoriser son adhésion thérapeutique (3) auxquels s'ajoute des traitements complémentaire comme l'homeopathie, la nutrithérapie , phytothérapie et l'aromatherapie...

Le diagnostic le plus tôt possible permet d'assurer l'efficacité du traitement et aussi d'éviter certaines récives qui peuvent apparaitre lorsque la maladie n'a pas été traitée, à savoir l'apparition des cicatrices faciales qui font recours au traitements physiques.

Le traitement de l'acné a beaucoup progressé ces dernières années. Ceci est dû à la meilleure compréhension de sa physiopathologie : la phytothérapie, traitement physique (thérapie lumineuse et laser) deviennent aujourd'hui des traitements d'actualités. Le développement des vaccins fait toujours l'objet de recherche.

Le traitement de l'acné est long ; il nécessite une bonne observance du patient pour s'avérer efficace.

Notre objectif à travers cette thèse est de :

1. Faire un rappel détaillé des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'acné ainsi qu'au nouvelles perspectives.

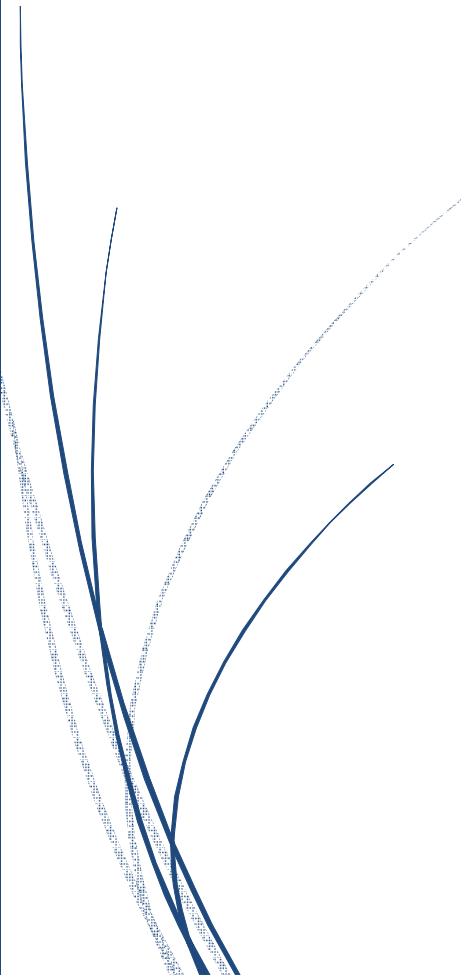
2. Préciser la place des traitements topiques et systémiques et physiques dans la prise en charge de l'acné et de rappeler leurs principales indications et en complément des soins dermo-cosmétiques.

3. Préciser les effets indésirables et les règles de prescription de ces médicaments qui sont hautement tératogènes.

4. Essayer de présenter les traitements d'actualités thérapeutiques.



*Première partie:  
Physiopathologie de l'acné*



Le premier chapitre de cette thèse est consacré à la compréhension de la physiopathologie de l'acné. Les différentes causes de l'apparition de ces trois principaux groupes de facteurs, leurs conséquences cliniques, leur chronologie d'apparition ainsi que leurs interactions y sont présentées.

Dans la genèse des lésions élémentaires de l'acné interviennent essentiellement trois facteurs :

- **Hyperséborrhée** : La condition nécessaire à la formation de lésions d'acné est l'hypersécrétion sébacée. La sécrétion du sébum est déclenchée et entretenue par la dihydrotestostérone, produite dans les cellules sébacées par la 5  $\alpha$ -réductase de type I à partir de la testostérone libre. Les androgènes circulants sont présents à des taux normaux et l'acné résulte seulement d'une sensibilité particulière de la glande sébacée aux androgènes.

-**Kératinisation infundibulaire du follicule pilosébacé** : La formation du comédon est due à une hyperprolifération des kératinocytes du follicule pilosébacé associée à des anomalies de leur différenciation qui les empêche de desquamer dans le canal infundibulaire.

-**Bactéries et facteurs de l'inflammation** : La flore anaérobie des follicules sébacés (*Propionibacterium acnes*) est responsable du processus inflammatoire par deux mécanismes :

- infectieux lié au fait que *Propionibacterium acnes* est une bactérie ;
- inflammatoire par des substances libérées dans le follicule par la bactérie.

Ainsi que d'autres facteurs...

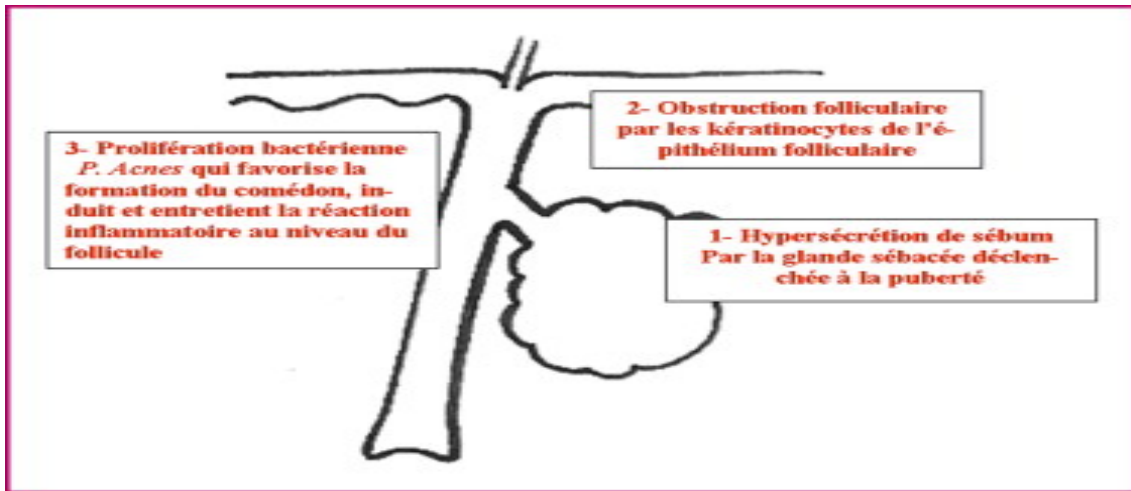


Figure 1 : Etapes de la genèse de l'acné (4)

## I.1. L'hyperséborrhée :

L'hyperséborrhée, est la production excessive de sébum par la glande sébacée, il paraît que c'est l'élément déclencheur de l'acné. Elle est retrouvée chez tous les patients acnéiques et constitue une condition sine qua non à l'apparition des lésions d'acné, elle se traduit par un aspect gras et luisant du visage avec un grain épais, irrégulier, et avec des pores dilatés. Ce phénomène apparaît vers l'âge de 9-10ans et s'amplifie à l'adolescence.

### I.1.1. Variation de la composition en lipides du sébum :

Pour étudier cette variation, Une étude comparative a été réalisée en 2009 sur 9 hommes âgés entre 15 et 20 ans dont cinq sujets témoins et quatre sujets acnéiques avait pour but d'étudier la composition quantitative et qualitative des lipides du sébum chez des sujets acnéiques et chez des sujets sains (5).

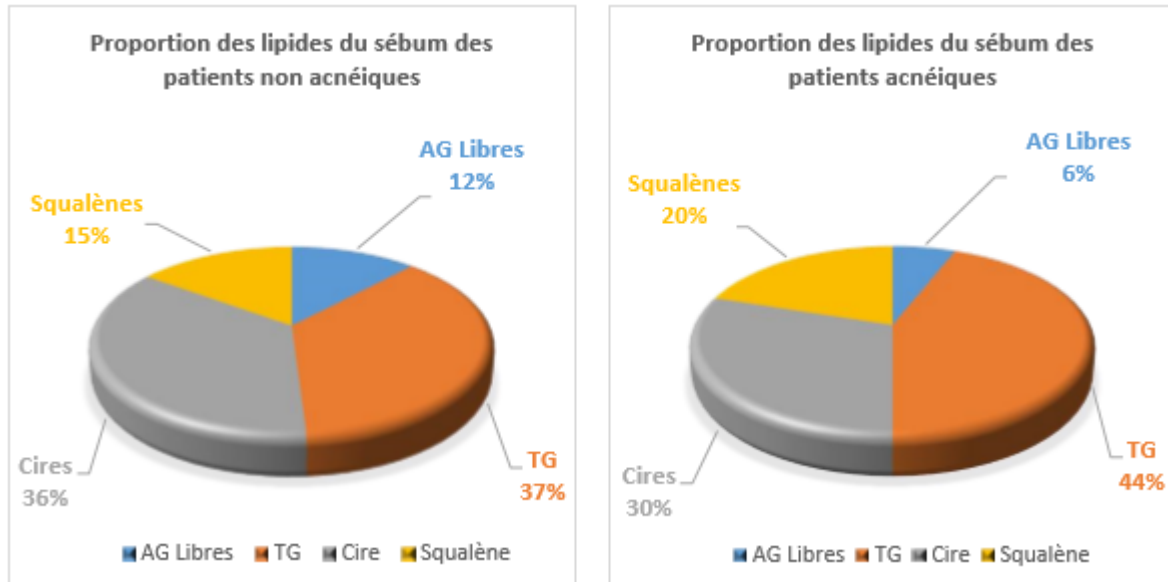
**Tableau I : Mise en évidence de l'augmentation de la production de sébum chez le sujet acnéique(6)**

	<b>Proportion des différents lipides du sébum chez un sujet sain (en %)</b>	<b>Proportion des différents lipides du sébum chez un sujet acnéique (en %)</b>	<b>Variation des quantités de lipides du sébum chez le sujet acnéique</b>
<b>Triglycérides</b>	30-50	55-92	+84%
<b>Acide gras (sauf acide sapiénique)</b>	15-30	12-24	-21%
<b>Acide sapiénique</b>	-	-	+49%
<b>Esters de cire</b>	26-30	35-40	+33%
<b>Squalenes</b>	12-20	26-44	+120%
<b>Esters de cholestérol</b>	3-6	Inconnue	-
<b>Cholestérol</b>	1,5-2,5	Inconnue	-
<b>Sébum total</b>	100	159	+59%

Quantitativement (tableau I), les sujets acnéiques produisent bien plus de sébum (+59%) que les sujets sains. Parmi tous les composants du sébum, le squalène est le lipide qui augmente le plus (+120%) chez le patient acnéique. La seule classe de lipides dont la quantité est réduite au cours de l'acné est celle des acides gras avec une diminution de 21% par rapport au sujet témoin. Cependant cette diminution en acides gras ne prend pas en compte l'acide sapiénique qui représente pourtant le principal acide gras du sébum et qui lui, augmente de 49% dans l'acné. Les triglycérides et les cires des patients acnéiques augmentent respectivement de 84% et 33% par rapport aux sujets non acnéiques.

Qualitativement (figure n°2), l'étude du sébum a montré des modifications dans la répartition des différents lipides : les squalènes représentent 20% du sébum total chez le sujet acnéique contre 15% dans le groupe de référence. La part des triglycérides augmente elle aussi (44% vs 37%) tandis que la proportion de cires est réduite (30% vs 36%). Enfin, la

fraction des acides gras libres est diminuée de moitié dans l'acné. Nous pouvons cependant nous interroger sur le caractère significatif de ces variations entre sujets sains et acnéiques d'autant plus qu'au sein d'un même groupe, il existe déjà des fourchettes de valeurs pour chacun des lipides.



**Figure 2 : Comparaison de la proportion des différents constituants lipidiques du sébum chez le sujet sain ou acnéique (7)**

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

**Tableau II : Conséquences de la modification de la composition du sébum chez les patients atteints d'acné(6)**

Lipides	Modification de la quantité chez les patients acneiques	Consequences sur :			
		La séborrhée	La kératinisation	La colonisation de P. Acnés	L'inflammation
Squalene et Peroxyde de squalene	↑	↑ Taille des glandes sébacées	↑ Prolifération des kératinocytes ↑ Taille des comédons		↑ Cytokines (dont IL-6) ↑ LTB-6
Acide linoléique	↓	↓ Accumulation de lipides ↓ Taille des cénocytes	↑ Kératinocytes		↑ ROS ↑ Phagocytose
Acide palmitique	↑		↑ Prolifération des keratinocytes		↑ IL-6 ↑ IL-1β ↑ IL - α
Acide sapiénique	↑	↑ Sebogenese ?		Action antibacterienne ???	

- **Incidence de l'augmentation du squalène :**

Le squalène est un lipide avec une longue chaîne hydrocarbonée polyinsaturée. Il ne peut pas s'accumuler en grande quantité dans la plupart des tissus puisqu'il est transformé rapidement en lanostérol puis en cholestérol, constituant essentiel pour assurer la fluidité et la structure en bicouche des membranes cellulaires. Cependant le sébum humain a la spécificité

de pouvoir accumuler des quantités importantes de squalènes mais un taux de cholestérol très faible (1 à 2%). Une des hypothèses permettant d'expliquer cette particularité serait une répression de l'expression des enzymes impliquées dans la transformation du squalène en cholestérol (notamment la squalène-2,3-époxydase), favorisée par un environnement anaérobie des sébocytes (8). Le squalène peut être considéré comme un marqueur de la différenciation des sébocytes et donc de la sébogénèse. Après une exposition aux ultraviolets (UV), le squalène subit une photo-dégradation et se transforme facilement en peroxyde de squalène. Le principal produit de peroxydation lipidique est le squalène monohydroperoxyde. Le peroxyde de squalène entraîne une prolifération des kératinocytes (figure2) laissant penser que des changements dans la composition du sébum pourraient directement intervenir dans la formation du comédon. En effet, des expériences réalisées sur des oreilles de lapin, exposées à du squalène irradié, ont montré l'apparition de comédons confirmant la comédogénicité de son peroxyde.

Dans les sébocytes des patients acnéiques, on constate également une diminution du taux de vitamine E, antioxydant majeur du sébum. La lipoperoxydation susciterait par ailleurs une hyperplasie des glandes sébacées (9).

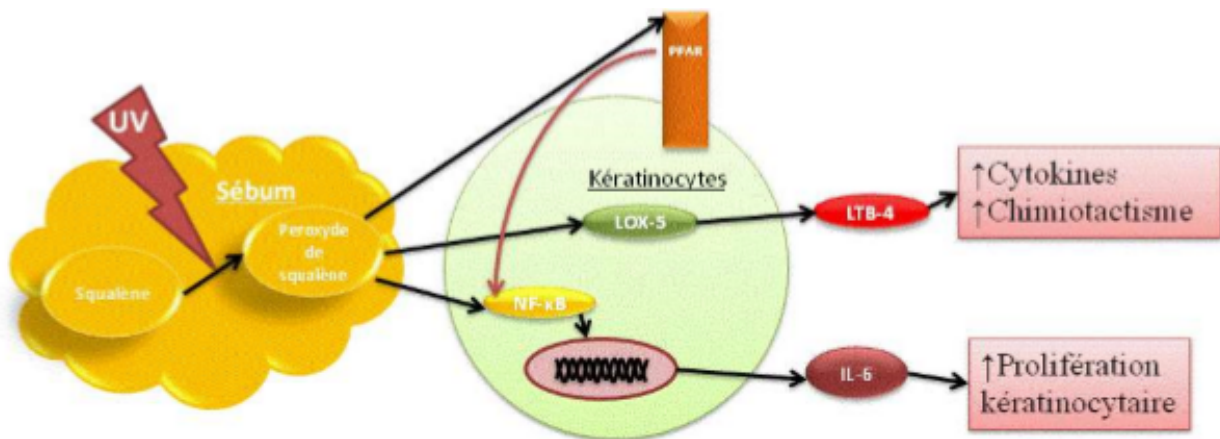


Figure 3 : Schéma des effets du peroxyde de squalène sur les kératinocytes(6).

### • Effets de l'acide linoléique et de l'acide palmitique dans la pathogenèse de l'acné :

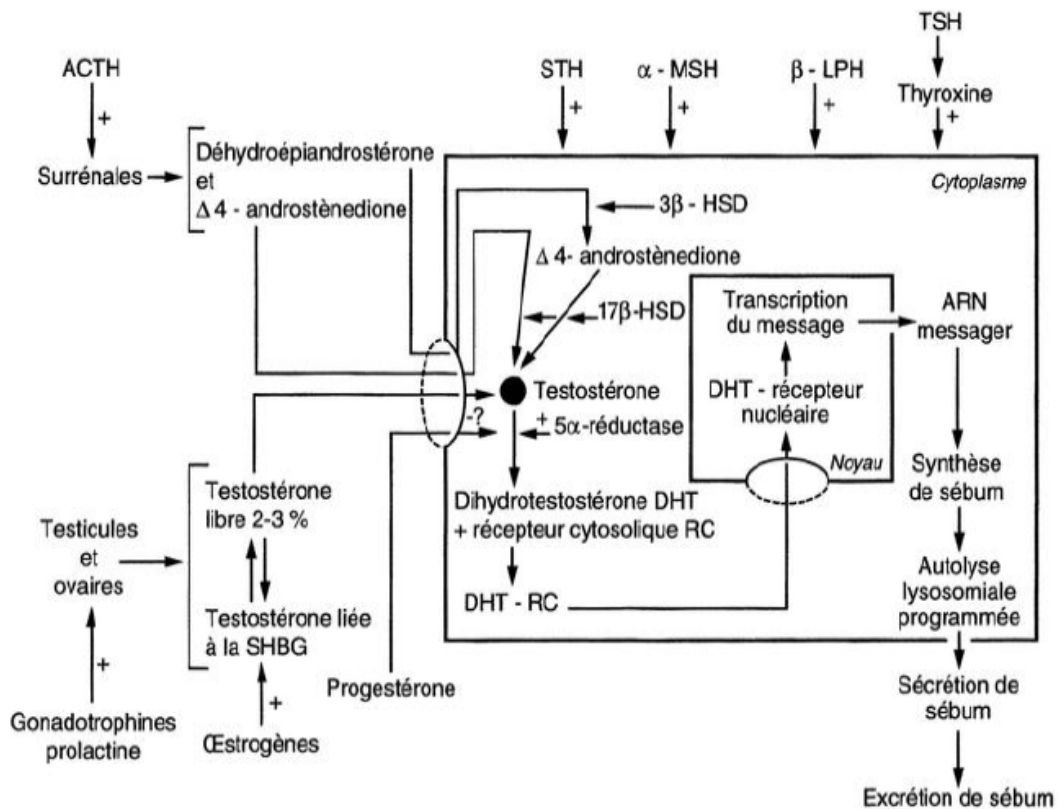
La glande sebacée sécrète trois principaux acides gras qui sont l'acide linoléique (LA), l'acide palmitique (AP) et l'acide oléique (OA). La modification de la quantité de LA a un effet direct le fonctionnement des kératinocytes. En effet, des niveaux bas d'acide linoléique ont été observés à la surface de la peau, et dans les lipides des sujets acnéiques. Cela pourrait indiquer une carence en acides gras essentiels dans les cellules de l'épithélium folliculaire et pourrait induire une hyperkératinisation (10). De plus, LA diminue de manière significative la phagocytose et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les neutrophiles. Une carence en LA contribuerait donc à l'aggravation de la réaction inflammatoire (11). De plus, l'application topique d'acide linoléique pendant 1 mois permet de réduire de près de 25% la taille globale des micro comédons confirmant ainsi l'effet de cet acide gras (12).

En revanche, LA stimule l'hyperséborrhée car il induit l'accumulation de lipides dans les sébocytes, l'augmentation de la taille des gouttelettes des lipides ainsi que de la taille des sébocytes. La diminution de l'acide linoléique chez le patient acnéique aurait donc un effet plutôt protecteur contre l'hypersécrétion de sébum. Au contraire de LA, la quantité de AP augmente chez les patients acnéiques et entraîne la synthèse de l'IL-6, l'IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$  par les kératinocytes. L'augmentation de l'IL-6 entraîne une hyperkératinisation (13) comme avec le peroxyde de squalène (Figure 3).

## **I.1.2. Modification de la biologie des sébocytes :**

### **I.1.2.1. Rôle des androgènes :**

Entre l'acné et les androgènes s'établit d'étroites relations ; en effet, elle ne survient qu'après la période de puberté, elle est absente en cas d'hypogonadisme et une ablation entraîne une diminution de la production de sébum.



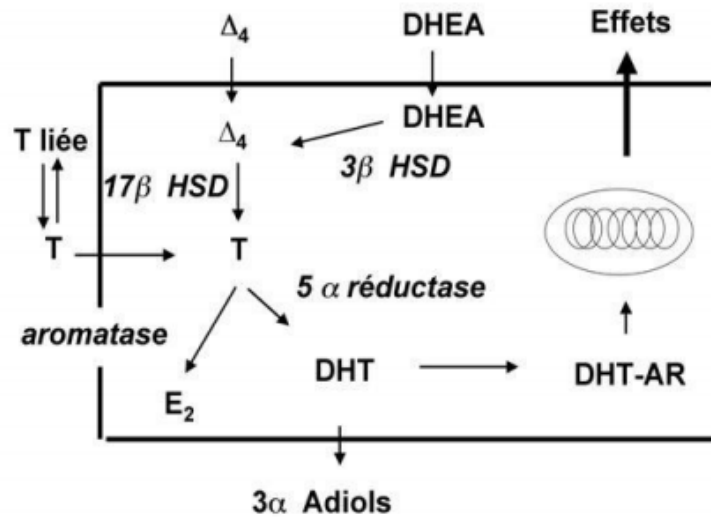
ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; ARN : acide ribonucléique ; HSD : hydroxystéroïde-déshydrogénase ; LPH : hormone  $\beta$ -lipotrope ; MSH : hormone mélanotrope ; SHBG : sex hormone binding globulin ; STH : hormone somatotrope ; TSH : hormone thyroïdienne.

Figure 4 : Stimulus de la secretion sébacée(14)

La sécrétion sébacée est androgénodépendante, liée principalement à l'activité de la dihydrotestostérone (DHT).

L'équipement enzymatique des sébocytes leur permet de convertir le cholestérol en androgènes actifs, l'activité enzymatique étant plus importante dans les glandes sébacées des sujets acnéiques. Ainsi, l'acné peut s'expliquer par une hyperréactivité à certains systèmes enzymatiques notamment à celui de la 5 $\alpha$ -réductase (enzyme assurant la transformation de la testostérone en DHT) conduisant à une augmentation de DHT dans la cellule et donc à l'hypersécrétion de sébum.

Schéma 1



Métabolisme des androgènes dans la cellule sébacée

A-diols: androstane diols;  $\Delta_4$ :  $\Delta_4$ androstenedione; DHEA: Déhydroépiandrostérone; DHT: Dihydrotestostérone; T: Testostérone; 3(17) $\beta$ HSD: 3(17) $\beta$ hydroxystéroïde deshydrogénase; 5 $\alpha$ R: 5 $\alpha$ réductase; AR: récepteur aux androgènes.

Figure 5 : Métabolisme des androgènes dans la cellule sébacée(15)

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

Deux types de 5 $\alpha$ -réductase sont retrouvés dans les tissus humains. L'isoforme de type I prédomine dans les glandes sébacées et sudorales ainsi que dans l'épiderme. Son activité est maximale dans les glandes sébacées du visage et du cuir chevelu (16). L'isoforme de type II est retrouvée dans les zones épargnées par l'acné. Par ailleurs, dans l'acné, on constate souvent une hypersensibilité aux récepteurs aux androgènes induisant une augmentation de

leur nombre et de leur activité. Ces récepteurs ont été identifiés dans les sébocytes basaux et différenciés, ce qui signifie que les androgènes sont impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire et dans la lipogenèse. La plupart du temps les patients acnéiques présentent des taux d'androgènes circulants tout à fait normaux ; les récepteurs aux androgènes ne sont pas les seuls à susciter une surproduction de sébum, d'autres récepteurs sont actuellement connus pour provoquer ce même effet.

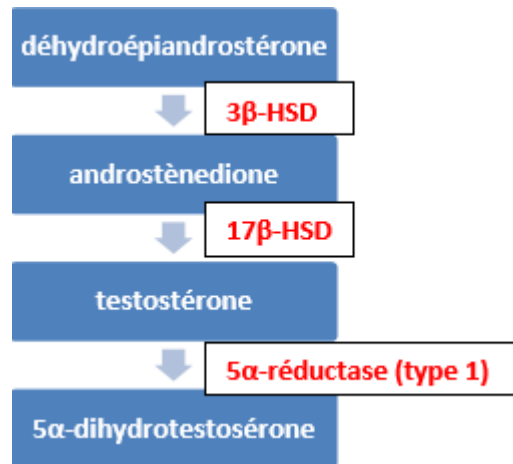


Figure 6 : Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées(17)

### I.1.2.2. Fonction des récepteurs PPAR et de ses ligands :

Les PPAR sont des récepteurs hormonaux intranucléaires formant des hétérodimères avec les récepteurs RXR. Ils sont présents dans la glande sébacée et agissent comme régulateurs transcriptionnels d'une variété de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique des tissus adipeux, du foie et de la peau. Il existe trois sous-groupes de PPAR :  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ , qui diffèrent dans la localisation tissulaire et l'activité transcriptionnelle. Ils sont tous les trois présents dans les sébocytes, les PPAR  $\gamma$  et  $\alpha$  y sont prédominants. Dans les kératinocytes stimulés par le peroxyde de squalène, on observe une augmentation des PPAR $\alpha$  conduisant à une réduction d'interleukine 6 (IL-6). Ces récepteurs sont impliqués dans diverses activités biologiques : ils interviennent dans la prolifération et la différenciation kératinocytaires des cellules épidermiques et agissent comme régulateurs dans la différenciation des sébocytes ainsi que dans la lipogenèse. Cependant, les mécanismes d'action demeurent encore mal ou

non connus. Ils sont activés par divers ligands, tous n'ont pas encore été identifiés, parmi eux on recense des eicosanoïdes (leucotriènes B4, prostaglandines), des acides gras (acide linoléique, arachidonique et oléique), des xénobiotiques (fibrates, glitazones) et d'autres molécules (18). Seuls les leucotriènes B4 ont montré une réduction de la séborrhée via les récepteurs PPAR  $\alpha$  (19).

D'autre part, les ligands des PPAR auraient un effet synergique avec les androgènes pour la différenciation des sébocytes. Une étude assez récente (20) a montré que des ligands des récepteurs PPAR ( $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ ) auraient un rôle protecteur sur les sébocytes en inhibant leur apoptose ; en effet, la mort cellulaire de ces cellules s'accompagne d'une sécrétion de sébum donc cette inhibition pourrait s'avérer bénéfique pour lutter contre l'hyperséborrhée.

**Tableau III : Effet de différents agonistes des récepteurs PPAR sur la lipogenèse(6)**

<b>Agoniste</b>	<b>Modèle</b>	<b>PPAR</b>	<b>Effet sur la lipogenèse</b>	<b>Auteur</b>
<b>Acide linoléique</b>	sébocytes	$\delta / \gamma$	↑	Chen et al, 2003
<b>Acide arachidonique</b>	Glande Sébacée	A	↓	Downie et al, 2004
<b>Acide linoléique</b>	Glande Sébacée	$\alpha > \beta$	↓	Downie et al, 2004
<b>Acide linoléique</b>	Glande Sébacée	A	↓	Downie et al, 2004
<b>Acide oléique</b>	Glande Sébacée	A	↓	Downie et al, 2004
<b>Rosiglitazone</b>	Glande Sébacée	$\Gamma$	↓	Downie et al, 2004
<b>Acide 5,8,11,14-eicosatétraénoïque(ETYA)</b>	Glande Sébacée	A	↓	Downie et al 2004
<b>WY14643</b>	Glande Sébacée	$\alpha \gg \beta > \gamma$	↓	Downie et al, 2004
<b>LY171883</b>	Glande Sébacée	A	↓	Downie et al, 2004
<b>15d-PGJ2</b>	Glande Sébacée	$\Gamma$	↓	Downie et al, 2004
<b>Fibrates</b>	In vivo	A	↑	Trivedi et al, 2006
<b>Glitazones</b>	In vivo	$\Gamma$	↑	Trivedi et al, 2006
<b>GW7647</b>	Sébocytes	A	↑	Trivedi et al, 2006
<b>GW0742</b>	Sébocytes	$\alpha / \delta$	↑	Trivedi et al, 2006
<b>GW2433</b>	Sébocytes	$\alpha / \delta$	↑	Trivedi et al, 2006
<b>Rosiglitazone</b>	Sébocytes	$\Gamma$	↑	Trivedi et al, 2006
<b>GW4148</b>	Sébocytes	$\alpha/\delta / \gamma$	↑	Trivedi et al, 2006
<b>Acide linoléique</b>	Sébocytes	$\alpha / \delta$	↑	Makrantonaki et Zouboulis, 2007
<b>LTB4</b>	Sébocytes	A	↓	Alesta et al., 2006
<b>15d-PGJ2</b>	Sébocytes	$\Gamma$	↑	Zouboulis, 2007
<b>Acide linoléique</b>	Sébocytes	$\Gamma$	↑	Zouboulis, 2007
<b>Thioglitazones</b>	Sébocytes	$\Gamma$	↑	Zouboulis, 2007
<b>WY14643</b>	Sébocytes	$\Gamma$	↑	Zouboulis, 2007

### I.1.2.3. Roles des neuropeptides :

Les neuropeptides sont un groupe hétérogène de peptides retrouvés dans les neurones du système nerveux central et périphérique. Chez l'homme, la glande sébacée exprime des récepteurs fonctionnels à divers neuropeptides, tels que : l'hormone corticotrope (corticolibérine/CRH), la  $\beta$ -endorphine, l'hormone mélanotrope (mélanotropine/MSH/mélanocortines), les endocannabinoïdes, la substance P, l'acétylcholine ainsi qu'aux ligands des récepteurs TRPV-1.

Les récepteurs de ces neuropeptides régulent la prolifération et la différenciation sébocytaire ainsi que le métabolisme lipidique et androgénique des sébocytes. Par ailleurs, ces récepteurs seraient impliqués dans la production de cytokines pro-inflammatoires au cours de l'acné (21).

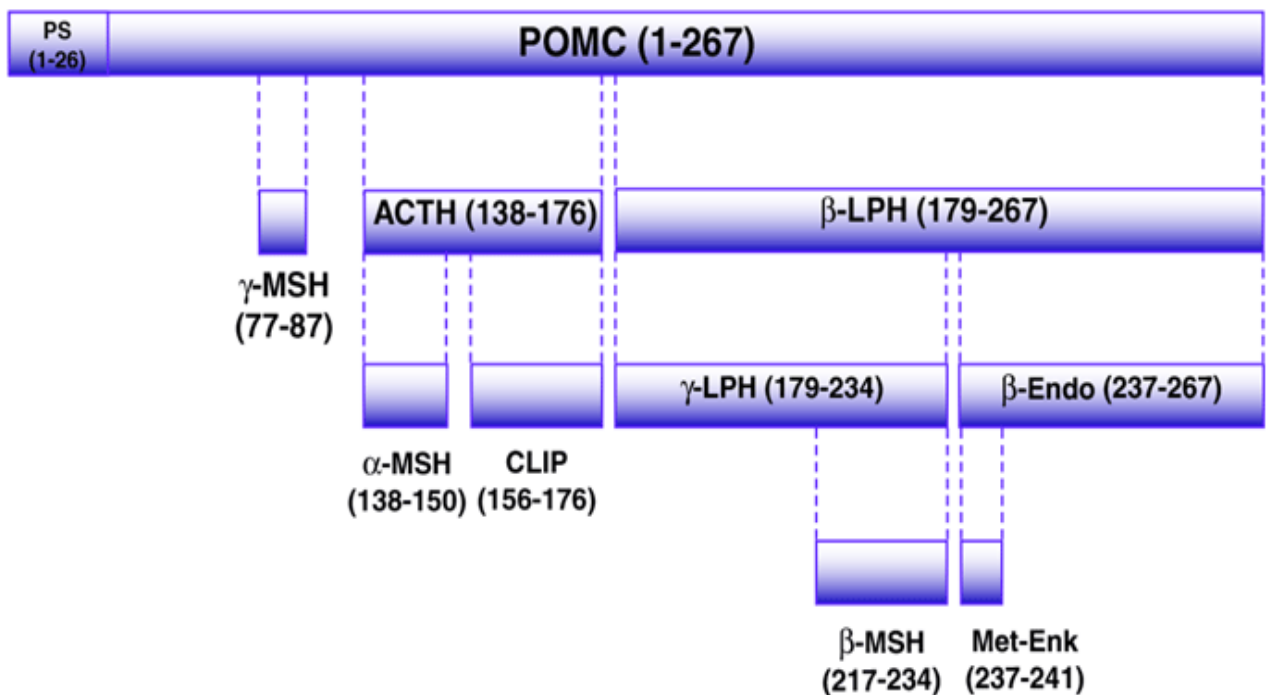


Figure 7 : Schéma du métabolisme de POMC(22).

### •Corticotropin releasing hormone : CRH :

La corticolibérine ou corticotropin-releasing hormone (CRH) est un neuropeptide sécrété par l'hypothalamus mais aussi par des cellules cutanées comme les kératinocytes. C'est une hormone de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui agit comme coordinateur central de la réponse au stress.

Cette hormone stimule la sécrétion de POMC (Pro-opiomélanocortine) par l'hypophyse. Comme le montre la figure 6, POMC se scinde alors en plusieurs parties : (i) l'ACTH ou adrénocorticotrophine (hormone qui entre autre stimule la synthèse des gluco- et des minéralo-corticoïdes par la corticosurrénales), (ii) les mélanotropines  $\alpha$  et  $\gamma$  (ou MSH pour melanocyte stimulating hormone) qui stimulent la production de mélanine par les mélanocytes, (iii) ainsi qu'en endorphine et lipotropine (23; 24).

La présence de CRH, de ses protéines de liaison CRHBP et de ses récepteurs CRH-R1 et CRH-R2 a été confirmée dans les glandes sébacées humaines in vivo et dans les sébocytes in vitro (25).

La CRH intervient dans la régulation de la synthèse lipidique par les sébocytes. En effet, l'augmentation de la concentration en CRH entraîne une synthèse accrue de lipides par les sébocytes. Elle engendre aussi une augmentation de la  $\Delta 5$ -3 $\beta$ -HSD, enzyme responsable de la synthèse d'androgènes via la conversion de DHT en testostérone (24).

La CRH stimule également la production de cytokines telles que l'IL-6 et l'IL-8 par les sébocytes. L'expression de CRH est régulée à la hausse dans les glandes sébacées atteintes par l'acné par rapport aux glandes non atteintes chez le sujet acnéique et aux glandes sébacées de sujets non acnéiques (26).

### • $\beta$ -endorphine : $\beta$ -ED :

C'est une hormone dérivant du clivage de la Proopiomélanocortine (POMC) et qui agit sur la biologie des sébocytes par la présence de deux récepteurs aux opioïdes  $\mu$ -OR(MOR) pour lequel la  $\beta$ -ED a une forte affinité, et  $\Delta$ -OR qui présente une affinité plus faible. Les récepteurs MOR sont présents dans les glandes sébacées de la peau humaine et principalement sur les Sébocytes périphériques. Des résultats assez récents ont montré que ce

neuropeptide est capable de réprimer la prolifération cellulaire de sébocytes et d'induire la formation de lipides dans des sébocytes in vitro (16).

• **Mélanocortine :  $\alpha$ -MSH :**

Les récepteurs à la mélanocortine (MCR) sont aussi capables d'induire une hyperséborrhée quand ils sont stimulés par l' $\alpha$ -MSH. Ils interviennent dans la lipogenèse, le métabolisme des androgènes et la libération de cytokines (27).

Plus particulièrement les MCR1, présents sur les kératinocytes et les sébocytes, ont un rôle dans la réponse immunitaire et inflammatoire. D'ailleurs l'expression de MCR1 est augmentée dans les glandes sébacées des patients atteints d'acné. Les MCR5 présents sur les sébocytes différenciés sont impliqués dans la régulation des lipides sébacés.

Leur stimulation entraîne la lipogenèse dans les sébocytes. En effet, une déficience en MCR5 entraîne une diminution de la sécrétion de lipides par les glandes sébacées. L' $\alpha$ -MSH induit la

Différenciation des sébocytes avec une induction des récepteurs MCR5 qui sont utilisés comme des marqueurs de la différenciation sébocytaire (28).

L' $\alpha$ -MSH module la sécrétion de l'IL-8 par les sébocytes via les récepteurs MCR1. En effet, en mettant des sébocytes en présence d'IL-1 $\beta$  cela entraîne une sécrétion d'IL-8, mais en co-incubant  $\alpha$ -MSH avec l'IL-1 $\beta$ , la libération d'IL-8 est partiellement bloquée. En revanche,  $\alpha$ -MSH seul avec les sébocytes n'induit pas de diminution de production d'IL-8. De plus, des cytokines pro-inflammatoires sont produites dans les lésions d'acné entraînant une expression accrue de récepteurs MCR1 par les sébocytes générant ainsi un mécanisme de rétroaction négatif par l' $\alpha$ -MSH qui exerce une action anti-inflammatoire. En modulant la sécrétion d'IL-8,  $\alpha$ -MSH pourrait agir comme un modulateur de la réponse inflammatoire du follicule pilo-sébacée.

L'augmentation de CRH,  $\beta$ -ED et  $\alpha$ -MSH peut expliquer l'hyperséborrhée induite par le stress.

### • Substance P :

La substance P, qui aussi libéré lors d'un stress, est retrouvée de manière plus importante dans les terminaisons nerveuses autour des glandes sébacées des patients acnéiques que dans celles des sujets sains. La substance P va se fixer sur des récepteurs endogènes spécifiques aux neurokines 1 : les récepteurs NK1. Ce neuropeptide entraîne une prolifération et une différenciation des glandes sébacées (29).

La substance P, mise au contact des sébocytes, provoque aussi une augmentation de l'expression d'IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  et des PPAR $\gamma$ , ce qui montre qu'elle joue également un rôle dans l'inflammation (21).

### • Les endocannabinoïdes :

Se sont des cannabinoïdes endogènes sécrétés par l'homme, Auquels les sébocytes humains présentent aussi un récepteur, le récepteur CBR2 (mais pas le CBR1). Les endocannabinoïdes présents dans les sébocytes stimulent la différenciation mais également la mort cellulaire du sébocyte principalement par apoptose. Donc ils semblent ainsi jouer un rôle dans la production du sébum ainsi que sur la mort cellulaire des sébocytes (30).

### • L'Acétylcholine :

L'acétylcholine(Ach) est un neurotransmetteur cholinergique qui agit principalement par l'intermédiaire de deux types de récepteurs, il est capable d'induire la lipogenèse dans les sébocytes. Les récepteurs nicotiniques (nAChR) et les récepteurs muscarinique de l'acétylcholine (mAChR). Les sébocytes expriment un récepteur muscarinique, le nAChR $\alpha$ 7, qui une fois stimulé par l'Ach entraîne la synthèse de lipides. Un mécanisme possible par lequel l'Ach provoque la synthèse lipidique et l'augmentation d'ERK (Extracellular signal-regulated kinases) et PPAR $\gamma$ . Les ERK font partie de la famille des MAPK (mitogen-activated protein kinase) qui sont une catégorie de protéines enzymatiques (kinases) qui provoque la transcription de nombreux gènes suite à la

Phosphorylation de substrats cytoplasmiques. De plus, le récepteur nAChR $\alpha$ 7 joue un rôle important sur l'adhésion, la migration, la différenciation et l'apoptose des kératinocytes (31).

### • **Le récepteur « transient receptor potential vanilloïde 1 » :**

Le récepteur (TRPV-1) joue un rôle sur la glande sébacée. Le TRPV-1 est impliqué dans les mécanismes nociceptifs qui par définition génèrent la douleur. On le trouve habituellement sur les extrémités neuronales mais il est également exprimé sur les sébocytes. Un agoniste des récepteurs TRPV-1, la capsaïcine (molécule piquante que l'on retrouve dans les piments notamment), entraîne une inhibition de la synthèse des lipides par les sébocytes. La capsaïcine à faible dose stimule la prolifération des sébocytes via TRPV-1, tandis que des concentrations plus élevées inhibent la croissance sébocytaire et induisent la mort cellulaire indépendamment des récepteurs TRPV1. La capsaïcine diminue la transcription des récepteurs PPAR et des récepteurs RXR (récepteurs connus pour augmenter la synthèse de lipides une fois stimulés), qui pourraient être des médiateurs de l'inhibition de la synthèse des lipides par les capsaïcine. D'autre part, la stimulation prolongée des récepteurs TRPV-1 neuronale, par la capsaïcine administrée par voie topique, peut entraîner la diminution de la concentration en neuropeptides des neurones sensitifs, parmi lesquels on retrouve la substance P (qui augmente la prolifération et la différenciation des glandes sébacées). Enfin, la capsaïcine inhibe la libération d'IL-1 $\beta$  mais n'a pas d'influence sur l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  et serait aussi impliquée dans l'inflammation. La capsaïcine, via les récepteurs TRPV-1 (et indirectement les récepteurs PPAR et RXR) diminue la synthèse des lipides. Elle provoque indirectement une réduction de la prolifération et de la différenciation des sébocytes via la réduction de la sécrétion de la substance P. Ces résultats laissent penser qu'une stimulation insuffisante des TRPV-1 peut contribuer à la pathogenèse de l'acné (32).

Mais d'autres recherches sont nécessaires pour connaître les rôles et les mécanismes exacts des récepteurs TRPV-1.

### **I.1.2.4 Action des facteurs de croissance IGF-1 et GH :**

L'IGF-1 est un facteur de croissance hormonal jouant un rôle dans la sécrétion sébacée. Le nom de cette hormone peptidique provient de la similarité de sa structure chimique avec celle de l'insuline. Au moment de la puberté, ce facteur de croissance augmente grâce à la stimulation de l'hormone de croissance GH. L'IGF-1 entraîne une augmentation de la synthèse androgénique par stimulation de la 5 $\alpha$  réductase et favorise la transduction du signal

des récepteurs aux androgènes (33). Il amplifie la transcription et la traduction des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, ce qui contribue à la synthèse protéique des (SREBP-1). Au cours de la sébogénèse, plusieurs facteurs de transcription agissent comme régulateurs primaires dans l'induction de l'expression des gènes lipogéniques. Sous l'effet de différents stimuli, les SREBP, protéines cytoplasmiques au préalable inactives, sont activées après plusieurs clivages protéasiques et se déplacent vers le noyau pour activer des séquences d'ADN spécifiques, les (SRE). Ces séquences assurent le contrôle de la région codant pour des enzymes nécessaires à la fabrication des lipides. Des études ont décrit une relation étroite entre le niveau du taux sérique d'IGF-1 et la sévérité de la pathologie chez la patiente acnéique (34). Par ailleurs, plus la concentration sérique d'IGF-1 est élevée, plus la quantité de sébum sécrété est importante (35). L'hormone de croissance (GH) se lie également dans le sébocyte à un récepteur qui lui est spécifique : Growth Hormone Receptor (GRH), ce qui a pour conséquence d'augmenter l'effet de la DHT sur la différenciation sébocytaire.

L'action des différents ligands agissant sur les récepteurs des glandes sébacées peut être résumée dans le tableau suivant. Ils participent tous, par divers moyens, à augmenter la production de sébum et favoriser l'apparition des lésions d'acné.

**Tableau IV : Action des ligands et de leurs récepteurs sur l'activité des sébocytes et des kératinocytes(6).**

<b>Ligands</b>	<b>Recepteurs</b>	<b>Tissus</b>	<b>Actions</b>
<b>Androgènes (DHT+++)</b>	RA	Sebocytes	↑Prolifération ↑lipogenèse (avec ligands de PPAR)
<b>Acides gras, eicosanoïdes, xénobiotiques</b>	PPAR	Keratinocytes	↑ prolifération ↑ différenciation ↓ Inflammation
<b>Acides gras, eicosanoïdes, xénobiotiques</b>	PPAR	Sebocytes	↑ différenciation ↑ou↓ lipogenèse ↓Apoptose
<b>CRH</b>	CRH-R1 CRH-R2	Sebocytes	↑ lipogenèse ↑ 3β-HSD ↑ IL-6 et IL-8
<b>β –endorphine</b>	OPR	Sebocytes	↓prolifération ↑ lipogenèse
<b>α-MSH</b>	MC-1R	Sebocytes	↑ inflammation
<b>α-MSH</b>	MC-5R	Sebocytes	↑ lipogenèse ↑ différenciation
<b>Substance P</b>	NK1-R	Sebocytes	↑ différenciation ↑ prolifération ↑ inflammation
<b>IGF-1</b>	IGF-1R	Gonade et surrénales	↑synthèse d'androgènes ↑ 5α-réductase
<b>IGF-1</b>	IGF-1R	Sébocytes	↑ transduction du signal aux androgènes ↑ lipogenèse
<b>GH</b>	GHR	Sébocytes	↑ différenciation ↑effet de 5α-DHT

### I.1.3. Rôle de *P. acnes* sur la sécrétion sébacée :

Les Propionibacterium sont des bacilles gram positif, anaérobies saprophytes normales de la microflore cutanée de l'homme. Trois espèces existent : *P. granulosum*, *P. avidum* et *P. acnes*. Dont Propionibacterium acne est l'espèce largement dominante sur la peau humaine.

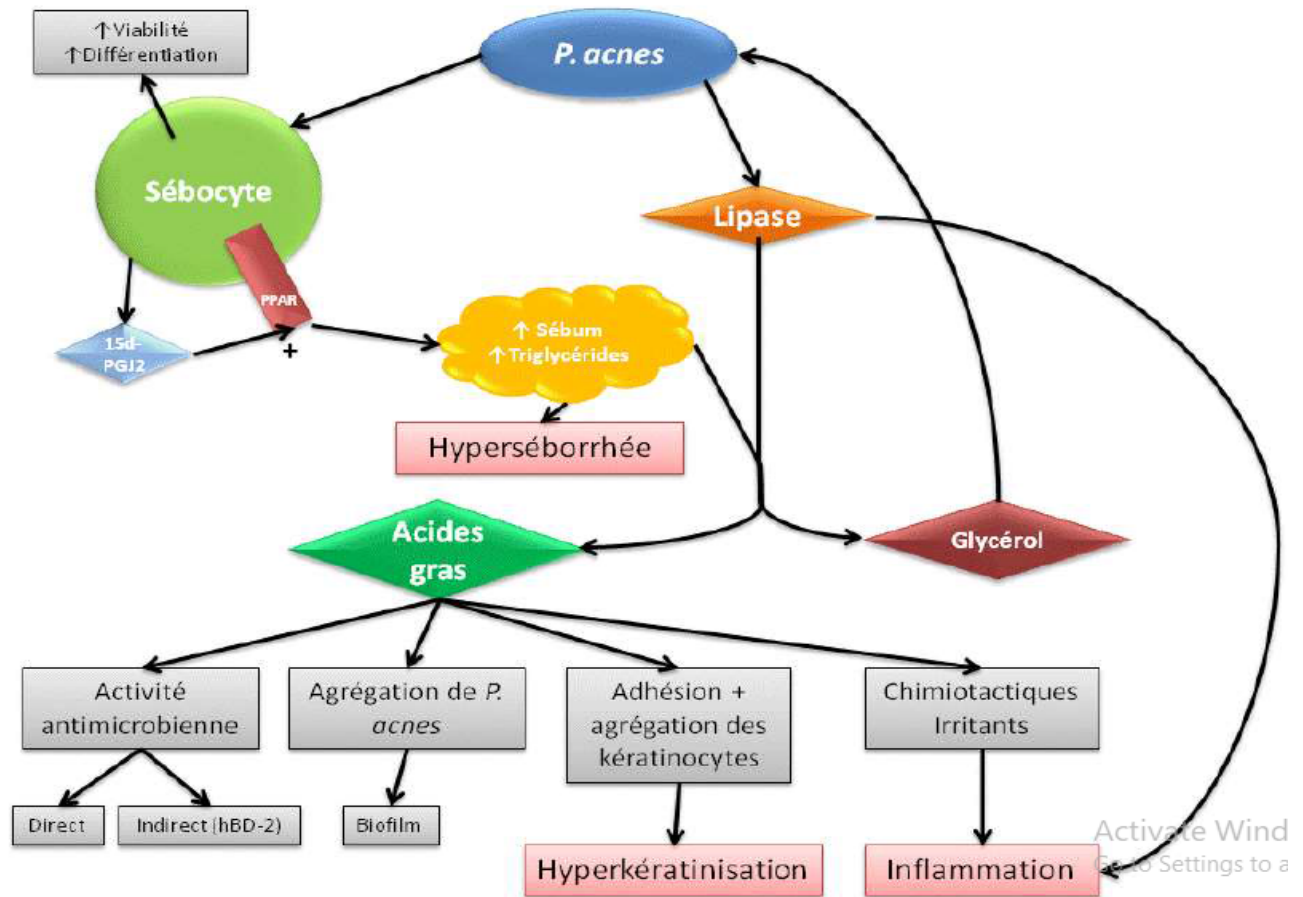


Figure 8 : Rôle de *P. acnes* sur la sécrétion de sébum et sur la biologie des sébocytes(7).

Cette *P. acnes* agit par différents moyens sur les sébocytes et la production de sébum. Cette bactérie est capable d'engendrer la synthèse d'une prostaglandine, la 15-desoxyprostaglandine J2 (15dPGJ2) pouvant stimuler les sébocytes après fixation sur les récepteurs PPAR  $\gamma$ . Cette stimulation conduit à une augmentation de la lipogenèse (36). De plus, *P. acnes* augmente également la différenciation et la viabilité (croissance et survie cellulaire) des sébocytes. Le sébum constitue un milieu favorable à la prolifération de cette bactérie

lipophile. D'ailleurs, des concentrations plus élevées de *P. acnes* ont été retrouvées dans les régions du corps riches en glandes sébacées, particulièrement le visage et le cuir chevelu (37). Par ailleurs, *P. acnes* est impliqué dans la biologie des sébocytes puisqu'il sécrète une lipase extracellulaire, enzyme hydrolysant les triglycérides en acides gras libres et en glycérol (les sébocytes humains sécrètent aussi des acides gras libres). Cette abondance en acides gras libres, retrouvée dans les lésions acnéiques, est la conséquence directe de l'activité lipolytique de *P. acnes* sur les triglycérides. Les acides gras libres exacerbent le processus inflammatoire puisqu'ils sont chimiotactiques et irritants pour les cellules du follicule sébacé. De plus ils contribuent à l'hyperkératinisation infundibulaire en favorisant l'adhésion et l'agrégation des kératinocytes entre eux. Les acides gras participent aussi à l'agrégation de *P. acnes* ce qui conduit à la formation d'un biofilm, sorte de colle biologique. Ils sont connus pour leur propriété comédogène et certains d'entre eux, notamment l'acide laurique, présentent une activité antimicrobienne directe contre *P. acnes* (38). Quant au glycérol, il est utilisé par cette bactérie comme substrat de croissance.

#### **I.1.4 Nouvelles perspectives :**

En ce qui concerne le rôle de l'hyperseborrhée dans le développement des lésions d'acné, les études récentes se sont concentrées sur les voies qui régulent la biologie des glandes sébacées et le métabolisme androgénique connexe dans le développement des lésions d'acné.

Meingassner et al. ont rapporté que l'inhibition pharmacologique de la stéaroyl-CoA désaturase (SCD)1 dans la peau de souris déclenche rapidement une atrophie des glandes sébacées prononcée après des applications topiques. (39) Les SCD sont des enzymes microsomiques qui catalysent la biosynthèse des acides gras monoinsaturés à partir d'acétyl-CoAs saturés. Cette découverte est intéressante car elle suggère que le métabolisme lipidique pourrait être étroitement associé à la différenciation des glandes sébacées. Dans la même veine, Schuster et al. ont rapporté un effet sébostatique des activateurs de récepteurs activés par le proliférateur des peroxyosomes, non seulement par la lipogenèse mais aussi en protégeant les cellules contre l'apoptose et la sécrétion holocrine(40). L'élucidation des liens

étroits entre deux fonctions majeures des sébocytes in vivo - la lipogénèse et la différenciation pour la désintégration cellulaire - offrirait une autre occasion de réguler la sécrétion de sébum.

La 11- $\beta$  -hydroxystéroïde déshydrogénase de type I (HSD-11 $\beta$ 1), qui catalyse la conversion de la cortisone en cortisol actif, est exprimée dans les glandes sébacées et peut moduler la synthèse lipidique induite par les glucocorticoïdes et la signalisation TLR2(41). Une meilleure expression du HSD-11 $\beta$ 1 dans les glandes sébacées impliquées dans l'acné pourrait impliquer des glucocorticoïdes et des enzymes métaboliques dans la régulation de l'activité des glandes sébacées pendant la pathogenèse de l'acné, expliquant en partie la pathogenèse de l'acné liée aux stéroïdes et au stress. Choi et al. ont récemment découvert que le facteur  $\alpha$  de nécrose tumorale induit la lipogénèse dans les sébocytes humains par les voies c-Jun N-terminale kinase et phosphoinositide-3-kinase/Akt. (42) Ce rapport est intéressant car il indique que les deux processus pathologiques distincts de la lipogénèse et de l'inflammation sont directement liés.

McNairn et al. ont récemment rapporté que le facteur de croissance transformant (TGF)- $\beta$  joue un rôle essentiel dans la lipogénèse grâce à la régulation des glandes sébacées(43). Ils ont constaté que l'activation de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  est nécessaire et suffisante pour maintenir les sébocytes dans un état indifférencié, ce qui entraîne une diminution de l'accumulation lipidique par la voie 2 dépendante du TGF- $\beta$  RII-Smad(43).

Bien qu'elle ne soit pas directement impliquée dans les processus pathogènes, la recherche fondamentale la plus récente sur les mécanismes thérapeutiques des médicaments sébosuppresseurs identifie des voies de transduction de signaux intéressantes. Nelson et coll. signalent que le ligand inducteur de l'apoptose lié aux facteurs de nécrose tumorale et la lipocaline associée à la gélatinase neutrophilique sont des protéines clés de la réponse apoptotique spécifique des sébocytes SEB-1 à l'acide 13-cis-rétinoïque dans les sébocytes SEB-1, laquelle peut, en partie, être attribuable à l'environnement riche en lipides des cénocytes(44)(45). Notre groupe note que l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) pourrait entraîner une diminution de l'accumulation de lipides intracellulaires en supprimant de façon synergique les protéines régulatrices des stérols (SREBPs), les régulateurs maîtres de la synthèse lipidique, dans un modèle sébocytaire SEB-1(46). En tant

que régulateur central du métabolisme cellulaire et organique des eucaryotes, la voie de l'AMPK contrôle de façon aiguë le métabolisme des lipides par phosphorylation des acétyl-CoA carboxylases, tout en modérant les effets d'adaptation à long terme par phosphorylation du SREBP-1, ce qui réduit l'expression des enzymes lipogéniques(47). Par conséquent, nous croyons fermement que la modulation de cette voie serait une autre occasion de développer des stratégies thérapeutiques pour contrôler la séborrhée et donc l'acné.

## **I.2. Hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé :**

### **I.2.1. Définition :**

Etant un épithélium stratifié, squameux, l'épiderme se renouvelle en permanence. Le phénomène d'élimination et de desquamation des cellules est un événement biologique complexe qui n'est pas clairement compris. Il implique une transition bien régulée de cellules épithéliales fortement cohésives à une couche de surface dont les cellules sont relâchées et ont perdu pour la plupart leur cohésion intercellulaire (48). La dégradation des protéines responsables de la cohésion cellulaire et de la modification des cellules de jonction des desmosomes est un prérequis pour une desquamation normale.

L'hyperkératinisation infundibulaire est le résultat de deux phénomènes :

- 1- Une hyperkératose correspondant à une prolifération excessive des kératinocytes
- 2- Une dyskératose correspondant à une inadéquate séparation des cornéocytes canalaires. Elle empêche l'écoulement du sébum et conduit à la formation du comédon :

C'est la comédogenèse (49).

Plusieurs mécanismes permettent de justifier ce trouble prolifératif et cohésif des kératinocytes.

### **I.2.2. Anomalies du métabolisme intra-kératinocytaire des androgènes :**

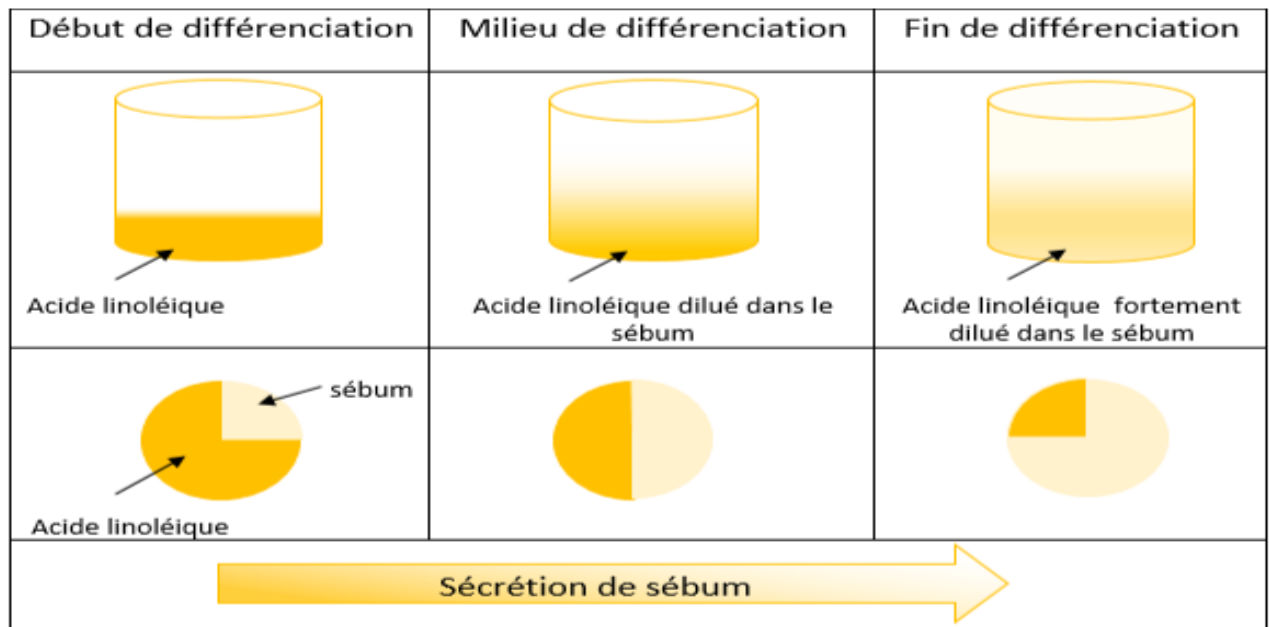
Les androgènes jouent un rôle essentiel dans la production de sébum et l'hyperkératinisation infundibulaire, retrouvée dans l'acné. L'activité de la 5 $\alpha$ -réductase de type I varie en fonction de la région de la glande pilosébacée. Comparés aux cellules épidermiques interfolliculaires, les kératinocytes infra-infundibulaires ont montré une capacité plus importante à métaboliser les androgènes, ce qui suggère que l'activité androgénique et l'hyperkératinisation infundibulaire sont liées. De plus, il existe une corrélation entre le nombre de comédons et les taux de DHEAS chez les individus prépubères. Le succès de l'efficacité des médicaments contenant des anti-androgènes tels que l'acétate de cyprotérone (DIANE 35®) ou (ANDROCUR®) et le norgestimate (TRIAFEMI®), utilisés dans le traitement de l'acné pour réduire les comédons, confirme le lien entre androgènes et comédogénèse(7).

### **I.2.3. Modification de la composition en lipides du sébum :**

Un régime pauvre en acide linoléique était susceptible d'être à l'origine d'une peau squameuse et de diminuer la fonction de la barrière épidermique.

En 1976, une première connexion a été établie entre linoléate (ester de l'acide linoléique) et acné après qu'il ait été montré que des patients acnéiques avaient des niveaux plus bas d'acide linoléique dans leurs lipides de surface par rapport à des sujets non acnéiques. Des études ultérieures ont supposé que cet effet résultait d'une augmentation du taux de sécrétion de sébum, caractéristique de l'acné, puisque qu'il existe une relation inversement proportionnelle entre le taux de sécrétion de sébum et la teneur en linoléate dans les esters de cire à la surface de la peau, qui sont purement d'origine sébacée. D'ailleurs, l'utilisation de traitements visant à réduire la production de sébum (acétate de cyprotérone et acide 13-cis-rétinoïque), engendre parallèlement une hausse de la teneur en acide linoléique dans les esters de cires sébacés mais aussi dans les triglycérides, les acides gras libres et les esters de cholestérol des lipides de la surface cutanée.

En 1985, Donald T et al émettent une hypothèse selon laquelle la concentration en linoléate, dans le sébum humain, dépendrait à la fois de la quantité d'acide linoléique présent dans chaque cellule sébacée au début de sa différenciation et de l'ampleur avec laquelle cette charge initiale serait diluée par la synthèse endogène de lipides dans chacune des cellules(7).



**Figure 9 : Diminution de la concentration en acide linoléique par effet de dilution(6)**

Au moment de la division cellulaire, lorsque les sébocytes sont encore en contact avec la membrane cellulaire, ils ont encore accès aux lipides circulants, notamment au linoléate. Cependant, des études de la composition du sébum ont indiqué qu'à partir du moment où la synthèse de sébum a commencé, aucun autre lipide circulant ne peut pénétrer dans le sébocyte, de sorte que plus le sébum est synthétisé, plus la teneur initiale en linoléate sera diminuée par effet de dilution. Au moment de la rupture cellulaire finale, le linoléate libéré sera incorporé dans chacun des lipides sébacés, proportionnellement aux taux relatifs avec lesquels ces lipides ont été synthétisés au moment de la désintégration cellulaire. Les esters de cholestérol, principalement synthétisés en fin de vie cellulaire, seraient capables d'incorporer la plus grande quantité de linoléate suivi par les triglycérides puis les esters de cires, eux-mêmes produits continuellement au cours de la différenciation cellulaire. Un corollaire de

cette hypothèse soutiendrait le fait que de faibles concentrations en linoléate dans le sébum imposeraient un état de déficience en acides gras essentiels dans les cellules de l'épithélium folliculaire, ce qui induirait une réponse caractéristique d'hyperkératinisation et de perte de fonction de la barrière épidermique. Pour que ce corollaire soit valable, cela devrait être la réduction de la concentration plutôt que la diminution de la quantité de linoléate qui se traduit par une déficience en acides gras essentiels. En effet, l'hypothèse ne suppose aucun changement dans la quantité absolue de linoléate sécrété par les glandes sébacées ; c'est l'augmentation de la production de sébum qui diminuerait sa concentration par phénomène de dilution.

D'autres lipides ont été incriminés dans la formation du comédon, en particulier, une augmentation des squalènes serait responsable du déclenchement de la comédogenèse. Cela a été démontré sur un modèle d'oreilles de lapin, cependant, le développement d'un modèle humain pour la comédogenèse a suggéré que celui du lapin pouvait être inadapté car jugé hyper réactif(7).

#### **I.2.4. Rôle des intégrines kératinocytaires :**

Les intégrines sont des molécules adhésives qui assurent la cohésion entre les kératinocytes. Elles agissent notamment sur la régulation de la prolifération et de la migration des kératinocytes au niveau du canal infundibulaire. Des études ont montré des modifications dans l'expression des intégrines  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_5$  dans les kératinocytes des follicules d'acné. Ces changements pourraient jouer un rôle dans la formation des microcomédons (50).

#### **I.2.5. Production locale d'interleukine-1 $\alpha$ :**

Cette cytokine joue un rôle clé dans le processus d'hyperkératinisation de l'épithélium infundibulaire. En effet, in vitro, il a été montré que l'IL-1 $\alpha$ , en se fixant sur son récepteur, est capable d'induire une hypercornification de l'infundibulum comparable à celle observée dans les comédons et cette liaison peut être inhibée par un antagoniste de l'IL-1 $\alpha$ . Cette interleukine est effectivement retrouvée dans la majorité des comédons ouverts. Par ailleurs, l'IL-1 $\alpha$  est connue comme étant un activateur de la prolifération kératinocytaire ; en effet, les kératinocytes synthétisent de l'IL-1 $\alpha$  qu'ils préservent dans leur cytoplasme et, en cas de

lésion, cette cytokine se fixera sur les kératinocytes avoisinants pour les stimuler et accroître leur prolifération, favorisant ainsi la réparation du tissu endommagé. La modification de la composition du sébum, qui irrite et précipite la libération d'IL-1 $\alpha$  par les kératinocytes infundibulaires, pourrait être à l'origine de l'augmentation de cette cytokine chez le sujet acnéique(6).

D'autres part la bactérie *P. acnes* peut constituer une seconde source puisqu'en stimulant les récepteurs TLR-2 (toll like receptor-2) des kératinocytes, elle suscite un relargage d'IL-1 $\alpha$ . Ainsi, l'interleukine-1 $\alpha$ , en activant la prolifération des kératinocytes, intervient dans le processus d'hyperkératinisation et dans la formation de microcomédons.

### **I.2.6. Intervention de *P. acnes* :**

Cette bactérie semble participer à la formation des microcomédons et donc des lésions rétentionnelles en s'enveloppant de polysaccharides extracellulaires, elle est capable de former un biofilm, sorte de colle biologique, qui favorise l'adhésion des kératinocytes entre eux. Cette colle biologique, mélangée au sébum, permettrait donc l'adhérence de *P. acnes* mais également des cornéocytes au niveau de l'infundibulum pileaire. Parallèlement, il a été démontré que des kératinocytes en culture stimulés par *P. acnes* sécrètent (après fixation sur des TLR-2) des interleukines-1 $\alpha$  et que cette cytokine est capable d'induire la formation de comédons (51). Enfin, *P. acnes* agirait directement sur la différenciation kératinocytaire en modulant l'expression d'intégrines et de filaggrines (52).

Le tableau suivant résume les différents agents impliqués dans l'hyperkératinisation infundibulaire et les divers mécanismes par lesquels ils participent à la formation du comédon :

**Tableau V : Les facteurs de la comédogenèse et leurs effets(6).**

<b>Facteurs</b>	<b>Actions</b>
<b>Androgènes</b>	↑ Production d'androgènes par les kératinocytes infundibulaires conduisant à l'hyperkératinisation
<b>Acide linoléique</b>	Une déficience entraîne des anomalies de différenciation et d'hyperkératinisation
<b>Squalène et son peroxyde</b>	Propriétés comédogènes
<b>Intégrines kératinocytaires</b>	Expression inhabituelle d'intégrines $\alpha 2, \alpha 3$ et $\alpha 5$ ↑ Prolifération et différenciation kératinocytaire
<b>Interleukine -1<math>\alpha</math></b>	↑ Hyperkératinisation, ↑Prolifération kératinocytaire
<b>P. acnes</b>	Formation d'un biofilm Libération d'IL-1 $\alpha$ via les TLR-2 Modulation de l'expression des intégrines et filaggrines

### **I.3. La colonisation par P. acnes et l'inflammation folliculaire :**

Il s'agit d'une corynébactérie anaérobie, Gram positive, saprophyte normal de la peau, dont le rôle dans l'acné est soupçonné depuis de très nombreuses années sans être spécifique de cette maladie. L'identification de sous- groupes de P. acnes a permis de mieux appréhender son rôle et d'expliquer l'exacerbation de certaines acnés, ainsi que le nombre croissant d'infections profondes postopératoires, en particulier oculaires ou traumatiques signalées depuis ces dernières années. De nombreuses publications ont montré l'importance du rôle clé de ce germe dans l'acné, maladie dans laquelle il semble agir plus par son action proinflammatoire qu'infectieuse, aucune corrélation entre le nombre de bactéries et l'intensité de l'acné n'ayant pu être démontrée. P. acnes initie la réaction inflammatoire dans le follicule pilo-sébacé, assure sa diffusion et son maintien au cours de l'acné. P. acnes est capable de former un biofilm en s'entourant de polysaccharides extracellulaires, pour former une colle biologique et augmenter son adhérence aux kératinocytes et par ce biais participer à la formation du comédon. Ce biofilm expliquerait le retard de pénétration et de résistance aux

antibiotiques dans l'acné, la nécessité d'un traitement prolongé dans cette affection et la tolérance de *P. acnes* à de fortes concentrations d'antibiotiques.

*P. acnes* stimule l'immunité humorale par l'activation du complément, par les voies classiques et alternes (C5a), induisant la production de facteurs chimiotactiques qui attirent les polynucléaires neutrophiles. Les hydrolases libérées entraînent la rupture de l'épithélium folliculaire et une inflammation. Des enzymes sont produites (lipases, protéases, hyaluronidases), entretenant la réaction inflammatoire. Récemment, l'action de *P. acnes* sur des Toll like récepteurs (TLR) a permis d'avancer dans la compréhension de ses multiples fonctions. *P. acnes* augmente l'expression des TLR2 ou TLR4 à la surface des kératinocytes et des monocytes intensément et rapidement. Cette activation se traduit par la production de cytokines pro-inflammatoires IL1D, IL8, IL2, de GM-CSF, TNFD, par l'expression d'E-défensines par les kératinocytes et la sécrétion de métalloprotéases. La production de ces cytokines (CK) est inhibée par les traitements antiacnéiques : zinc, nicotinamide, adapalène. Les glucocorticoïdes peuvent augmenter l'expression des TLR2 sur les kératinocytes lorsqu'ils sont stimulés par *P. acnes* ou des CK pro-inflammatoires. Ces résultats sont en faveur du rôle joué par les corticoïdes dans l'exacerbation de l'acné vulgaire ou l'induction d'acné. *P. acnes* peut provoquer un stress oxydatif par une nouvelle voie indépendante des TLR, source d'inflammation, entraînant apoptose, nécrose des kératinocytes et production d'anions superoxyde. Cette action est prévenue par les rétinoïdes et réduite par les antibiotiques. *P. acnes* favorise l'expression de peptides antimicrobiens (cathelicidine et E-défensines), histone H4 qui sont des acteurs majeurs de l'immunité innée. Ces peptides cationiques sont présents dans de nombreuses cellules, notamment les sébocytes et les kératinocytes. Ils possèdent des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et inhibent certaines cytokines comme le TNFD et l'IL1D. Des peptides antimicrobiens sont aussi présents dans de nombreux produits naturels comme le lait ou l'huile de palme. Parmi eux, l'acide laurique se révèle très intéressant du fait de ses propriétés antibactériennes. L'incubation de peau humaine in vitro avec *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ou *P. acnes* en présence d'acide laurique confirme que *P. acnes* est la plus sensible de toutes les bactéries, que la concentration minimale inhibitrice de l'acide laurique

se révèle 15 fois plus grande que celle du peroxyde de benzoyle sans cytotoxicité sur les sébocytes humains.

- Les kératinocytes et les sébocytes produisent des métalloprotéinases (MMP) : gélatinases, collagénases, stromélysines, matrilysines, qui sont des endopeptidases responsables de la diffusion de l'inflammation et de la formation des cicatrices. P. acnes augmente la production de MMP2, MMP9 et MMP13, alors que la doxycycline et l'isotrétinoïne per os et locale les diminuent.

- P. acnes produit des coproporphyrines, qui sont révélées en lumière de Wood, facilitent le comptage des comédons, ont un pic d'absorption à 415 nm et dont les retombées thérapeutiques semblent intéressantes.

- P. acnes stimule l'immunité humorale par le biais d'anticorps. Les tentatives de vaccins qui en découlent sont encore à l'état d'ébauche, car peu d'antigènes de P. acnes sont actuellement reconnus. De plus, les seuls anticorps utilisables sont dirigés contre un polysaccharide acide. La corrélation entre la sévérité de l'acné et l'élévation du taux des anticorps n'a été mise en évidence que chez un très petit nombre de patients. Il n'existe pas aujourd'hui de modèle animal parfait pour évaluer les traitements de l'acné et les résultats ne sont pas forcément extrapolables à l'homme. Enfin, il existe d'autres facteurs influençant la croissance et le comportement P. acnes. Nakatsuji et al, dans une étude récente immunisant des souris par voie nasale avec du P. acnes inactivé par la chaleur, ont généré des anticorps spécifiques, avec une disparition rapide de l'inflammation (CK, IL8) sans toutefois suppression de la progression bactérienne(53).

### **I.3.1. Implication de P. acnes dans l'inflammation :**

Il y a plus d'une centaine d'années, P. acnes a été désigné comme la cause directe de l'acné après avoir été découvert dans des lésions de sujets acnéiques. Quelques années plus tard, une étude a permis de fournir la preuve des propriétés inflammatoires de P. acnes en montrant que l'injection de cette bactérie dans des kystes kératinocytaires stériles conduisait à leur rupture, avec comme conséquence une inflammation. Mais dès 1960, une étude lance le débat concernant l'implication réelle de cette bactérie dans l'acné. En effet, elle a permis de

mettre en évidence la présence de *P. acnes* également dans la peau saine humaine et avec des concentrations de surface similaires dans la peau saine et dans celle des sujets acnéiques. De plus, dans cette étude, aucune corrélation n'a pu être établie entre le nombre de bactéries viables dans le follicule et la sévérité de l'inflammation. Certaines lésions inflammatoires étaient d'ailleurs dépourvues de cette bactérie. Mais d'autres recherches ont soutenu l'hypothèse selon laquelle *P. acnes* serait bien impliqué dans la composante inflammatoire de l'acné. Tout d'abord, une amélioration clinique des lésions a été observée après traitement par des antibiotiques (érythromycine et clindamycine), provoquant la réduction de cette bactérie à la surface de la peau. Une autre découverte a confirmé cette hypothèse : la présence de souches résistantes a été associée à une diminution de l'efficacité des traitements antibiotiques (54).

### **I.3.1.1. La diversité des types de séquences :**

L'implication de *P. acnes* dans la pathogenèse de l'acné est encore contestée. (55)(56) Des opinions contradictoires se dégagent du fait que *P. acnes* est un membre dominant de la flore cutanée normale, alors que dans le même temps de nombreuses études in vitro et in vivo ont montré qu'il induit des réponses inflammatoires dans les cellules parenchymateuses de la peau et les cellules immunitaires. (57)(58)

Récemment, quelques groupes éminents de microbiologie ont récemment effectué des analyses phylogénétiques sur des isolats provenant de patients présentant des degrés définis d'acné et de porteurs sains, en utilisant des méthodes plus raffinées de typage à base d'ADN, y compris le typage de séquences multilocus et la métagénomique(59)(60) Ces méthodes ont permis de constater que *P. acnes* se compose de groupes phylogénétiquement distincts en grappes ayant diverses caractéristiques pathogènes, y compris des capacités différentes d'induire l'inflammation et des profils de sécrétomes différents(61)(62),

De plus, il apparaît que des types de séquences spécifiques sont inclus dans les divisions phylogénétiques et que certaines souches de *P. acnes* peuvent jouer un rôle étiologique dans l'acné, tandis que d'autres sont associées à la santé. Comme *P. acnes* est directement associé aux facteurs impliqués dans l'immunité innée, la recherche continue dans ce domaine

contribuera à l'évolution du paradigme de l'étiologie bactérienne avec l'acné, de l'association à la causalité.

### **I.3.1.2 . Formation du biofilm :**

La formation d'un biofilm est un processus pathologique au cours duquel les bactéries s'ancrent et se développent irréversiblement sur une surface et finissent par produire des polymères extracellulaires qui améliorent l'adhérence et la formation de matrice(63).

Lorsque ce phénomène a été étudié in vitro avec des biofilms de *P. acnes*, on a constaté que les cellules sessiles étaient plus résistantes aux agents antimicrobiens que les cellules planctoniques et produisaient également plus de lipases extracellulaires. (64) Historiquement, ce processus était considéré comme un facteur clé de la pathogénèse de l'acné, et ces résultats ont été corroborés par les résultats d'une étude récente. En utilisant la microscopie par immunofluorescence pour obtenir une visualisation directe de *P. acnes* dans les biopsies cutanées, Jahns et al. ont démontré que les biofilms de *P. acnes* extensifs sont plus fréquents dans les follicules sébacés des patients souffrant d'acné vulgaire comparativement aux témoins(65) (66). Les auteurs n'ont trouvé aucune différence qualitative entre les biofilms de *P. acnes* dans l'acné et les échantillons témoins, indiquant que les changements phénotypiques, plutôt que génétiques, associés à la formation du biofilm peuvent expliquer le rôle pathogène de *P. acnes* dans l'acné vulgaire. Il convient également de noter que la présence du biofilm représente une barrière physique supplémentaire pour les antibiotiques et pourrait expliquer en partie une certaine proportion de la résistance aux antibiotiques dans cette population de patients. Le rôle des biofilms dans le développement de l'acné est examiné plus en détail dans le document de Tan et Bhate dans ce supplément(67).

### **I.3.2. Hydrolyse des triglycérides en acides gras inflammatoires :**

*P. acnes* présent dans la lésion rétentionnelle, va proliférer et agir plus par son activité pro-inflammatoire qu'infectieuse. En effet, à l'heure actuelle, aucun lien n'a pu être mis en évidence entre le nombre de bactéries à la surface de la peau et la sévérité de la pathologie. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'acné n'est en aucun cas une maladie contagieuse. Comme vu précédemment, la colonisation bactérienne est tout d'abord favorisée par l'hyperséborrhée puisque *P. acnes* est une bactérie lipophile qui se nourrit des matières

grasses du sébum. Le système enzymatique de *P. acnes*, en particulier la production de lipases, lui permet d'hydrolyser les triglycérides en acides gras libres à fort pouvoir inflammatoire et chimiotactique pour les polynucléaires. Les acides gras libres sont suffisamment irritants pour causer la rupture de l'épithélium folliculaire et pénétrer alors dans le derme pour déclencher l'inflammation.

### **I.3.3. Stimulation de l'immunité innée :**

*P. acnes* participe au processus inflammatoire en faisant intervenir différents facteurs appartenant à l'immunité non spécifique (68) :

- Libération de facteurs chimiotactiques de faible poids moléculaire (<2000 Da) dans la lésion rétentionnelle, facilitant leur diffusion au travers de la paroi folliculaire et suscitant un afflux de polynucléaires neutrophiles, de monocytes et de lymphocytes.
- Libération de lipases, protéases (dégradent la kératine) et hyaluronidases (altèrent le ciment intracellulaire) qui contribue à la blessure et destruction tissulaire (69).
- Production de protéines de choc thermique, consécutive à une hypoxie cellulaire au niveau du comédon, responsable du maintien de l'inflammation locale.
- Synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes et monocytes en présence de polynucléaires : IL-6 et IL-8, TNF $\alpha$  et IL-1 $\beta$  (70).
- Libération de métalloprotéases (MPP) par l'épiderme et le derme, enzymes sécrétées par les kératinocytes et les polynucléaires neutrophiles. *P. acnes* augmente la synthèse de MPP2, MPP9 et MPP13, ce qui entraîne la destruction du tissu matriciel dermique et la diffusion de l'inflammation.
- Activation des voies classiques et alternes du système complément conduisant à la formation du facteur chimio-attractant C5a qui amplifiera ensuite le recrutement des cellules immunitaires (71).

- Expression de Toll like receptor (TLR) : La plus importante fonction du système immunitaire inné est la reconnaissance du pathogène microbien par les cellules immunitaires. Les TLR sont un groupe de récepteurs présents à la surface de certaines cellules immunitaires, capables de reconnaître des régions invariantes de certains pathogènes pour pouvoir les exposer ensuite aux lymphocytes T. Dans l'acné, on retrouve une expression accrue de TLR à la surface des kératinocytes et des monocytes (72), notamment les TLR-2 (exprimés par les sébocytes et les kératinocytes) et TLR-4 (exprimés par les kératinocytes) dont l'activation par des protéines bactériennes aboutit à une synthèse rapide et importante de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6...). Ainsi en se fixant sur les récepteurs TLR-2 fortement exprimés au niveau épidermique, *P. acnes* favorise la libération immédiate de ces cytokines.

❖ **Nouvelles perspectives :**

**Récemment**, plusieurs groupes ont récemment signalé un rôle potentiel pour l'immunité innée dans la pathogenèse de l'acné, en se concentrant sur l'activation inflammasomique. (73)(75) Ces rapports sont importants parce qu'ils fournissent des preuves possibles des éléments qui déclenchent l'inflammation - une des premières étapes pathogènes menant à la manifestation de la maladie(76). Qin et al. ont rapporté un rôle potentiel pour l'activation inflammasomique dans l'inflammation induite par *P. acnes*. (73) Dans leur analyse histologique, les auteurs ont détecté des caspase-1 matures et NLRP3 - molécules associées aux protéasomes - autour des follicules de l'unité pilosébacée, qui sont colocalisés avec des macrophages tissulaires. Ceci suggère que *P. acnes* est un activateur protéasomique, déclenchant la production du médiateur inflammatoire clé, l'interleukine (IL)-1 $\alpha$ , via l'inflammasome NLRP3 et la voie d'activation de la caspase-1.(73) Ces résultats ont été corroborés par ceux de Kistowska et al., qui ont indiqué indépendamment que la détection de *P. acnes* est un événement crucial dans l'exacerbation de l'inflammation de l'acné par un mécanisme impliquant l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les cellules myéloïdes(74).

Traditionnellement, on croyait que *P. acnes* induisait des cytokines inflammatoires et des métalloprotéinases par activation de la voie de signalisation TLR-2 du récepteur de type Toll (Toll-like receptor (TLR)-2.(77)(78) Dispenza et al. ont récemment rapporté que, chez un groupe de patients souffrant d'acné, les monocytes circulants exprimaient des niveaux plus élevés de TLR2, et les monocytes isolés sécrétaient plus de TLR2. (79)Sahdo et al. ont également constaté que *P. acnes* active fortement l'inflammasome chez les neutrophiles périphériques humains et que la réponse à *P. acnes* isolée de sources différentes variait de façon significative, presque cinq fois(80). Ces deux études intéressantes suggèrent fortement que l'acné est caractérisée par une perturbation de la signalisation immunitaire innée en réponse à *P. acnes*, et suggèrent en outre que l'altération de la réponse immunitaire dans l'acné s'étend au-delà de la peau.

Les progrès récents dans notre compréhension de l'immunité innée dans les maladies de la peau offrent une occasion d'approfondir les interactions réciproques de l'hôte et de *P. acnes* chez les patients souffrant d'acné.

#### **I.3.4. Stimulation de l'immunité adaptative :**

En plus de l'intervention du système immunitaire inné, il est bien connu qu'une réponse immune adaptative joue un rôle central dans l'inflammation de l'acné. Bien qu'on ait toujours pensé que les polynucléaires neutrophiles étaient les cellules qui initiaient l'inflammation (parce qu'elles étaient les premières retrouvées dans les infiltrats des lésions d'acné), de récentes recherches histologiques ont fourni la nette évidence que ce sont les lymphocytes T CD4+ qui sont impliqués dans l'initiation de l'inflammation. Les neutrophiles sont en réalité retrouvés plus tard dans le processus inflammatoire (70). *P. acnes* serait capable d'agir comme un « superantigène » et d'activer directement les lymphocytes T. Le recrutement des lymphocytes Th1 activés conduit aux lésions précoces de l'acné.

De plus, le groupe Kim a été le premier à suggérer que les lymphocytes Th17 pouvaient jouer un rôle dans la pathogénie de l'acné : ils ont reporté le fait que *P. acnes* est un inducteur potentiel de gènes reliés à l'IL-17 et l'IL-22 dans les cellules humaines mononucléées du sang périphérique. Ce même groupe a également démontré que les vitamines A et D inhibaient la différenciation des Th17 induite par *P. acnes*, suggérant un possible effet thérapeutique de ces

vitamines dans l'acné (81). D'autres recherches seront nécessaires pour établir un lien entre les effets in vitro de P. acnes sur l'expression d'IL-17 dans les monocytes et la progression de l'inflammation avec le temps dans les lésions d'acné.

#### ❖ **Nouvelles perspectives :**

Une réponse clé est le recrutement de lymphocytes Th1 activés conduisant à des lésions acnéiques précoces. (82)(83) Les cellules Th17 sont également des inducteurs puissants de l'inflammation tissulaire, en particulier dans la pathogenèse du psoriasis. (84)(85).

Le groupe Kim a d'abord suggéré que les cellules Th17 pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de l'acné. (77), (86) Ces auteurs ont rapporté que P. acnes est un puissant inducteur de gènes liés à IL-17 et IL-22 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain. D'autres travaux effectués par les mêmes auteurs ont confirmé la pertinence clinique de ces résultats en identifiant des cellules IL-17-positives dans les biopsies cutanées de lésions d'acné typiques de type comédonien fermé. (86) Leurs observations suggèrent que la réponse immunitaire dans l'acné n'est pas uniquement médiée par le Th1 et peut donc être plus complexe qu'on ne le pensait précédemment. De plus, les auteurs démontrent que la vitamine A et la vitamine D inhibent la différenciation Th17 induite par P. acnes, suggérant des rôles thérapeutiques possibles pour ces vitamines. D'autres études sont nécessaires pour établir un lien entre les effets in vitro de P. acnes sur l'expression IL-17 dans les monocytes et la progression de l'inflammation des lésions acnéiques au fil du temps(87).

### **I.3.5. Autres facteurs de l'inflammation :**

#### **I.3.5.1 Le leucotriène B4 :**

Le leucotriène B4 joue aussi un rôle clé dans le développement du tissu inflammatoire de l'acné. C'est un médiateur pro-inflammatoire synthétisé à partir de l'acide arachidonique. La synthèse de leucotriène B4 est catalysée dans les leucocytes par la 5-lipoxygénase et la leucotriène A4 hydrolase, en réponse aux médiateurs inflammatoires (TNF, interleukines et endotoxines). C'est également un puissant chimio-attractant pour les neutrophiles, susceptible de provoquer la formation de dérivés réactifs de l'oxygène et la libération de lysosomes par ces cellules(88).

### **I.3.5.2. Les lipides du sébum :**

Les lipides du sébum sont également capables d'induire un état inflammatoire, indépendamment de la présence de *P. acnes* et de l'augmentation du niveau systémique des molécules pro-inflammatoires(89). Les céramides pourraient induire la dégranulation des neutrophiles et augmenter l'expression des intégrines sur les leucocytes. Les céramides et la sphingosylphosphorylcholine seraient capables de moduler la prolifération des lymphocytes T(90). De plus, les modifications dans la composition lipidique du sébum fragilisent la fonction barrière de l'épiderme et favorisent ainsi la diffusion de médiateurs pro-inflammatoires dans le derme.

### **I.3.5.3. Facteurs héréditaires :**

Il y a de plus en plus de preuves que les facteurs héréditaires contribuent à la physiopathologie de l'acné. (67) Yaykasli et al. ont étudié l'association des polymorphismes de deux gènes importants impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire - les métalloprotéinases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs, les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) - chez les patients souffrant d'acné et les témoins(91). Les génotypes CC, CT et TT pour le polymorphisme du MMP2 (-1306 C/T) étaient semblables entre les groupes de patients et les groupes témoins, tandis que la distribution des génotypes GG, GC et CC pour le polymorphisme du TIMP2 (-418 G/C) était différente, ce qui suggère que le génotype du TIMP2 pourrait accroître la tendance à développer de l'acné(91). Anis et al. ont également rapporté que les polymorphismes du gène CYP1A1, mais pas les gènes CYP1A1 du facteur de nécrose tumorale, sont un facteur de risque d'acné vulgaire(92).

Les études génétiques à grande échelle fournissent des informations précieuses pour les gènes responsables, en prédisant qui est sujet à l'acné et aux cicatrices d'acné dans le futur; trois études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont été publiées en 2014 seulement. Navarini et al. ont comparé des cas graves d'acné avec des témoins dans un GWAS basé au Royaume-Uni, qui a identifié trois loci associés qui contiennent tous des gènes liés à la voie de signalisation TGF- $\beta$ (93). Deux autres EGEA qui étudient les facteurs de risque de l'acné sévère (dans des populations distinctes) ont identifié des associations significatives avec

d'autres loci non apparentés, et ensemble, ces études fournissent la base de recherches plus approfondies sur les bases génétiques de l'acné(94) (95).

#### **I.3.5.4. Stress oxydatif :**

Une relation entre le stress oxydatif/nitrosatif et l'acné a également été signalée, suggérant que les patients souffrant d'acné sont soumis à une augmentation du stress oxydatif cutané et systémique. Sahib et coll. ont rapporté des niveaux significativement plus élevés de stress oxydatif chez les patients souffrant d'acné que chez les témoins sains, représentés par des niveaux plus élevés de malondialdéhyde sérique (le produit final de la peroxydation lipidique) et des niveaux plus faibles de glutathion sérique(96). Conformément à ces résultats, les activités des antioxydants dans le sang (y compris la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase) se sont également révélées significativement plus faibles chez les patients souffrant d'acné que chez les témoins sains(97).

Bien que d'autres expériences sophistiquées sont nécessaires, il est intéressant que l'augmentation du stress oxydatif pourrait être un autre facteur pathogène de l'acné.

#### **I.3.5.5. Le régime alimentaire :**

Les connaissances sur la relation entre la physiopathologie de l'acné et les aliments se sont accumulées. Contrairement aux études transversales traditionnelles, les études d'intervention alimentaire contrôlée et randomisée ont démontré que l'acné et le régime alimentaire sont étroitement liés(98)(99). Notre groupe a signalé qu'une réduction de la charge glycémique du régime pendant 10 semaines a entraîné une amélioration de l'acné(98). Le nombre moyen de lésions non inflammatoires et inflammatoires dues à l'acné dans le groupe ayant un régime alimentaire faiblement chargé en glycémie a diminué de 27,6 % et de 29,1 % respectivement par rapport à la valeur de référence, ce qui représente une diminution notable par rapport à ceux du groupe témoin. En plus des améliorations cliniques, l'analyse histopathologique a révélé une diminution de l'inflammation et une réduction de l'expression du SREBP-1 et de l'IL-8 dans le groupe à faible charge glycémique(98).

Netea et coll. ont démontré que la consommation de chocolat stimule les cellules mononucléaires du sang humain provenant de volontaires à libérer plus d'IL-1 $\alpha$  et d'IL-10 lors de la stimulation par *P. acnes*, ce qui pourrait révéler des mécanismes sous-jacents d'aggravation de l'acné(100). Nous avons également signalé que les acides gras oméga-3 et l'acide linoléique pouvaient améliorer l'acné au cours d'un essai clinique de 10 semaines(101). Lors des dernières visites (après 10 semaines d'intervention), le nombre moyen de lésions inflammatoires de l'acné a été réduit de façon significative dans le groupe des oméga-3, passant de  $10,1 \pm 3,2$  à  $5,8 \pm 3,4$ . Un changement similaire a été observé dans le groupe acide? -linoléique ( $9,8 \pm 5,2$  vs  $6,6 \pm 3,7$ ).

D'autres mécanismes cellulaires possibles pour lier l'acné à l'alimentation ont été proposés par Melnik et al. d'après des études connexes menées récemment(102)-(104). Ils ont démontré que l'acné semble comporter une cible mammifère surstimulée du complexe de rapamycine (mTORC)1, un régulateur maître de la croissance cellulaire, de la prolifération et de l'homéostasie métabolique. Ils ont montré que la signalisation mTORC1 dans le follicule sébacé est aggravée par les signaux nutritifs provenant d'un régime alimentaire occidental(102).(104) Le facteur de transcription O1 de la boîte à fourche, après avoir détecté le signal nutritif, est également connu pour interagir avec les protéines régulatrices clés de la lipogenèse sébacée, ce qui provoque un stress oxydatif antagoniste et, plus important encore, agit comme un rhéostat de mTORC1.(102)-(104) La signalisation mTORC1 exagérée stimule la kinase S6K1 - une cible importante en aval dans cette cascade - qui contrôle négativement la signalisation de l'insuline au niveau de la phosphorylation substrat-1 des récepteurs de l'insuline(102),(103).

Nous croyons fermement que d'autres études cliniques et expérimentales bien conçues qui contrôlent soigneusement les nombreux facteurs de confusion pouvant survenir dans les essais liés à l'alimentation établiraient l'utilité du contrôle de l'alimentation pour atténuer la surstimulation de la signalisation mTORC1-S6K1 pour améliorer l'acné.

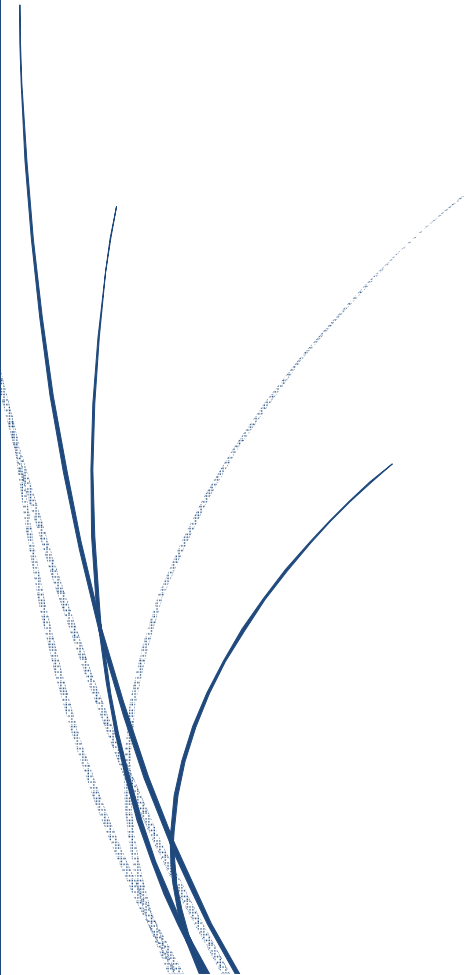
## **Conclusion :**

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

D'autres facteurs interviennent dans la genèse des lésions l'acné tels que : Leucotriène B<sub>4</sub>, Les lipides du sébum, Le régime alimentaire, Le stress oxydatif, Facteurs héréditaires...



*Deuxième partie:  
Les traitements de l'acné*



## **Introduction :**

L'acné est une affection dermatologique extrêmement fréquente puisqu'elle atteint plus de 80 % des adolescents qui nécessite une prise en charge à la fois thérapeutique et psychologique qui passe par un traitement long nécessitant la compliance. De nombreuses classes médicamenteuses sont aujourd'hui disponibles pour la prise en charge de l'acné, ce qui permet de traiter les différentes formes de cette affection.

Il faut donc impérativement obtenir la coopération du patient par des explications claires des mécanismes des traitements prescrits mais aussi leur mode d'utilisation et les recommandations d'utilisations d'associations de médicaments dans les formes graves, en particulier pour les soins locaux. On présentera brièvement les traitements physiques dans le cas des cicatrices de l'acné. On expliquera aussi abondamment l'hygiène cutanée ainsi que les alternatifs complémentaires comme l'homéopathie, l'aromathérapie, phytothérapie... Dans un deuxième temps on va parler de la qualité de vie dans l'acné et des différentes méthodes de l'évaluer qui ont un autre aspect complémentaire dans l'appréciation des symptômes et ainsi la gravité de cette dermatose.

## **II- 1). Les traitements topiques :**

Les médicaments topiques peuvent être utilisés seuls pour traiter l'acné légère à modérée ou comme traitement d'entretien une fois la rémission obtenue. En outre, les traitements topiques peuvent être combinés avec des médicaments systémiques chez les patients souffrant d'acné modérée ou modérée à sévère. La recherche sur les futurs traitements topiques de l'acné cherche à la fois à améliorer les produits actuellement disponibles et à identifier de nouveaux agents efficaces. Les stratégies innovatrices comprennent l'identification de nouveaux véhicules, la modification des concentrations d'agents actifs, le développement de nouvelles formulations et de nouvelles combinaisons d'agents actifs. Le but de ces efforts est d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'acceptabilité cosmétique et l'observance du traitement.

## II. 1. 1 -Les antibiotiques locaux :

En France, 2 antibiotiques sont disponibles : l'érythromycine en gel à 4 % et en solution à 2 et 4 % et la clindamycine en solution à 4 %. Leur mode d'action est antibactérien et anti-inflammatoire. Ils sont donc réservés aux acnés inflammatoires superficielles (papules – pustules). Ils n'ont pas d'activité sur les lésions rétentionnelles (microkystes, comédons). Ils sont bien tolérés, induisant parfois une légère irritation liée à l'excipient alcoolique. Ils peuvent induire des souches résistantes de P. acnes par une utilisation trop prolongée (supérieure à 2 mois) avec risque de perte de l'efficacité thérapeutique. Il est recommandé d'utiliser les antibiotiques locaux en association avec un peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde local, ce dernier ayant l'avantage d'élargir le spectre d'activité de l'antibiotique local vers les lésions rétentionnelles. L'association antibiotique local et systémique est contre-indiquée(105).

L'application topique de lincomycine (famille des lincosamides) a une bonne pénétration dans les tissus avec une activité potentielle contre le P.acnes (CMI < 0.1-1.6 µg/ml). Par son action sur le P.acnes, la lincomycine élimine la production des acides gras libres et autres enzymes irritatives de la peau produites par la bactérie. Ainsi, Il peut avoir certains effets immunomodulateur dans la réduction de l'inflammation. Ces propriétés mènent au développement de sa formulation topique pour l'acné : lincomycine hydrochloride gel à 2%.

D'après une étude, la résolution des lésions de l'acné a été tout à fait satisfaisante. La bonne réponse (réduction de la sévérité de l'acné de 50 % et voir plus à la fin de 4 semaines) a été vue chez 70 % de patients et seulement chez 23 % dans le groupe traité par le placebo. Aucune manifestation allergique ou sensibilité de contact n'a été mentionnée, bien que tous les antibiotiques topiques soient associés avec certaine fréquence d'irritations mineures qui peuvent être dues au véhicule utilisé. La bonne réponse à la lincomycine topique peut être due au développement des résistances contre les antibiotiques utilisés d'une façon commune telle que l'érythromycine. Alors que la lincomycine reste encore efficace vis-à-vis des souches de P. acnes. En revanche ceci doit être démontré par la comparaison de l'activité de l'érythromycine et lincomycine in vivo et in vitro (106).

**Tableau VI : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'antibiotiques topiques.**

Concentration en antibiotique	Specialités	Forme galénique
1% Clindamycine	DALACINE T TOPIC® ZINDACLIN® CLINAFLUID	Solution Gel Sol ou gel p appl cut 1%
4% Erythromycine	ERYTHROMYCINE BAILLEUL® ERYFLUID® ERYLIK® (en association avec trétinoïne 0,025%) ERYTHROGEL® ERYACNE	Solution Lotion Gel Gel Gel
Lincomycine hydrochloride à 2 %.		gel

## **II. 1. 2-Le peroxyde de benzoyle :**

Il existe en gel et en crème à 2,5 ,4 ,5 et 10 %. Il a une activité antibactérienne sur *Propionibacterium acnes*, mais également une légère activité comédolytique. Il n'induit pas de résistance à l'égard de *Propionibacterium acnes*. Il convient aux acnés inflammatoires ou mixtes à prédominance inflammatoire. Une phototoxicité peut apparaître au soleil. Cette molécule a l'inconvénient de décolorer les vêtements. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte(105).

**Tableau VII : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques du peroxyde de benzoyle.**

Concentration en peroxyde de benzoyle	Spécialités	Forme galénique
2,5%	CUTACNYL®	Gel
	EFFACNE®	Gel
	EPIDUO® (en association avec adapalène 0,1%)	Gel
4%	BREVOXYL®	Crème
5%	CUTACNYL®	Gel
	ECLARAN®	Gel
	PANOXYL®	Gel
	EFFACNE®	Gel
	CURASPOT®	Gel
	PAPCLAIR®	Gel
10%	CUTACNYL®	Gel
	ECLARAN®	Gel
	PANNOGEL®	Gel
	PANOXYL®	Gel

### **II. 1. 3 -Les rétinoïdes topiques :**

Trois types de molécules sont disponibles sur le marché : l'acide rétinoïque (tout-trans et trétinoïne) disponible en gel et en crème à 0,025 et 0,05, 0.1 , 0.25 , 0.5 %, l'acide 13 cis-rétinoïque ou isotrétinoïne en gel à 0,05 % qui n'a pas l'effet sébosuppresseur de la forme orale et l'adapalène disponible en gel ou crème à 0,1 %. Les rétinoïdes ont une activité kératolytique prédominante aboutissant à la fonte et à l'expulsion du bouchon corné. Ils agissent sur les comédons et les microkystes et sont utilisés dans les acnés rétentionnelles. Les rétinoïdes topiques de nouvelle génération (adapalène) ont une activité anti-inflammatoire(105) justifiant de leur intérêt non seulement dans l'acné rétentionnelle mais aussi dans l'acné mixte inflammatoire et rétentionnelle. L'effet secondaire le plus fréquent est une irritation. L'été, il existe une sensibilité particulière au soleil liée à la diminution de la couche cornée. Même s'il n'existe pas de preuve du risque tératogène des rétinoïdes locaux, leur prescription doit être évitée chez la femme enceinte.

**Tableau VIII: Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques de trétinoïne (non associée et associée).**

Concentration en PA	Spécialités	Forme galénique
Tretinoïne : (seule)		
0.025%	RETACNYL®	Crème
0.05%	RETACNYL®	Crème
0.1%	Locacid®	Sol pour application locale
0.05%	Locacid®	Crème
0.1%	RETISOL-A	Crème
0.025%	RETISOL-A	Crème
0.05%	RETISOL-A	Crème
0.1%	RETISOL-A	Crème
Tretinoïne :en association avec érythromycine (4%)		
	ERYLIK®	Gel
	ANTIBIO-ABEREL®	Gel pour application locale
	ANTIBIO-ABEREL®	Tampon pour app locale
Tretinoïne 0.025%	STIEVAMYCIN DOUX®	Gel pour application locale
	STIEVAMYCIN REGULIER®	
Tretinoïne 0.05%	STIEVAMYCIN FORTE®	Gel pour application locale
Tretinoïne 0.1%		Gel pour application locale
0.05%	EFFEDERM®	Crème / solution
	KETREL®	Crème
	LOCACID®	Crème
	RETACNYL®	Crème
0.1%	LOCACID®	Lotion
0.25%	ZANEA® (en association avec clindamycine 1%)	Gel
0.5%		
Isotretinoïne :		
0,05 %	ROACCUTANE®	Gel
Adapaléne :		
0,1%	DIFFERINE®	
	EPIDUO® (en association avec peroxyde de benzoyle 2,5%)	Crème/Gel
		Gel

## II. 1. 4 -L'acide azélaïque :

Le seul antibactérien ayant reçu une AMM et commercialisé en France est l'acide azélaïque.

Tableau IX: Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'acide azélaïque.

Concentration en acide azélaïque	Spécialités	Forme galénique
15%	FINACEA®	Gel
20%	SKINOREN®	Crème

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

L'acide azélaïque a un effet anti-inflammatoire par inhibition de l'expression des cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ . Cela est dû à une induction de l'expression de PPAR $\gamma$ , permettant de réduire l'inflammation ainsi qu'à l'inhibition de la phosphorylation de la MAPK p38 et de NF- $\kappa$ B empêchant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (107). L'acide azélaïque régule à la baisse les cathélicidines qui sont des peptides antimicrobiens impliqués dans le processus inflammatoire. Il réduit la production et piège les ROS générés par les neutrophiles diminuant l'oxydation des tissus sur les sites inflammatoires (108) (109). De plus, l'acide azélaïque inhibe l'enzyme Nox1 qui produit l'anion superoxyde O $^{2\bullet-}$ , réduisant la production de ROS et l'activation des MAPK et de NF- $\kappa$ B, permettant de réduire l'inflammation(109).

L'acide azélaïque a également une activité antibactérienne en inhibant la croissance des *Propionibacterium* et staphylocoques in vitro et in vivo. Pour ce faire, l'acide azélaïque pénètre dans le cytoplasme via des transporteurs ioniques ou de manière non sélective. Ce transport dans la bactérie est dépendant du pH. Une fois dans le cytoplasme, l'acide azélaïque modifie le gradient de pH à travers la membrane cellulaire en modifiant le pH intracellulaire provoquant un dysfonctionnement du métabolisme de la bactérie et une perte d'énergie. Cela touche également la synthèse d'ADN et de protéines qui se retrouvent affaiblis. Du fait de ce

mode d'action, le risque de résistance est peu probable, ce qui permet à l'acide azélaïque d'éliminer des bactéries résistantes aux antibiotiques (109). La réduction du nombre de bactéries entraîne une baisse des quantités d'acides gras libres dans les lipides de la surface cutanée (110).

Enfin, l'acide azélaïque inhibe l'hyperkératinisation. En effet, il diminue la synthèse d'ATP par inhibition d'enzyme de la chaîne respiratoire des mitochondries tel que la NADH déshydrogénase ou la succinate déshydrogénase. Il inhibe de manière réversible la synthèse d'ADN et la prolifération des kératinocytes. Et il réduit l'expression de la filaggrine dans les kératinocytes ainsi que le nombre et la taille des grains de kératohyaline (Profilaggrine). Le traitement par l'acide azélaïque a donc montré une réduction de l'épaisseur de la couche cornée et du nombre de comédons (110).

## **II. 1. 5 - Spironolactone :**

Spironolactone est un stéroïde synthétique qui agit comme un anti-androgène. Dans une étude, Malek Afzali et al. ont évalué l'efficacité du gel de spironolactone à 5 % dans le traitement de l'acné légère à modérée. Dans cet essai clinique à double insu, mené de façon aléatoire dans deux groupes démographiquement équivalents, 78 patients souffrant d'acné légère à modérée ont participé. Les patients, comme les groupes de cas (38 patients) et le groupe témoin (40 patients), ont été pris 5% de spironolactone gel et placebo, respectivement. La réponse thérapeutique a été évaluée sur la base des lésions totales de l'acné (TLC) et de l'indice de gravité de l'acné (ASI). Dans cette étude, le TLC a diminué de 71,1 % dans le groupe témoin et de 36,02 % dans le groupe témoin. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative (p: 0,007). L'ISA a montré une diminution de 65,72 % et 27,62 % dans les groupes cas et témoins, respectivement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'ISA entre les deux groupes (p: 0,052)

L'érythème et la sensation de brûlure dans les sites de traitement étaient des effets secondaires observés dans les deux groupes. Les auteurs ont révélé qu'aucune différence statistiquement significative dans les effets secondaires n'a été observée entre les deux groupes. Cette étude a montré que la réduction des taux de TLC et d'ASI dans l'un ou l'autre des groupes de cas et dans le groupe témoin était partiellement attribuable à la teneur en

alcool des gels de spironolactone et du placebo. À la fin, les auteurs ont conclu que l'efficacité de la spironolactone topique sur les éléments d'acné non inflammatoire (comédones) était plus que celle sur les lésions inflammatoire (papules et pustules).

Il semble que ce phénomène soit lié à la faible pénétration de la spironolactone à l'intérieur des lésions de l'acné en raison de leurs conditions microenvironnementales spécifiques(111).

## **II. 1. 6 -Le nicotinamide :**

C'est une vitamine du groupe B, plus connue sous le nom de vitamine PP. C'est en fait la forme physiologiquement active de la niacine (acide nicotinique ou vitamine B3). In vivo, il est incorporé dans la structure de deux co-enzymes :

- le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) ;
- le NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate). NAD et NADP jouent un rôle biochimique primordial en tant qu'accepteurs ou donneurs d'hydrogène pour des réactions enzymatiques faisant intervenir des déshydrogénases, utilisé par voie cutanée sous forme de gel, est efficace pour traiter l'acné. Il apporte une alternative intéressante dans le traitement, notamment dans les cas d'intolérance aux autres antiacnéiques locaux, ou en première intention chez l'adolescent avec une acné inflammatoire légère à modérée. Agissant vraisemblablement par sa composante anti-inflammatoire, son efficacité est équivalente à celle de la clindamycine locale dans le traitement de cette pathologie cutanée fréquente.

Le mécanisme précis selon lequel le nicotinamide exerce un effet thérapeutique dans l'acné est mal connu. Il possède une activité anti-inflammatoire, résultant très vraisemblablement de ses nombreux effets sur divers médiateurs de l'inflammation et cellules inflammatoires. Il a été démontré que ce composé diminue l'inflammation induite par l'iodure de potassium chez des volontaires humains et inhibe fortement l'inflammation cutanée induite par le 12-O-tétradécanoyl-phorbol-13-acétate chez la souris. L'action anti-inflammatoire du nicotinamide pourrait être due à :

- une inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes ;

- une inhibition du chimiotactisme des neutrophiles et de la libération des médiateurs de l'inflammation ;
- un blocage des récepteurs de l'histamine ;
- une inhibition de la biotransformation lymphocytaire. Le nicotinamide possède diverses autres actions : capture d'électrons, inhibition de l'activité phosphodiésterasique, augmentation de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane(112).

Exemple de spécialité : Papulex

## **II. 1. 7 -Conseils pour l'utilisation des topiques médicamenteux :**

- ✓ Avant d'appliquer le topique médicamenteux, il faut au préalable que la peau soit lavée et dépourvue d'impuretés qui pourraient nuire à la bonne pénétration des principes actifs dans le follicule pilo-sébacé.
- ✓ Il est également nécessaire de bien la sécher car une peau humide favorise les phénomènes d'irritation et augmente la résorption cutanée, pouvant alors conduire à un passage systémique et aux effets qu'il est susceptible de causer.
- ✓ Généralement le produit doit s'appliquer en couches minces ; le fait d'augmenter les quantités n'augmente pas l'efficacité mais exacerbe les effets indésirables.
- ✓ Ils sont appliqués sur les zones habituellement atteintes par l'acné et pas uniquement sur les lésions car leur but est de prévenir l'apparition de potentiels éléments.
- ✓ Il est important de bien se laver les mains après emploi des topiques.
- ✓ En cas d'irritation, l'utilisation de produits de toilette doux et de crèmes hydratantes et apaisantes peut s'avérer utile.
- ✓ Pour tester la tolérance au traitement, il convient d'appliquer de faibles quantités sur une petite surface plusieurs jours consécutifs. Si la tolérance est bonne, le patient pourra augmenter la surface d'application, la fréquence d'administration et la concentration du produit.

✓ L'application doit être évitée sur les muqueuses, les yeux et les zones sensibles du visage. En cas de contact direct du produit avec une surface sensible, il faudra réaliser un rinçage abondant à l'eau tiède courante.

✓ Les crèmes et gels sont de préférence employés sur le visage alors que les solutions contenant comme excipient de l'alcool sont plutôt appliquées sur le dos.

✓ En cas de prescription de deux anti-acnéiques topiques, il faudra en appliquer un le matin et un le soir (le plus phototoxique)

## **II-2) Les traitements systémiques :**

Les traitements systémiques devront être envisagés chez les patients atteints d'une acné modérée à sévère. Ces thérapies sont utiles chez les patients atteints de cancer du tronc cérébral, maladie chez qui l'application d'agents topiques serait difficile.

### **II. 2. 1 -Les antibiotiques oraux :**

Les antibiotiques systémiques utilisés dans l'acné(105) sont :

- Les cyclines de première génération à savoir les tétracyclines (500mg à 1g par jour) ;
- Les cyclines de deuxième génération avec la lymécycline (300 mg/j), la doxycycline (100 mg/j) et la minocycline (100mg/j).
- L'érythromicine de la famille des macrolides( 0.5 à 1g /j),

**Tableau X: Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'antibiotiques oraux.**

Antibiotiques	Specialités	Dosages	Forme galenique
Doxycycline	DOXY®	50 mg	Comprimés
	TOLEXINE®		Comprimés (microgranules)
	VIBRAMYCINE N®	100 mg	Comprimés
	DOXY®		Comprimés
	DOXYLIS®		Comprimés
	GRANUDOXY®		Comprimés
	DOXYCYCLINE®		Comprimés
	TOLEXINE®		Comprimés (microgranules)
	VIBRA®	200mg	
	LONGAMYCINE®	100,200mg	
	ISTACYNE®	100,200mg	
	FARMADOXI®	100,200mg	
	DOXYMICINE®	100,200mg	
	DOXYL®	100mg	
DOXINE®	200mg		
Lymécycline	TETRALYSAL®	150 mg	Gélules
	TETRALYSAL®	300 mg	Gélules
Minocycline	MINOTREX®	100mg	Gélules
Erythromicine	EGERY®	250 mg	Gélules (microgranules gastrorésistantes)
	ERYTHROCINE®	500mg	Comprimés/ Granulés pour susp. buvable Comprimés Comprimés
	ERYTHROMYCINE® ERY®		
	ERYTHROCINE®	1000 mg	Granulés pour susp. buvable en sachet-dose

Des études comparatives entre cyclines de première et deuxième génération ont montré un gain de ces dernières sur la rapidité de la réponse thérapeutique, sans différence significative sur l'efficacité à 3 mois. En cas d'échec ou de contre-indication des cyclines, l'érythromycine peut être utilisée. Les cyclines agissent sur les lésions d'acné à la fois par une action anti-infectieuse en diminuant le nombre de colonies de *Propionibacterium acnes* et par une action anti-inflammatoire (inhibition du chimiotactisme des polynucléaires, activité anti-lipasique et inhibition du granulome inflammatoire). Les effets secondaires les plus fréquents des cyclines sont les troubles digestifs (des dysphagies, des oesophagites et des ulcérations oesophagiennes, celles-ci sont favorisées par la position allongée et par la prise du produit avec une faible quantité d'eau), les candidoses vaginales et la photosensibilité à type de phototoxicité. Celle-ci existe surtout avec les cyclines de première génération et la doxycycline. D'autres effets secondaires sont plus spécifiques de la minocycline (105) : des pigmentations cutanées et muqueuses, des troubles vestibulaires, une hypertension intracrânienne bénigne. De plus, depuis 1970, des manifestations systémiques ont été rapportées (lupus induit, hépatite auto-immune, réactions d'hypersensibilité). Seul le syndrome lupique apparaît lié à la dose cumulative. Ces effets secondaires rares mais sévères justifient de proposer la minocycline en 2<sup>e</sup> intention dans l'acné (105). Les cyclines posent, comme les antibiotiques topiques, le problème de la survenue de résistance bactérienne (105) à *Propionibacterium acnes* avec un taux estimé à environ 30 % avec les cyclines de première génération, 20 % avec la doxycycline et seulement 8 % avec la minocycline. Pour éviter le développement de ces résistances, il convient de privilégier les traitements de durée limitée (3 à 4 mois), d'obtenir une bonne observance du patient, d'éviter la multiplication de cures avec différents antibiotiques et l'utilisation concomitante d'une antibiothérapie locale. L'utilisation conjointe de peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde local serait bénéfique pour limiter l'apparition des souches résistantes.

-L'érythromycine est indiquée dans le traitement des acnés inflammatoires mineures à modérées et dans la composante inflammatoire des acnés mixtes, en alternative au traitement par les cyclines lorsque celles-ci ne peuvent pas être utilisées. Compte tenu du faible niveau de preuve de son efficacité, du risque d'interactions médicamenteuses de ce macrolide et de l'augmentation des taux de résistance avec certaines bactéries, l'érythromycine doit être réservée à des situations exceptionnelles (contre-indication aux cyclines et échec du traitement

local bien conduit) et doit toujours être associée à un traitement local n'appartenant pas à la famille des antibiotiques (113).

### **II. 2. 2 -L'isotretinoïne :**

C'est le seul traitement réellement curatif dans l'acné, tous les autres étant suspensifs(105).Il induit une atrophie de la glande sébacée. En raison de ses effets secondaires nombreux et potentiellement graves, sa prescription est bien codifiée .Ses indications sont les acnés graves (nodulaire ou conglobata ou susceptible d'entraîner des cicatrices définitives ) et les acnés ayant résisté à un traitement bien conduit de 3mois associant un antibiotique oral et un traitement local. La dose initiale est en général de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/j.Le traitement est poursuivi jusqu'à une dose cumulative totale de 120 à 150 mg/kg ; il dure en moyenne 6 à 8mois.Les récurrences sont plus fréquentes avec des doses quotidiennes faibles ou si la dose cumulée optimale n'a pas été atteinte. Les effets secondaires de l'isotrétinoïne sont dose-dépendants. Le plus grave est la tératogénèse(105).Le médicament ne doit donc pas être prescrit chez la femme enceinte ou allaitante. Des consignes précises d'utilisation doivent être respectées chez la femme en âge de procréer (encadré).Les effets secondaires cutanéomuqueux sont les plus fréquents. La chéilite est constante, ainsi que la sécheresse et l'irritation cutanée. On peut également observer une sécheresse conjonctivale (attention aux lentilles), nasale ou vaginale. D'autres effets secondaires sont observés plus rarement : des douleurs musculaires et articulaires, ou bien encore un syndrome d'hypertension intracrânienne (contre-indication d'association avec les cyclines).Le rôle inducteur de l'isotrétinoïne dans l'apparition d'un syndrome dépressif reste discuté(105) ; il convient cependant d'être très prudent en cas d'antécédent psychiatrique ou de syndrome dépressif récent ; un avis spécialisé est alors nécessaire. En début de traitement peut survenir une poussée inflammatoire qui est plus fréquente lorsque les lésions rétentionnelles sont abondantes. Elle nécessite une modulation du traitement et doit toujours faire craindre une évolution vers l'acné fulminante qui est rare. Des élévations du cholestérol, des triglycérides ou des transaminases ont été observées. Un bilan biologique comprenant le dosage du

cholestérol, des triglycérides et des transaminases (SGOT, SGPT) doit être réalisé avant l'initiation du traitement, puis contrôlé après 1 mois de traitement à dose maximale.

Depuis mai 2015, la prescription initiale d'isotrétinoïne orale est réservée exclusivement aux dermatologues ; le renouvellement peut être réalisé ensuite par tout médecin(7).

**Tableau XI : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques d'isotrétinoïne.**

Spécialités	Dosage en isotretinoïne	Forme galénique
Acnetrait® Gé	5 mg, 10 mg, 20 mg	capsule molle
Acnetrait®	40 mg	capsule molle
Contraigné® Gé	5 mg, 10 mg, 20 mg	
Contraigné®	40 mg	
CURACNE®	5, 10, 20,40 mg	capsule molle
Procuta® Gé	5 mg, 10 mg, 20 mg	
Procuta®	40 mg	
ACNO®	10, 20,30 mg	capsule molle
OROTREX®	10,20mg	capsule molle
SOTRET®	10,20mg	capsule molle
TRETACNE®	5, 10,20 mg	capsule molle

**❖ Prescription de l'isotrétinoïne :**

Conformément a la lettre aux professionnels de santé adresse en 2009 par l'AFSSAPS :  
 << L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes susceptibles de procréer, excepte lorsque toutes les énoncées dans le programme de prévention sont réunies.

- Avant de débiter le traitement, les patients doivent :
  - a. Etre informées et comprendre le caractère tératogène de l'isotrétinoïne et la nécessité d'éviter toute grossesse,

- b. Recevoir un carnet patiente appelant les conditions du programme de prévention de grossesse et une brochure d'information sur la contraception,
- c. Lire attentivement et signer un accord de soins et de contraception dont un exemplaire est à conserver dans leur carnet,
- d. Utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines,
- e. Présenter un test sérologique de grossesse négative réalisée dans les 3 jours précédant la première prescription.

• Pendant et un mois après l'arrêt du traitement, les patients doivent :

▪ Présenter le carnet patiente à chaque consultation et lors de chaque délivrance du médicament,

▪ Poursuivre la méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement,

▪ Effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les 3 jours précédant la prescription mensuelle d'isotretinoïne.

Le prescripteur doit reporter systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse dans le carnet de suivi de la patiente.

La délivrance d'isotretinoïne doit avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu de carnet de suivi complété.

Si ces conditions ne sont pas respectées, aucune délivrance ne devra se faire.

• Poursuivre la méthode de contraception efficace 1 mois après l'arrêt du traitement,

• Effectuer un test sérologique de grossesse 5 semaines après la fin du traitement

En cas de grossesse survenant au cours du traitement par l'isotretinoïne, celui-ci doit être immédiatement interrompu. Le patient doit être adressé à un médecin spécialiste compétent en tératologie qui pourra évaluer le risque pour l'enfant à naître et la conseiller(113).

### II. 2. 3. Le gluconate de zinc :

Le gluconate de zinc est indiqué dans le traitement des acnés inflammatoires très légères à modérées, en cas de contre-indication ou mauvaise tolérance aux autres traitements systémiques. Il n'est pas indiqué en première intention du fait de son efficacité modeste.

Il a une activité anti-inflammatoire montrée in vitro notamment en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires et l'activité de la 5  $\alpha$  réductase de type I. Il agit sur les lésions inflammatoires superficielles de l'acné. Il est prescrit à la dose de 30 mg de zinc élément par jour, pris à jeun, avant le repas pour éviter une diminution de son absorption par le bol alimentaire. Les effets secondaires se limitent à des gastralgies. Ce traitement peut en particulier être utilisé sans risque lors d'une grossesse et il n'induit pas de photosensibilisation(114).

**Tableau XII : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques du gluconate de zinc.**

Dosage en gluconate de zinc	Specialites	Forme galénique
15mg	EFFIZINC®	Gélule
	RUBOZINC®	Gélule
15mg/mL	GRANIONS DE ZINC®	Ampoules

### II. 2. 4. L'hormonothérapie :

Les androgènes et leurs récepteurs sont les principales cibles des hormonothérapies systémiques pour le traitement de l'acné, en particulier chez les femmes. Les androgènes régulent la production de sébum et la formation d'acné chez les deux sexes. La plupart sont produits par les glandes surrénales et les gonades et certains sont produits au niveau des glandes sébacées. Androgènes surrénaux et gonadiques sont convertis en testostérone et dihydrotestostérone par la 5 $\alpha$ -réductase de type I, enzyme présente dans l'infundibulum folliculaire de la glande sébacée.

La plupart des candidats à l'hormonothérapie sont des femmes présentant des signes d'hyperandrogénisme qui répondent mal à la thérapie topique pour leur acné, des poussées d'acné faciale avant les menstruations et des nodules profonds du cou et du visage. Les objectifs de l'hormonothérapie sont de supprimer la production d'androgènes dans les glandes surrénales, les ovaires et l'hypophyse, et de bloquer les récepteurs nucléaires androgènes sur les cellules cibles, les kératinocytes et les cénocytes. Une hormonothérapie peut être utilisée en combinaison avec des antibiotiques, du BPO, de l'acide azélaïque et des rétinoïdes. L'amélioration peut ne pas se manifester avant 3 mois, et l'efficacité est bien établie même si les taux d'androgènes dans le sérum ne sont pas élevés(115).

On distingue deux groupes de thérapies hormonales :

- Un groupe des agents qui bloquent les récepteurs des androgènes – aussi appelé anti androgènes. Ce groupe comprend l'acétate de cyprotérone, la spironolactone, la drospérinone, et le flutamide, et le calutamide.
- L'autre groupe comprend des agents qui diminuent la production d'androgènes par les ovaires et les glandes surrénales. Ce groupe comprend les contraceptifs oraux et les glucocorticoïdes (116).

## **II. 2. 4. 1. Antiandrogènes :**

### **II. 2. 4. 1. 1. Acétate de cyprotérone :**

L'acétate de cyprotérone (Androcur®) 25 ou 50 mg/j associé à l'estradiol

Par voie orale, 20 jours sur 28, est efficace dans l'acné de la femme, notamment

En cas d'hirsutisme ou d'alopecie androgénogénétique associée. La tolérance est

Bonne (117).

C'est un progestatif antigonadotrope et antiandrogénique. Son mécanisme d'action est double. D'une part il induit une réduction de la sécrétion de FSH et LH. Ce qui diminue la sécrétion ovarienne d'androgènes. D'autre part, il empêche la fixation de la dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique et freine l'activité de la 5 $\alpha$  reductase.

L'acétate de cyprotérone peut être utilisé dans les acnés sévères ne répondant pas aux cyclines ou à l'isotrétinoïne, ou des les acnés s'accompagnant d'une hyperandrogénie fonctionnelle. Il est prescrit à la dose de 50 à 100mg par jour.

Cependant cette molécule n'a pas d'AMM dans le traitement d'acné [118].

Ainsi la pilule estroprogestative DIANE® 35 et ses génériques, associant acétate de cyprotérone (2 mg) et éthinylestradiol (35µg) dispose d'une AMM « traitement de l'acné chez la femme ». Son efficacité est modérée et obtenue qu'après plusieurs mois de traitement (173). Sa prescription et son usage 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 le calcul de l'indice de PEARL dans les études cliniques). En mai 2013, en raison d'un risque thromboembolique veineux et artériel élevé (multiplié par 4 par rapport à une femme sans contraception hormonale), l'ANSM a décidé de suspendre les AMM de DIANE® 35 et de ses génériques. Après réévaluation de sa balance bénéfice/risque, la Commission Européenne a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable mais a restreint l'indication de DIANE® 35 au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer, après échec d'un topique ou d'une antibiothérapie orale. Par ailleurs, l'ANSM a rappelé que cette spécialité et ses génériques ont un effet contraceptif et ne doivent donc pas être associés à un autre contraceptif hormonal. Les facteurs de risques thromboemboliques (âge, tabagisme, obésité, immobilisation prolongée) doivent être pris en compte avant l'instauration d'un tel traitement. En l'absence de besoin contraceptif, la prescription d'une pilule estroprogestative n'est pas recommandée dans le but de traiter l'acné. Selon les dernières recommandations datant de 2016, le lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération) est le progestatif utilisé en première intention chez une femme acnéique souhaitant une contraception hormonale. En seconde intention, le norgestimate triphasique (180-215-250 mg), associé à l'éthinylestradiol (35µg), plus connu sous le nom TRIAFEMI®, détient, en France, l'AMM « contraception de la femme acnéique» (119).

**Tableau XIII : Agents hormonaux utilisés dans le traitement de l'acné(115)**

<b>Molécule</b>	<b>Action</b>	<b>Effets secondaires</b>	<b>Commentaires</b>
Spirolactone	Bloquer l'effet d'androgène sur les glandes sébacées. inhibe l'enzyme 5α-réductase.	Hyperkaliémie, irrégularité menstruelle, poitrine. sensibilité ou hypertrophie, malformations congénitales, effets neurologiques et gastro-intestinaux	Utilisation limitée chez les hommes en raison de la réduction du libido, impuissance, gynécomastie ; utilisé en combinaison avec l'administration orale contraceptifs ; disponibles sous forme de contraceptifs oraux médicaments ou crème topique
Flutamide	Bloc les effets des androgènes sur glande sébacée	Sensibilité des seins, bouffées de chaleur, libido réduite, Détrese gastro-intestinale, hépatite mortelle.	Féminisation du fœtus mâle ; utilisation pour acné limitée en raison du coût et de l'acné hépatotoxicité potentielle
Acétate de cyprotérone	Bloc les effets des androgènes sur glande sébacée	Maux de tête, nausées, sensibilité des seins, saignements intermittents, hépatotoxicité	Féminisation du fœtus mâle, état de pseudohermaphrodite
Contraceptifs oraux	Suppriment la production d'androgènes par les ovaires	Risque accru de thromboembolie, infarctus du myocarde ; risque potentiel du cancer du sein	L'amélioration de l'acné peut nécessiter 3 mois, l'acné peut réapparaître après un certain temps. l'arrêt de la thérapie
Flucocorticoides	Supprimer la production d'androgènes par les glandes surrénales	Risque d'ostéoporose, sang anormal sucre, suppression des glandes surrénales	Utilisation préférentielle limitée à 6 mois
Finastride	Inhibiteur de la 5-α réductase	Effet féminisant fœtal potentiel	La 5-α réductase réduit la testostérone. à la dihydrotestostérone, un peu plus androgène puissant

#### **II. 2. 4. 1. 2 Antagonistes des récepteurs androgènes :**

La spironolactone, bien que non approuvée par la FDA pour le traitement de l'acné et dont l'efficacité dans l'acné est considérée comme « indéterminée » par le groupe d'examen Cochrane, est bien tolérée par les femmes et a été utilisée en dehors de l'étiquette pendant plus de 30 ans pour traiter l'acné et l'hirsutisme. La spironolactone est contre-indiquée pendant la grossesse en raison de la féminisation potentielle d'un fœtus mâle et peut être utilisée par les femmes incapables ou réticentes à prendre des contraceptifs oraux combinés.

Flutamide est approuvée par la FDA pour le traitement du cancer de la prostate. Un récepteur non stéroïdien des récepteurs androgènes bloquant, flutamide est contre-indiqué pendant la grossesse mais efficace contre l'acné, l'hirsutisme et l'alopécie androgénique. L'acétate de cyprotérone, un anti-androgène et un progestatif, peut être utilisé seul ou en association avec de l'éthinylestradiol pour traiter l'acné.

Calutamide est une nouvelle introduction et, est prétendu être moins hépatotoxique(115).

#### **II. 2. 4. 2. Contraceptifs oraux :**

Les contraceptifs oraux combinés utilisés pour traiter l'acne contiennent : l'acétate de cyprotérone, la chlormadinone, la drospirénone et un œstrogène, habituellement l'éthinylestradiol(115).

Trois contraceptifs oraux (Estrostep, Warner Chilcott company, Inc, Fajardo, Puerto Rico ; Ortho-Tri-Cyclen, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ ; et Yaz, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc, Wayne, NJ) sont approuvés par la FDA pour le traitement de l'acné modérée chez les femmes menstruant au moins 14 ou 15 ans d'âge. Six contraceptifs oraux combinés supplémentaires sont également efficaces contre les lésions inflammatoires et non inflammatoires de l'acné faciale(115).

Les contraceptifs oraux réduisent les niveaux d'androgènes et bloquent la production de sébum. Elles sont utiles chez les femmes qui ont de l'acné et désirent la contraception. Les contraceptifs oraux sont contre-indiqués chez les patientes ayant des antécédents de thromboembolie veineuse, de maladie cardiaque, de trouble de la coagulation génétique,

d'obésité grave, de maladie hépatique, d'hypertension, de tabagisme (femmes de plus de 35 ans), de diabète sucré, de grossesse ou d'allaitement maternel, d'immobilisation pendant de longues périodes, d'antécédents de cancer et de migraine(115).

**Tableau XIV: Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques de contraceptifs oraux.**

DCI	Spécialité	Forme galénique
Levonorgestrel	Microval®, ou associée à l'éthinylestradiol : Adepal®, Daily®, Minidril®, Trinordiol®	Cp enr 0,3 mg ou en association avec 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol : cp 0,05, 0,075 et 0,125 mg
Norgestimate	Triafemi®	Cp 180, puis 215, puis 250 µg + éthinylestradiol 35 µg
Chlormadinone	Belara®	Cp pellic 2 mg + éthinylestradiol 30 µg

## **II .3) Recommandations d'utilisation et d'association des médicaments**

Le traitement local et /ou général dépendra de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité. Il est symptomatique et suspensif (hormis le traitement par l'isotrétinoïne orale).

Devant des troubles des cycles menstruels où un hirsutisme ou une acné d'apparition précoce, un bilan endocrinologique ainsi qu'une prise en charge par un endocrinologue ou un gynécologue devront être proposés (Accord d'experts)(113).

Le traitement d'attaque de première intention devra être poursuivi 3 mois avant de pouvoir juger de son efficacité et d'en modifier les modalités (Grade B).

En cas d'échec, un traitement d'attaque de deuxième intention sera initié.

Cependant, dans le grade 4 GEA ( acné sévère ),un traitement par l'isotrétinoïne orale pourra être débuté en cas d'échec du traitement d'attaque de première intention avant la fin des 3 mois en cas du risque cicatriciel important ou en cas de récurrence rapide .

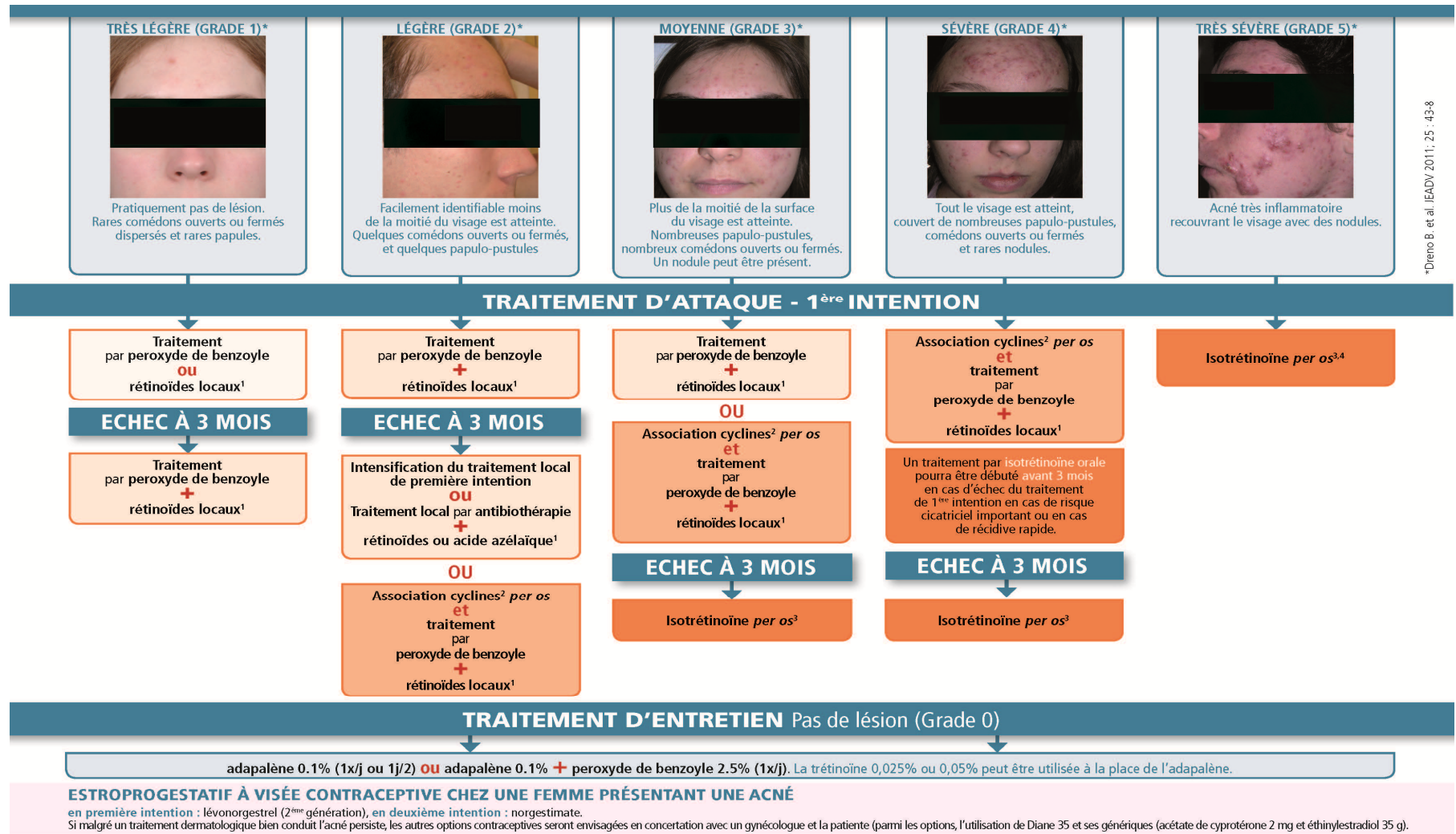
Après l'obtention d'une rémission par le traitement d'attaque, le traitement d'entretien local devra être prolongé aussi longtemps que nécessaire (Grade B).

En cas de rechute malgré un traitement d'entretien bien conduit, un traitement d'attaque sera repris en fonction de la sévérité de la récurrence (Accord d'expert).

Dans les formes sévères, l'isotrétinoïne per os permet d'obtenir une guérison dans la moitié des cas(113)

A propos du traitement local :

- La prescription d'antibiotiques locaux doit être réservée à des situations particulières et doit toujours être associée à un autre traitement local ;
- L'irritation locale doit être prévenue ou limitée par un espacement des applications (un jour sur 2 ou sur 3 par exemple) en début du traitement et l'utilisation quotidienne de crème hydratante (Accord d'expert).
- Les patients devront être informés du risque de décoloration des vêtements lors de l'utilisation du peroxyde de benzoyl(113).



\*Dreno B. et al. JEADV 2011; 25 : 43-8

Figure 10 : Algorithme de prise en charge de l'acné(113)

### **II. 3. 1. Traitement recommandes selon le stade de gravite :**

L'augmentation des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques impose une limitation de l'utilisation des antibiotiques aux situations où ils sont nécessaires (Rapport OMS)(113).

L'échelle Global Acné Evaluation (GEA) a été choisi pour décrire les différentes stades de gravite (Dreno B et Al JEADV 2011 ; 25 :43-8)(113)

## Prise en charge de l'acné / Quoi de neuf depuis les recommandations 2007

L'efficacité d'un traitement local d'entretien est démontrée. Par conséquent, les actions pour améliorer l'**adhésion** (éducation, consultations rapprochées...) sont des éléments très importants de la prise en charge.

En raison d'une **efficacité modeste** et du **risque écologique** (émergence de souches résistantes aux antibiotiques concernant de nombreuses bactéries), la place des **antibiotiques locaux** est nettement réduite.

En l'absence de donnée nouvelle démontrant une efficacité supérieure dans l'acné comparativement aux autres cyclines et conformément aux restrictions de prescription, la minocycline n'est toujours **pas indiquée** dans le traitement de l'acné.

Dans les acnés **très sévères** avec un risque cicatriciel important, l'isotrétinoïne est proposée en traitement de **première intention**.

Dans les acnés **sévères** avec un risque cicatriciel important, l'isotrétinoïne est proposée si nécessaire en **seconde intention** avant **3 mois** de traitement.

Il persiste encore des **grossesses sous isotrétinoïne**. Les **tests de grossesse** avant l'initiation du traitement, lors de son renouvellement et cinq semaines après son arrêt, sont encore insuffisamment effectués (enquête ANSM - Mars 2015). **L'objectif est de ne plus constater de grossesse sous isotrétinoïne.**

Le risque de **dépression** est plus élevé chez les adolescents présentant une acné. S'il n'a pas été démontré de risque psychiatrique lié au traitement par **isotrétinoïne** en population générale, certains patients pourraient néanmoins présenter un risque. Il est donc important de **minimiser ce risque** grâce à l'information des patients, de l'entourage et des professionnels de santé. Le risque peut être évalué lors d'un entretien avec le patient éventuellement avec l'aide de l'échelle ADRS\*.

De nouvelles données concernant le **risque thrombo-embolique** lié aux associations œstroprogestatives ont conduit à proposer une **association œstroprogestative** uniquement en cas de besoin contraceptif et de privilégier les associations contenant du levonorgestrel et du norgestimate.

Le peroxyde de benzoyle peut être prescrit pendant toute la durée de la **grossesse** et durant l'allaitement. Les indications et contre-indications des traitements locaux et généraux pendant la grossesse peuvent être consultés sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). <http://www.lecrat.org>



Recommandations de bonne pratique. Prise en charge de l'acné. Label méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS). [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) - [www.sfdermato.org](http://www.sfdermato.org) - juin 2015

\* ADRS : Adolescent Depression Rating Scale

Figure 11 : Quoi de neuf depuis les recommandations de prise en charge 2007(113)

**• Pas de lésion (Grade 0) : une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents :**

Après la fin du traitement d'attaque, un traitement d'entretien prolongé par Adapalène 0.1%(1\* /j ou 1 j /2) ou Adapalène 0.1% et peroxyde de benzoyle 2.5%(1\*/j) Grade B.

NB : la tretinoïne 0.025% ou 0.05% peut être utilisée à la place de l'Adapalène (Accord d'expert).

La confirmation de l'efficacité du traitement d'entretien par rétinoïdes topiques ou associations rétinoïdes topiques et peroxyde de benzoyle conduit à insister sur l'importance d'un traitement d'entretien local pour maintenir le résultat obtenu et ainsi diminuer la durée d'exposition à une antibiothérapie systémique(113).

**• Très légère (Grade 1) : Pratiquement pas de lésion. Rares comédons ouverts ou fermés, dispersés & rares papules.**

Les rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%) 1 ou le peroxyde de benzoyle (1\*/j) sont recommandés en première intention (Grade B).

En cas d'échec 3 mois, un traitement local associant les rétinoïdes locaux (rétinoïde 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1% et peroxyde de benzoyle 2 sur chacun des produits utilisés seul a été démontrés 3 (Grade B)(113).

**• Légère (Grade 2) : facilement identifiable ; moins de la moitié du visage est atteinte, quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules :**

Un traitement local associant les rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%) 1 et peroxyde de benzoyle 2 est recommandés en première intention. la supériorité de l'association rétinoïdes et peroxyde de benzoyle sur chacun des produits utilisés seul a été démontrés 3 (Grade B)(113).

En cas d'échec à 3 mois, il est recommandé :

En fonction des préférences du patient, la tolérance du traitement local et du retentissement sur la qualité de vie :

- Soit une intensification du traitement de première intention (changement de molécule et/ou augmentation du dosage et/ou applications plus fréquentes) (Accord d'experts)
- Soit une association rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%) et antibiothérapie locale ou acide azelaïque et antibiothérapie locale, malgré le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'antibiothérapie locale, dans le but de retarder la mise en route d'une antibiothérapie générale dont la pression de sélection s'exerce sur tout l'organisme (Accord d'experts).
- Soit un traitement antibiotique par voie orale (doxycycline 100mg /j ou lymecycline 300mg/j) associées à un traitement local associant rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%) et peroxyde de benzoyle 2-3 (Grade B). La minocycline compte tenu de son rapport bénéfice-risque n'est pas indiquée dans l'acné ;
- L'érythromycine orale (1g/j) compte tenu du très faible niveau de preuve de son efficacité et des taux de résistance importants de certaines bactéries, doit être réservée à des situations exceptionnelles (retentissement sur la qualité de vie avec contre-indication aux cyclines et échec du traitement local bien conduit), en association à des traitements locaux n'appartenant pas à la classe des antibiotiques (Accord d'experts) (113).

Il n'y a pas d'indication à utiliser d'autres antibiotiques que les cyclines, ou exceptionnellement l'érythromycine, (respectant strictement les précautions d'emploi de ces macrolides ; en raison notamment du risque d'interactions médicamenteuses) par voie orale dans l'acné (Accord d'experts).

**• Moyenne (grade 3) : plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, Nombreux comédons ouverts ou fermes. Un nodule peut être présent :**

Il est recommandé en première intention, en fonction du retentissement sur la qualité de vie et des choix du patient :

- Soit un traitement local associant rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%) et peroxyde de benzoyle 2 (Grade B).
- Soit un traitement antibiotique par voie orale (doxycycline 100mg/j ou lymécycline 300mg/j) associé à un traitement local associant rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%) 1 et peroxyde de benzoyle 2 (Grade B).
- L'érythromycine (1g/j) compte tenu du très faible niveau de preuve de son efficacité et des taux de résistance importants de certaines bactéries doit être réservés à des situations exceptionnelles (retentissement sur la qualité de vie avec contre-indication aux cyclines et échec du traitement local bien conduit), en association à des traitements locaux n'appartenant pas à la classe des antibiotiques (Accord d'experts).

Il n'y a pas d'indications à utiliser d'autres antibiotiques que les cyclines, ou exceptionnellement l'érythromycine, (en respectant strictement les précautions d'emploi de ce macrolide ; en raison notamment du risque d'interaction médicamenteuse) par voie orale dans l'acné (Accord d'experts).

En cas d'échec à 3 mois, l'isotrétinoïne orale 4 (0.5mg/kg/jour en attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg) est recommandée (Grade A)(113).

✓ **Sévère (Grade 4 GEA) : tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermes et rares nodules**

Un traitement antibiotique par voie orale (doxycycline 100mg/j ou lymécycline 300mg/j) associé à un traitement local associant rétinoïdes locaux (tretinoïne 0.025% ou 0.05% ou Adapalène 0.1%)<sup>1</sup> et peroxyde de benzoyle 2 est recommandé en première intention (Grade B).

En cas d'échec à 3 mois, l'isotrétinoïne orale 4 (au moins 0.5mg/kg en attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg) est recommandée (Grade A) 4.

Un traitement par isotretinoïne orale pourra être débuté en cas d'échec du traitement de première intention avant 3 mois en cas de risque cicatriciel ou en cas de récurrence rapide(113).

✓ **Très sévère (Grade 5) : acné très inflammatoire recouvrant le visage avec nodules**

L'isotretinoïne orale 4 (au moins 0.5mg/kg/jour en attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150mg/kg) est recommandé en première intention (Grade A ).

L'évacuation des lésions rétentionnelles par microchirurgie pourra être proposée avant l'instauration de l'isotretinoïne afin de diminuer le risque de poussées inflammatoires sévères survenant parfois en début de traitement (Accord d'experts).

Pour les formes avec forte composante rétentionnelles, l'isotretinoïne doit être débutée à dose plus faible (0.2 à 0.3 mg/kg/jour) afin de réduire les risques d'exacerbation aiguë et sévère (Acnés fulminants) (Accord d'experts)(113).

## **II. 4. Prise en charge en officine :**

Le pharmacien joue un rôle très important dans la prise en charge de l'acné. Une relation de confiance avec le patient doit s'instaurer pour que celui-ci puisse s'exprimer librement. La communication est essentielle pour la satisfaction du patient mais aussi pour la réussite des soins. Cet aspect relationnel est considéré comme aussi important que le traitement lui-même. Cette relation est vécue comme un engagement.

Généralement le patient ne retient pas tout ce que dit le médecin. Il peut alors retrouver ces informations auprès du pharmacien et dans la notice du médicament. Cependant, le contenu de ces notices est souvent complexe et la longue liste d'effets secondaires peut entraîner un défaut d'observance par crainte du patient vis-à-vis de ces effets. Le rôle du pharmacien est donc de répondre aux inquiétudes du patient et de donner des explications claires, dans un langage compréhensible. Il ne faut pas se contenter de lire rapidement l'ordonnance mais s'assurer que toutes les instructions utiles, mentionnées ou non sur l'ordonnance ont été bien comprises.

La délivrance d'un nouveau traitement doit s'accompagner de conseils sur chaque médicament. Répéter ce qui a été dit lors de la consultation médicale permet de renforcer les messages essentiels. De plus écrire sur chaque conditionnement la façon de prendre le médicament permet d'éviter les confusions pour le patient. Le pharmacien doit anticiper sur les effets indésirables qui pourraient survenir en proposant des solutions : espacements des applications, proposition d'une crème hydratante ou apaisante. Cette première délivrance est donc l'occasion d'insister sur les messages importants qui pourront participer au respect de l'observance.

Lors d'un renouvellement, il est important d'évaluer l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Le patient ne consultant son médecin que tous les 3 à 4 mois en moyenne, le pharmacien par sa disponibilité et son accès facile, constitue un interlocuteur privilégié si un problème survient au cours du traitement. Les renouvellements sont donc l'occasion pour le patient de poser ses questions. Le pharmacien peut demander au patient comment il applique les traitements topiques et selon quelle posologie. Il faut vérifier si le patient vient chercher ses médicaments régulièrement chaque mois ou si le délai entre deux renouvellements est un peu plus long ce qui peut faire évoquer un défaut d'observance. Si c'est le cas pour un traitement topique, cela peut signifier que le patient n'utilise pas assez de produit à chaque application. De même si le patient ne prend qu'une partie du traitement, il faut lui demander pourquoi et ensuite essayer de trouver des solutions pour améliorer l'observance. Il faut sensibiliser le patient sur l'usage de produits cosmétiques adaptés aux peaux acnéiques et lui expliquer que les produits utilisés doivent impérativement porter la mention << non comédogène >>. Les produits vendus en pharmacie ne sont pas comédogènes, ce n'est pas le cas de tous les produits vendus en grande surface. Enfin la grande majorité des patients a tendance à manipuler les boutons. Il faut insister sur le fait que ces manipulations intempestives provoquent une extension de l'inflammation. De plus les lésions se résorbent plus lentement. Les deux conséquences majeures sont des risques de surinfection et de cicatrices.

Le pharmacien doit pouvoir déceler une éventuelle baisse de motivation

Les questions suivantes peuvent permettre au pharmacien d'évaluer l'observance des patients :

1. Quel est le nom des médicaments que vous prenez ?
2. Au total, Combien de médicament prenez-vous chaque jour ?
3. Combien de fois par jour prenez vous vos médicaments ?
4. Quelle est la durée de votre traitement ?
5. Prenez vous :
  - Tous les médicaments prescrits
  - Les médicaments qui vous semblent essentiels
  - Aucun médicament
6. Respectez-vous attentivement les doses prescrites sur l'ordonnance ?
7. Lorsqu'il est difficile de prendre vos médicaments au moment indiqué par le médecin, vous arrive-t-il :
  - De ne pas les prendre
  - De les prendre à un autre moment de la journée
8. Prenez vous vos médicaments pendant toute la durée du traitement ?
9. Arrêtez-vous de prendre le traitement quand celui-ci ne vous semble plus utile ou que les effets indésirables deviennent trop gênants ?
10. Avez-vous tendance à arrêter le traitement quelques jours après le début s'il n'a pas d'effets immédiats ?
11. Est-ce que, en augmentant les doses de médicaments, vous pensez améliorer l'efficacité du traitement ?
12. S'il vous arrive de ne pas prendre un médicament, est-ce du à un simple oubli, à un mode d'utilisation gênant (horaires, nombres de prises,voies d'administration.. ) ?

## **II. 5. Les traitements physiques :**

Les traitements physiques dans l'acné essentiellement chez l'adolescent ont principalement un intérêt pour le traitement des cicatrices dont il existe trois types :

- les cicatrices atrophiques, par perte de substance, les plus fréquentes,
- les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes,
- les macules érythémateuses et pigmentées qui ne sont pas à proprement parler des cicatrices car elles ne sont pas définitives(120).

### **II. 5. 1. Les cicatrices de l'acné :**

#### **II. 5. 1. 1. Les cicatrices atrophiques :**

##### **II. 5. 1. 1. a. Les cicatrices en pic à glace (fig.12) :**

Elles se présentent comme des trous, fins (inférieurs à 2 mm), épidermisés, verticaux et profonds parfois jusqu'au derme profond voire l'hypoderme.



**Figure 12. Cicatrice en pic de glace**

### **II. 5. 1. 1. b. Les cicatrices en U (fig.13) :**

Ce sont des dépressions à bord abrupt, net, à fond régulier et plat. Les bords sont en général réguliers.



**Figure 13. Cicatrice en U**

### **II. 5. 1. 1. C. Les « rolling scars » (fig.14) :**

Les dépressions sont en pente douce, le fond est régulier et plat les marges régulières ou déchiquetées(120).



**Figure 14. Rolling scars**

#### **II. 5. 1. 1. d. L'élastolyse périfolliculaire (fig.15) :**

Les lésions d'élastolyse folliculaire sont constatées de façon non exceptionnelle au décours de poussées inflammatoires d'acné. Il s'agit de petites taches blanc-porcelainé de consistance molle faisant hernie par rapport au tégument environnant. Elles sont centrées par un follicule pileux et se retrouvent au niveau des localisations de l'acné, dos et poitrine, jamais sur le visage. Histologiquement, il existe une perte des fibres élastiques au pourtour des follicules pileux. Elles seraient dues à un *Staphylococcus epidermidis* générateur d'élastases. Elles sont prises à tort parfois pour des microkystes(120).



**Figure 15. Cicatrices d'élastolyse perifolliculaire**

### **II. 5. 1. 1. e. Les cicatrices complexes (fig.16) :**

C'est une association de brides cutanées, de comédons multipores, de tunnels épithélialisés intradermiques et souvent d'une inflammation persistante. Avant d'instituer un traitement, il faut apprécier la profondeur de l'atrophie, l'adhérence aux plans profonds et la rétractabilité de la cicatrice(120).



**Figure 16. Cicatrices chéloïdes**

### **II. 5. 1. 2. Les cicatrices hypertrophiques :**

Les simples cicatrices hypertrophiques sont surélevées mais ne dépassent pas les marges de la lésion initiale. Elles régressent spontanément en 12 à 18 mois. Les chéloïdes sont caractérisées par une production excessive de tissus fibreux, elles dépassent les limites de la lésion initiale, ne régressent pas spontanément et ont tendance à se reformer après l'exérèse. On les retrouve surtout sur le dos, la région préthoracique, la nuque et la mandibule (fig.17).



**Figure 17. Cicatrices complexes**

### **II. 5. 1. 3. Les taches érythémateuses ou pigmentées :**

Elles représentent le mode de guérison des lésions inflammatoires superficielles. Ce ne sont pas à proprement parler des cicatrices car elles ne sont pas définitives(120). On distingue :

#### **II. 5. 1. 3. 1. les taches érythémateuses :**

Ce sont des taches qui disparaissent spontanément en quelques semaines sans traitement et sans laisser de traces (fig. 18) ;



**Figure 18.taches pigmentées**

#### **II. 5. 1. 3. 2. les taches pigmentées :**

Ce sont qui sont spécifiques des peaux foncées et sont parfois très affichantes. Elles peuvent représenter à elles seules un motif de consultation. Elles peuvent éventuellement bénéficier d'un traitement dépigmentant (fig.19). La protection solaire est vivement recommandée dans les deux cas(120).



**Figure 19.taches érythemateuses**

## **II. 5. 2. Traitement des cicatrices :**

Le traitement des cicatrices est toujours complexe et le résultat souvent incertain. Il est rarement à la hauteur des attentes du malade et il est important de prévenir qu'une amélioration est possible mais que l'on n'obtiendra jamais une restitution ad integrum. Les méthodes sont principalement physiques et nécessitent la mise en place d'une stratégie basée sur une association de traitements. Les traitements sont différents suivant que l'on a affaire à des cicatrices hypertrophiques ou atrophiques.

–On doit traiter à distance des poussées, sur une acné stabilisée. Il faut donner au malade un temps de réflexion : un malade très demandeur de traitement des cicatrices sera beaucoup moins exigeant quelques mois plus tard, car l'inflammation ayant disparu les cicatrices sont nettement moins visibles(120).

### **II. 5. 2. 1. Traitement des cicatrices atrophiques :**

Les techniques chirurgicales Ce sont l'excision, les techniques du punch et l'incision sous cutanée ou subcision.

#### **II. 5. 2. 1. a. L'excision :**

L'excision chirurgicale simple des cicatrices est une méthode simple et facile, elle se pratique au bistouri simple. Le bon résultat initial est souvent gâché par l'élargissement progressif après ablation des points due à la sclérose sous-jacente. Les indications sont les cicatrices linéaires ou les petites cicatrices en pic à glace. On peut laisser une incision au punch (2 mm ou moins) cicatriser en deuxième intention. Les ponts cutanés et les tunnels peuvent aussi bénéficier de cette technique dont le bon résultat est amélioré par un relissage(120).

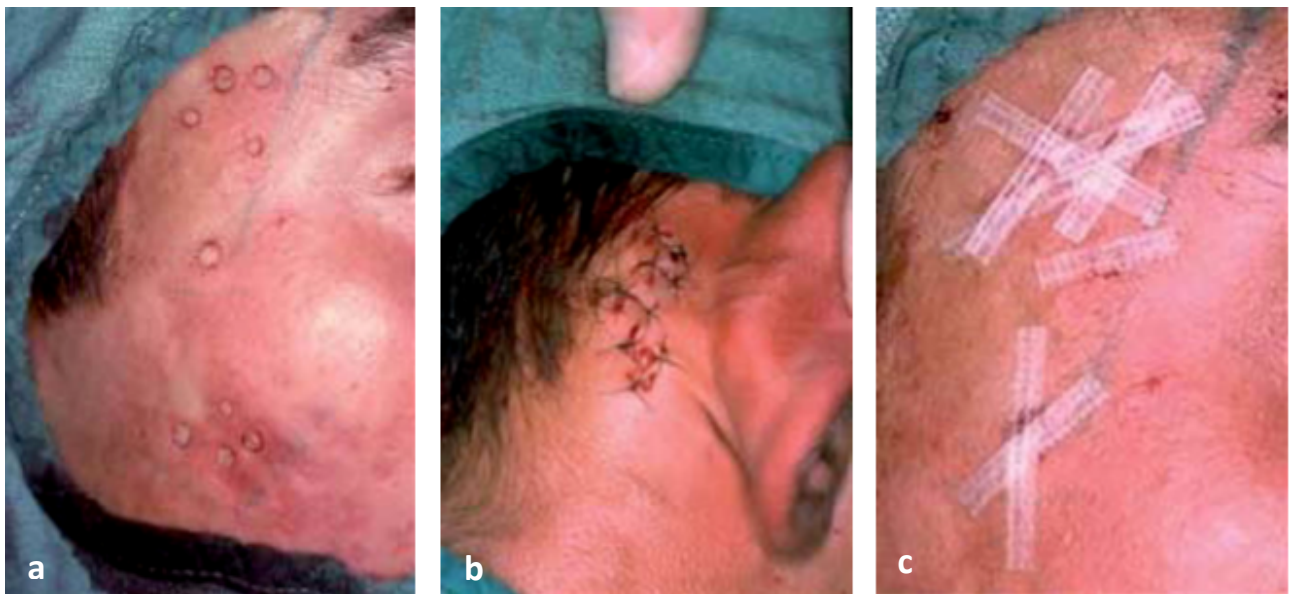
#### **II. 5. 2. 1. b. La technique du punch :**

L'exérèse au punch convient aux cicatrices étroites et profondes (2 mm ou moins). On peut laisser cicatriser en deuxième intention.

Le relèvement convient aux cicatrices de 3 mm ou plus avec une base de bonne qualité, sans sclérose ni rétractation. Le punch utilisé doit être de même taille que la cicatrice, on va

jusqu'à la graisse sous-cutanée, puis on relève le fragment jusqu'à la hauteur de la peau environnante. Ceci est maintenu en place par des stéri strips ou des points si la surface le nécessite(120).

– Les transplantations de microgreffes conviennent aux cicatrices fibreuses en pic à glace. La cicatrice est retirée au punch et remplacée par un greffon pris dans une zone de peau de coloration et d'épaisseur identique (généralement rétro auriculaire). Le fragment doit être dégraissé, sinon il peut se mettre en boule. Il doit avoir un diamètre de 0,5 mm de plus que le site receveur (fig.20). Le résultat de toutes ces exérèses est amélioré par des techniques de relissage. Si la dermabrasion suit de 4 à 8 semaines l'utilisation du punch la cicatrice devient presque inapparente. Il a été montré que si le resurfacement est pratiqué dans cette période post-opératoire, la cicatrisation est de type foetal qui est beaucoup plus rapide et ne connaît pas les cicatrices(120).



**Figure 20. a. Excerese b. Site donneur c. Microgreffes en place**

### II. 5. 2. 1. C. L'incision sous-cutanée ou subcision (Fig.21) :



**Figure 21. Subcision**

La subcision est la technique par laquelle les trousseaux fibreux qui tirent le fond des cicatrices vers le bas sont tranchés à l'aide d'une aiguille hypodermique que l'on fait aller et venir parallèlement à la surface de la peau (comme pour une liposuction). Cette technique qui se fait sous anesthésie locale convient particulièrement aux rolling scars. La section des adhérences et la néocollagénèse provoquent une nette amélioration. Il faut éviter la zone pré-auriculaire (émergence du facial) les tempes et les branches horizontales des mandibules (branches superficielles du facial) afin de ne pas les léser (fig. 21)(120).

### II. 5. 2. 1. d. Les techniques de relissage :

Elles ont pour but de régulariser la surface cutanée et d'induire une néocollagénèse. Elles conviennent aux cicatrices du visage, de profondeur moyenne, non rétractiles. Elles ne sont pas adaptées en cas d'atrophie importante car il n'y aura pas de néocollagénèse.

Elles sont souvent pratiquées après les techniques chirurgicales précédentes qu'elles complètent et dont elles affinent le résultat. Elles sont nombreuses. **Ce sont la dermabrasion, la laserabrasion, le peeling chimique à l'acide trichloracétique, le peeling au phénol, la photothermolyse sélective au laser Fraxel et le relissage par radiofréquence et par électrochirurgie.**

Quelle que soit la technique utilisée, l'éviction sociale dure une dizaine de jours et des soins infirmiers sont nécessaires pendant cette période. Des rougeurs persistent pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Et suivant le type de peau, il peut exister des troubles pigmentaires à type d'hyper ou d'hypopigmentation voire d'achromie si l'abrasion a été trop profonde(120).

### II.5. 2. 1. d. 1. La dermabrasion (fig. 22) :



**Figure 22. Dermabrasion**

C'est la plus ancienne technique qui garde ses adeptes. Elle nécessite une anesthésie soit en bloc, soit générale. C'est un acte sanglant et très opérateur dépendant. On abrase l'épiderme et le derme papillaire en descendant jusqu'au derme réticulaire y compris la partie supérieure des annexes. La réépithélialisation et la pigmentation se produisent à partir de la portion résiduelle des follicules pileux, des glandes sébacées et des conduits sudoripares. Il n'y a pas d'effet thermique et probablement à cause de cela, une moindre néo collagénèse qu'avec le laser CO<sub>2</sub>(120).

### II. 5. 2. 1. d. 2. La laser-abrasion (fig.23) :



**Fig. 2. Left:** CO<sub>2</sub> laser resurfacing 1 day after treatment with ablation. **Right:** One day after FP with only mild redness and swelling.

**Figure 23. Laser abrasion**

Les tissus sont vaporisés par le passage du laser CO2 qui agit par un effet ablatif et thermique, ce dernier favorisant la néocollagénèse. On procède par plusieurs passages. C'est un acte non sanglant peu opérateur dépendant. La cicatrisation est plus longue qu'avec la dermabrasion ainsi que la rougeur résiduelle. Le laser erbium est purement ablatif. Certains auteurs combinent les deux, ce qui assure une cicatrisation plus rapide que le laser CO2 seul(120).

#### **II.5. 2. 1. d. 3. Le peeling à l'acide trichloracétique (TCA° à 33 p. 100) :**

Il est en général insuffisant pour améliorer notablement les cicatrices, il est utilisé souvent conjointement avec une technique d'abrasion pour les zones fragiles (paupières) ou sur les peaux foncées. Sur ces dernières, l'auteur utilise d'abord une solution de Jessner (acide salicylique 14g, résorcine 14g, acide lactique à 85p.100 dans de l'alcool éthylique à 95p.100 14ml) à visée kératolytique. Après l'application de la solution de Jessner jusqu'à obtention d'un léger givrage, on applique le TCA à 33 p.100 jusqu'à un blanchiment complet. Du TCA à 50 p. 100 peut être utilisé pour traiter les bords des cicatrices les plus profondes. À partir de la deuxième semaine, il est recommandé d'utiliser une crème à 2 p. 100 d'hydroquinone. Une crème à la xylocaïne apaise la sensation de brûlure ressentie après l'application du TCA(120).

#### **II.5. 2. 1. d. 4. Le peeling au phénol :**

Méthode au peeling mais plus profond, mais a une toxicité systémique cardiaque et rénale qui limite son utilisation. De plus il est mélanotoxique et peut induire des hypopigmentations : la peau prend une couleur « blanc porcelaine ». Il est peu pratiqué en France(120).

#### **II. 5. 2. 1. d. 5. Un resurfacing électro-chirurgical :**

Méthode qui peut être obtenue grâce à l'utilisation de multiélectrodes bipolaires qui ont pour propriété d'éliminer les tissus mous avec une hémostase simultanée. Cette technique, utilisée dans le vieillissement cutané, n'a pas encore été appliquée au traitement des cicatrices d'acné(120).

## II. 5. 2. 1. d. 6. La photothermolyse fractionnée :

Ou (Laser Fraxel) est une toute nouvelle technique, moins invasive que les lasers ablatifs, puisqu'elle ne nécessite ni anesthésie, ni éviction sociale, et qui semble obtenir des résultats à peu près comparables. Ce laser de 1 550 nm traite des microzones non jointives (2000/cm<sup>2</sup> ou plus). La technique n'est pas totalement ablatif, mais plutôt microablatif fractionnée car l'épiderme n'est pas détruit entre ces microzones, ce qui permet une cicatrisation rapide en 24 heures. Cette technique nécessite quatre séances au moins et le traitement à l'inconvénient d'être nettement plus coûteux que la dermabrasion ou les lasers ablatifs (fig.24). Toutes ces techniques de relissage ne doivent pas être entreprises lors d'un traitement par isotrétinoïne et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Ceci est précisé dans les mentions légales du produit qui ont été modifiées en septembre 2004 : « Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement d'hypo ou d'hyperpigmentations post-inflammatoires au niveau des zones traitées. »(120).

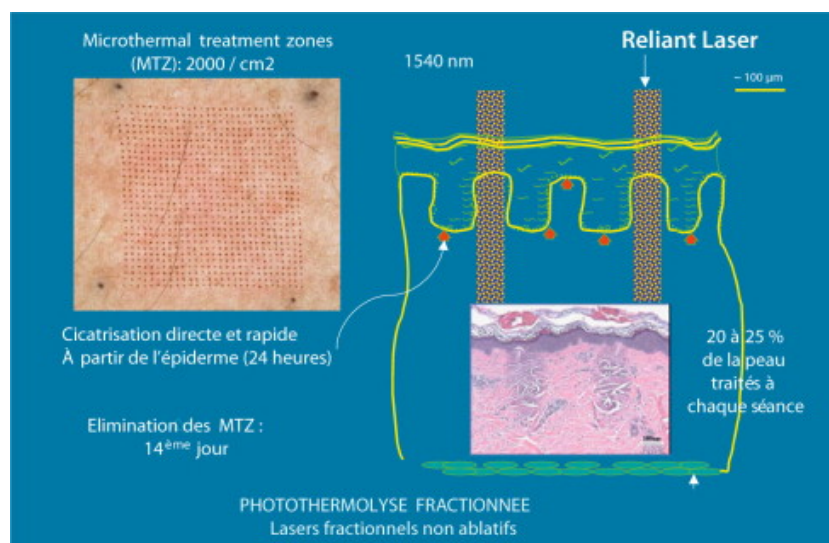


Figure 24. Laser fraxel

Les techniques de comblement Elles sont pour but d'aplanir la dépression en injectant un produit de comblement intra dermique. Elles conviennent

Aux cicatrices souples, non fibreuses et non adhérentes à pente douce. De nombreux produits pouvant être utilisés en toute sécurité existent : on peut citer entre autres le collagène bovin (nécessitant un test préalable), le collagène autologue, l'acide hyaluronique, l'Artecoll et la transplantation d'autograsse. Cette dernière n'est pas une bonne indication car les cellules adipeuses sont fragiles et ont peu de chances de survivre dans un tissu peu ou mal vascularisé comme les cicatrices. Tous ces produits sont résorbables et doivent donc être renouvelés ce qui entraîne un coût élevé(120).

### **II. 5. 2. 1. d. 7. Autres techniques :**

Ce sont la microdermabrasion, l'acide trichloracétique focalisé et le maquillage.

#### ***II.5. 2. 1. d. 7. 1. La microdermabrasion***

Elle consiste en la projection de microbilles d'oxyde d'aluminium. Chaque séance nécessite 20 passages environ, jusqu'à l'obtention d'un saignement superficiel. La cicatrisation est rapide et simple. Elle ne nécessite pas d'anesthésie et l'éviction sociale est de quelques jours, tout dépend de la profondeur atteinte. Elle n'est utilisée dans le traitement des cicatrices que comme technique d'appoint. Elle est en elle-même peu efficace dans cette indication(120).

#### ***II. 5. 2. 1. d. 7. 2. L'acide trichloracétique focalisé (fig. 25) :***

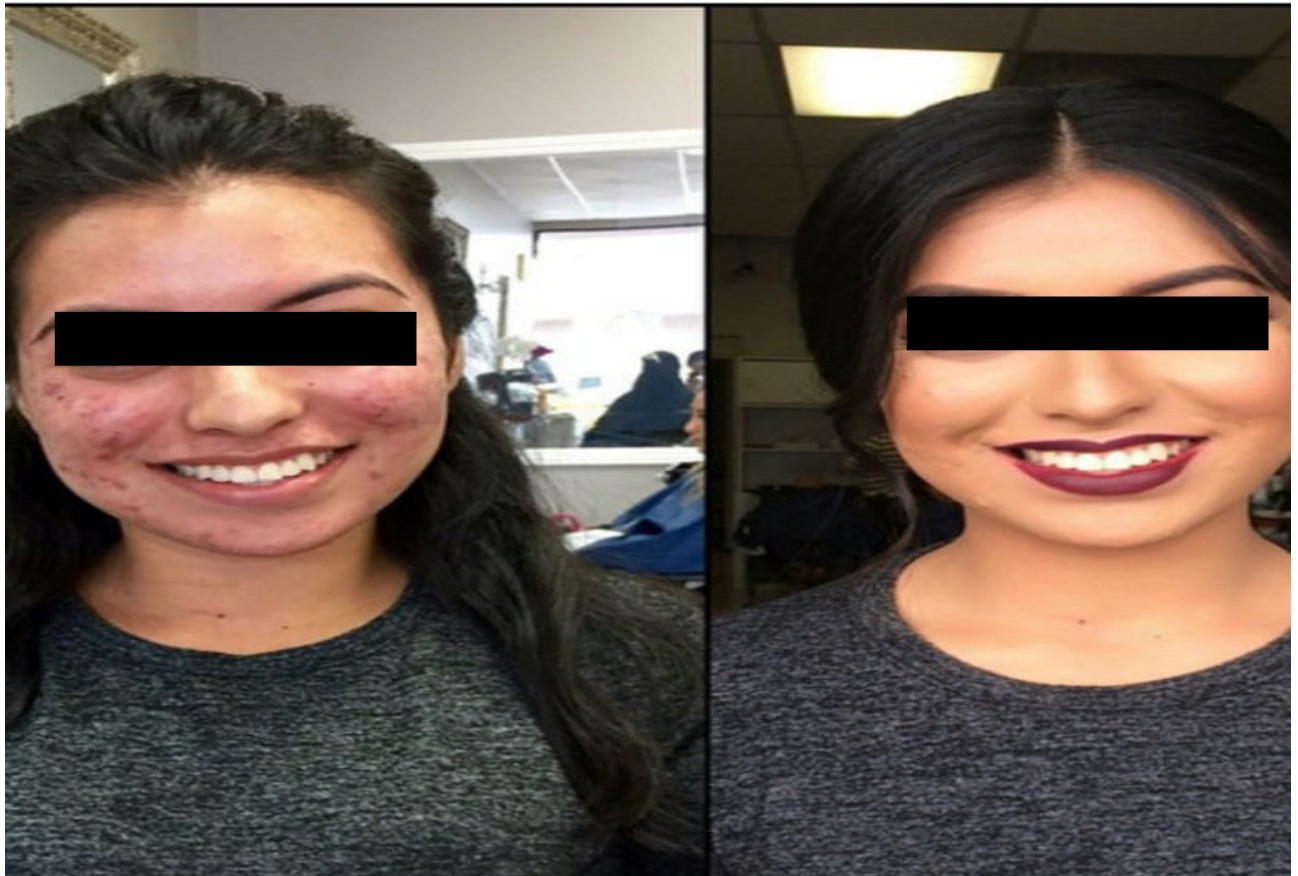


**Figure 25. Acide trichloracétique**

On sait que l'application d'acide trichloracétique entraîne une augmentation de l'épaisseur du derme par une augmentation du volume du collagène, des glycoaminoglycannes et de l'élastine. Plus le peeling est profond et plus les résultats sont appréciables, mais la rançon cicatricielle est importante de même que l'hyperpigmentation sur les peaux foncées. Pour obtenir les meilleurs effets d'un TCA très concentré sans en avoir les inconvénients, Lee propose d'appliquer le TCA à 65 p. 100 ou à saturation à l'aide de bâtonnets aiguisés au fond de la cicatrice en appuyant fortement environ pendant 10 secondes jusqu'à obtention d'un givrage. La cicatrisation est rapide sans effets secondaires car les tissus adjacents ont été épargnés de même que les annexes. L'application de TCA très concentré est assez douloureuse et est suivie d'un blanchiment intense, puis de croûtes pendant une huitaine de jours. Il faut donc des patients assez motivés, mais les résultats de Lee sont convaincants (82 p. 100 de répondeurs avec le TCA à 65 p. 100 et 94 p. 100 avec le TCA à 100 p. 100). Une pommade antibiotique est appliquée pendant 2 à 3 jours. Le sujet garde des croûtes pendant environ une semaine (fig. 15). Trois à 6 séances, espacées de 1 à 3 mois, sont nécessaires en général pour obtenir un bon résultat. Cette technique est très opérateur dépendant(120).

#### ***II. 5. 2. 1. d. 7. 3. Le maquillage :***

Le maquillage est une étape importante de la prise en charge des cicatrices d'acné. Il faut d'abord déterminer ce qui constitue l'aspect disgracieux, imperfection de couleur ou imperfection de relief, et ensuite savoir si ce camouflage doit être discret, invisible (obligatoire chez l'homme) ou peut s'intégrer à un maquillage complet (teint, yeux, lèvres) voire sophistiqué (fards), ce qui rendra la tâche plus facile. Pour masquer les imperfections de couleurs, telles que cicatrices rouges, violacées sur une peau claire ou hyperpigmentées sur une peau foncée, on choisira pour le maquillage du teint des correcteurs riches en pigment (Couvrance Avène®, Tolériane Teint®). Au préalable, si la différence de teinte est importante, on peut utiliser un correcteur jaune ou vert (stick Avene®, correcteur Unifiance®)(120).



**Figure 26 : Maquillage et correction des cicatrices de l'acne**

Pour des cicatrices peu nombreuses et un maquillage invisible le Touch Pro Unifiance® est le plus couvrant, il s'applique par petites touches que l'on estompe progressivement pour retrouver la teinte normale de la peau. Concernant les imperfections de relief, s'il s'agit de cicatrices déprimées, certains produits contiennent des particules qui réfléchissent la lumière et atténuent les zones d'ombre (Fond de teint fluide Unifiance®). Leur texture fine leur permet de tapisser le fond des cicatrices ; il faut les appliquer en tamponnant pour leur faire pénétrer toutes les imperfections de relief. Les cicatrices hypertrophiques sont les plus difficiles à camoufler. On essayera de les estomper au mieux mais tout l'art du maquillage sera de mettre en valeur des yeux, une bouche qui attireront le regard et les feront oublier(120).

**❖ Indications :**

Les techniques dépendent de plusieurs paramètres : le type des cicatrices, leur profondeur, leur nombre, leur localisation et le degré de rétraction et d'adhérence aux plans profonds.

✓ Les cicatrices en pic à glace : l'excision suivie ou non de microgreffes ou le TCA focalisé suivis d'un relissage sont sans doute les meilleures techniques.

✓ Les cicatrices en pente douce ou rolling scars nécessitent une association de traitements. Les plus petites seront excisées. S'il existe des adhérences ou qu'elles sont rétractées, on aura recours à la subcision. Un relissage final apportera toujours une amélioration supplémentaire. S'il existe une indication du comblement, celui-ci sera fait après le relissage(120).

✓ Les cicatrices en U à bords escarpés seront traitées comme les précédentes.

✓ Les cicatrices complexes sont très difficiles à traiter et nécessitent une grande expérience. Le malade doit être prévenu des difficultés du traitement et de l'établissement d'un programme. On peut associer pratiquement toutes les techniques. L'ablation chirurgicale des brides et l'ouverture des tunnels sont indispensables car c'est le seul moyen d'arrêter l'inflammation. Les macrocomédons, souvent associés dans le dos, seront extirpés, puis sera appliqué du TCA à 33 p. 100 afin d'éviter la récurrence.

✓ Pour l'élastolyse périfolliculaire, il n'y a pas de traitement efficace(120).

## **II. 5. 2. 2. Traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes :**

Ces cicatrices post-acnéiques n'offrent pas de particularité par rapport aux autres du même type non acnéique mais on peut raisonnablement extrapoler les techniques aux cicatrices post-acnéiques. De nombreuses méthodes peuvent être utilisées : ce sont la cryothérapie, la cryochirurgie, les injections de corticoïdes, les pansements à la silicone, la pressothérapie, le laser, la bléomycine, le 5 FU et plus récemment l'imiquimod, l'exérèse intra chéloïdienne suivie ou non de radiothérapie. La multiplicité de ces techniques démontre, s'il en était besoin, leur efficacité incomplète. Les méthodes les plus agressives ne seront utilisées que dans les cicatrices chéloïdes(120).

### **II. 5. 2. 2. 1. La cryothérapie :**

Elle se fait au coton ou par projection d'un jet d'azote liquide. Le centre de la chéloïde est d'abord traité jusqu'à extension du blanchiment sur les bords mais ne doit pas les

dépasser. Les chéloïdes jeunes (moins de 2 ans) ont plus de chance d'être améliorées que les plus anciennes. L'aplatissement de la chéloïde se fait progressivement en plusieurs séances espacées en général d'un mois, temps nécessaire à la cicatrisation de l'application précédente. De bons résultats sont obtenus dans environ 70 p. 100 des cas. Il peut y avoir un risque d'hypopigmentation sur les peaux foncées(120).

#### **II. 5. 2. 2. 2. La cryochirurgie :**

L'application de l'azote se fait à l'aide de cryodes qui permettent d'apprécier la profondeur par impédancemétrie. Les applications sont de 30 secondes environ. Plusieurs séances, espacées d'un mois, sont en général nécessaires pour obtenir un résultat satisfaisant : 60 p. 100 de bons et excellents résultats. La douleur locale et des troubles de la pigmentation (hypo ou hyper) sont les seuls effets secondaires. Ce traitement peut être suivi par un relissage (fig. 16)(120).

#### **II. 5. 2. 2. 3. Les injections de corticoïdes :**

Pour plusieurs auteurs, les injections de corticoïdes restent le pilier du traitement des cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes. On utilise le plus souvent l'acétonide de triamcinolone (Kenacort retard®). Les injections sont faites superficiellement avec une aiguille de 30 gauge, les chéloïdes sont dures à infiltrer et l'injection douloureuse. Une anesthésie locale sous cutanée 10 à 15 minutes avant l'infiltration diminue beaucoup la douleur. Dans une série limitée, Layton compare les injections de corticoïdes avec la cryothérapie. Le résultat est meilleur avec cette dernière sur des lésions récentes, vasculaires(120).

#### **II. 5. 2. 2. 4. Les pansements à la silicone (Cica care®, Medigel®) :**

Ils sont utilisés pour prévenir l'apparition de chéloïdes ou pour réduire les cicatrices déjà formées. Les résultats sont contradictoires suivant qu'il s'agit de la prévention ou du traitement. Dans une étude, des cicatrices de réduction mammaire ont été traitées par l'application de feuilles de silicone ou de gel à la silicone : il n'y a eu aucun effet préventif de l'application de l'un des deux produits. Par contre, un soulagement des symptômes (prurit et douleurs) ainsi qu'un aplatissement des chéloïdes sont revendiqués par plusieurs auteurs.. Le

mécanisme de cet effet bénéfique n'a pas été élucidé, mais de nombreux auteurs s'en servent, soit seul, soit associé aux injections de corticostéroïdes, ou après des techniques chirurgicales(120).

#### **II. 5. 2. 2. 5. La pressothérapie :**

Les techniques de compression continue ne sont pas récentes et ont été mises au point pour traiter les cicatrices de brûlures qui sont souvent hypertrophiques ou chéloïdes. Deux fabricants principaux proposent en France ces «orthèses de compression» (Cicatrex® et Medical Z®). Six à 10 mois de compression continue sont nécessaires. Prévus pour traiter les brûlés à n'importe quel endroit du tégument, ces vêtements se font sur mesure. Le vêtement doit être porté le plus longtemps possible au cours du nyctémère. Ce mode de traitement peut paraître extrêmement lourd pour le malade. Tout dépend de l'importance des cicatrices et du retentissement psychologique. C'est le traitement qui, d'après les «brûlologues », donne de loin le meilleur résultat. Les indications de la pressothérapie sont données par le test de vitropression(120) :

- s'il est positif (la cicatrice blanchit sous l'effet de la pression), c'est le signe que la cicatrice est encore en phase inflammatoire évolutive : elle peut bénéficier de la compression continue qui va diminuer sa vascularisation et l'atrophier.
- s'il est négatif (la cicatrice ne réagit pas à la pression appuyée), c'est une cicatrice fixée, qui a terminé sa maturation : la compression continue sera inefficace. Il faut employer une autre technique. La compression modifie la structure histologique de la cicatrice hypertrophique, en réorganisant la matrice extracellulaire qui se rapproche de celle d'une cicatrice normale(120).

#### **II. 5. 2. 2. 6. Le laser.**

Des auteurs ont utilisé le laser à colorant pulsé 585 nm. Mais le résultat est plus visible sur la couleur et la texture de la chéloïde que sur son épaisseur. Une autre étude ne montre aucune amélioration en utilisant cette technique associée à l'application de gels de silicone : quatre séances à 8 semaines d'intervalle, les feuilles de silicone étant portées entre les séances. Une étude pilote a utilisé le laser IPL (intense pulsed light) par rapport au laser à

colorant pulsé. Il apparaît que ces deux lasers sont égaux en efficacité dans l'amélioration de l'aspect de la cicatrice mais que le laser IPL minimise les risques de purpura. C'est pourquoi en dehors du risque de récurrence, il est inutile d'utiliser la dermabrasion et la laser-abrasion sur les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques qui ne possèdent aucune annexe(120).

#### **II. 5. 2. 2. 7. Bléomycine, 5 FU et Imiquimod.**

– **La bléomycine** a également été utilisée dans des chéloïdes qui n'avaient pas répondu aux injections de corticostéroïdes. Des injections multiples au dermojet (0,1 ml de bléomycine (1,5 IU/ml), séparées de 0,5 mm, sont répétées chaque mois jusqu'à aplatissement complet de la chéloïde. Les effets secondaires observés ont été l'hyperpigmentation et l'atrophie. Le 5 FU est utilisé par Fitzpatrick mélangé à un corticoïde retard associé au laser à colorant pulsé.

– Enfin **l'imiquimod** en crème à 5 p. 100 a été utilisé en application lors de l'exérèse de chéloïdes. Le produit est appliqué dès le soir de l'intervention et pendant plusieurs mois. Cette étude pilote demande à être contrôlée mais les résultats semblent très intéressants(120).

#### **II. 5. 3. Les traitements chirurgicaux :**

Les traitements chirurgicaux ne doivent pas être utilisés seuls dans le traitement des cicatrices chéloïdes. Ils peuvent être proposés lorsque les traitements médicaux ont échoué.

– **L'excision** et la suture doivent être intra-chéloïdiennes et suivies de massage avec des corticoïdes de classe I, ou des injections de corticoïdes 4 à 6 semaines après l'exérèse.

– **L'exérèse** chirurgicale peut également être suivie d'endocurie-thérapie par fil d'iridium 192. Cette technique nécessite une hospitalisation et le malade doit être indemne de toute radioactivité, contrôlée avant de quitter l'hôpital. La radiothérapie (12 grays en 3 séances) dans les 24 heures qui suivent l'exérèse est une autre possibilité. Cette technique est très peu utilisée et présente des risques (radiodermite). Elle donne d'après les auteurs d'excellents résultats dans les chéloïdes des lobes des oreilles(120).

## **II. 6. Retentissement psychologique de l'acné et qualité de vie :**

Etant une maladie qui ne menace pas le pronostic vital, l'acné est une dermatose souvent sous-estimée par les professionnels de santé. Cependant elle est susceptible d'engendrer des effets aussi bien psychologiques que physiques non négligeables chez les adolescents en impactant sur leur vie socio-culturelle et chez les adultes (et surtout la femme) sur leur vie socio-professionnelle.

### **II. 6. 1. Troubles psychiatriques : rappels et modalités de surveillance :**

L'acné, en particulier la forme sévère, peut s'accompagner, en dehors de tout traitement, de troubles de l'humeur, de dépression, d'une altération de l'image de soi, parfois favorisés par la période de l'adolescence. Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques ainsi que de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été signalés lors d'un traitement par isotrétinoïne(113).

Aussi, avant de débiter le traitement, tous les patients, hommes et femmes, doivent :

- \_ être informés sur le risque éventuel de survenue de troubles psychiatriques. Une discussion sur les difficultés psychologiques possibles au cours de l'acné et/ou de son traitement doit avoir lieu avec les parents des patients mineurs ;
- \_ faire part de leurs antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques.

Pendant et après l'arrêt du traitement, les patients doivent informer leur médecin de tout changement d'humeur ou de comportement. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients présentant des antécédents de dépression et de surveiller des éventuels signes de dépression chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. Par ailleurs, il est recommandé de diriger le patient vers une consultation psychiatrique en cas de(113) :

- \_ Verbalisation d'idées suicidaires ;
- \_ Manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale ou troubles significatifs du comportement ;
- \_ Persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs ;
- \_ demande spontanée du patient ;
- \_ Et de manière générale dès qu'il existe un doute. Le groupe de travail ayant mené ces recommandations souhaite préciser par ailleurs les points suivants : Lors de l'entretien avant le début du traitement et lors des consultations de suivi, les signes suivants pourront être particulièrement recherchés(113) :
  - \_ Une rupture, un changement dans le comportement, de la tristesse ;
  - \_ Une irritabilité importante ;
  - \_ Une tendance à l'isolement, au repli sur soi avec rupture des liens ;
  - \_ Le sentiment d'un entourage vécu comme hostile par le patient.

En plus de l'entretien, le médecin pourra éventuellement s'aider d'un outil d'évaluation, tel que l'échelle de dépression Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) et/ou demander un avis spécialisé (Accord d'experts)(113). Il est recommandé de faire un courrier d'information au médecin traitant et si possible d'informer l'entourage du patient si ce dernier est d'accord (Accord d'experts). Le but de ce courrier est d'avertir le médecin traitant du suivi nécessaire et des risques liés à cette molécule, notamment psychiatrique et de tératogénicité. Les cas rapportés se situant majoritairement dans les 3 premiers mois après le début du traitement, une consultation mensuelle est recommandée, particulièrement durant cette période (déjà effectif chez les femmes dans le cadre du programme de prévention du risque de grossesse) (Accord d'experts). Prise en charge de l'acné(113).

## **II. 6. 2. Le concept de qualité de vie :**

La mesure de la QdV chez les malades atteints d'affections dermatologiques apporte un aspect complémentaire dans l'appréciation des symptômes, car elle permet une autre perception par le malade de son affection. En effet, la QdV des malades est affectée par les

conséquences des différentes interventions de santé qu'ils subissent. L'évaluation de la répercussion ressentie par les malades des interventions médicales sur la QdV est un impératif éthique de la recherche thérapeutique. Cette évaluation peut être faite par des questionnaires administrés aux patients.

La mesure de QdV est particulièrement utile au cours des affections chroniques (121). Si dans la plupart des cas, les maladies dermatologiques ne mettent pas en jeu le pronostic vital, elles ont un impact majeur sur l'état psychologique des malades, leurs relations sociales, et leurs activités quotidiennes. Les échelles de QdV sont des instruments qui évaluent cet impact en prenant en compte la perception de l'affection par les malades. Cette donnée peut être utilisée notamment dans les essais cliniques pour l'évaluation d'agents thérapeutiques, mais aussi pour la prise en charge des malades.

En dermatologie, la mesure de la QdV peut faire appel à des échelles génériques (non dermatologiques), à des échelles génériques dermatologiques ou à des échelles spécifiques de maladies comme le cas du questionnaire CADI.

Les échelles génériques sont censées être universelles et utilisables dans tout processus pathologique, les échelles génériques dermatologiques (122) ont une utilisation restreinte à notre spécialité et enfin les échelles spécifiques de maladies sont utilisées pour une seule pathologie cutanée (123). Leur expression est fortement dépendante du contexte culturel.

### **II. 6. 2. 1. Qualité de vie dans l'acné :**

L'acné est le type même de l'affection cutanée ayant un retentissement psychologique important, interférant dans les relations personnelles et professionnelles du patient au quotidien, et ce pour deux raisons essentielles :

1. L'acné survient le plus souvent à l'adolescence, période de vie où le jeune est à la recherche de son identité, de sa place au sein de la société. L'acné altère son image renvoyée au quotidien par le miroir.
2. L'acné est localisée avant tout sur le visage et donc difficile à dissimuler.

Par ailleurs, l'évaluation du retentissement de l'acné demeure difficile pour le médecin, car elle n'apparaît pas directement liée à l'intensité des lésions d'acné et l'on ne trouve pas toujours un parallélisme entre l'amélioration des lésions sous traitement et l'amélioration de la qualité de vie.

Ce qui est certain, c'est que l'examen clinique ne permet pas, dans l'acné, d'évaluer la détresse psychologique associée ce qui rend la grille de QdV un outil complémentaire important pour le médecin.

Ce qui est aussi important à considérer, c'est que depuis quelques années, deux profils différents d'acné se dégagent : l'acné du jeune, avec la problématique de l'adolescent, et l'acné de l'adulte notamment la femme insérée dans la société, pour laquelle les relations professionnelles tiennent une place prépondérante. Le retentissement sur la QdV semble différent entre ces deux formes, l'acné de la femme paraissant induire un retentissement psychologique plus important à intensité égale de lésions d'acné (124).

## **II. 6. 2. 2. Les moyens de mesure de QdV dans l'acné :**

### **❖ Échelles globales dermatologiques dans l'acné :**

Deux échelles de QdV ont été particulièrement évaluées dans l'acné.

\* **Skindex** : il a été déjà utilisé pour évaluer l'acné chez l'adulte. Il confirme ce qui est spécifique à cette affection, à savoir que le retentissement psychologique, émotionnel, a plus d'impact sur la QdV que les symptômes cliniques. Cela notamment été montré en comparaison avec une autre affection cutanée comme le psoriasis (125). Il permet de bien mettre en évidence cette différence entre acné de l'adulte et acné du jeune.

Le retentissement sur la QdV est plus important chez l'adulte que chez le jeune et son amélioration est plus liée au résultat thérapeutique.

\* **DLQI** : elle a surtout comme intérêt de permettre une bonne évaluation de l'évolution de la QdV sous traitement.

Les études montrent qu'il existe une assez bonne corrélation entre l'évolution de l'échelle et l'amélioration des lésions sous traitement (126), mais cette corrélation est surtout sensible avec l'isotrétinoïne.

\* **Autres échelles** (moins testées dans l'acné) : **le DSQL** (127) qui vise surtout à analyser l'impact des maladies cutanées sur les perceptions de soi, la vie sociale montre que la corrélation entre signes cliniques et retentissement sur la QdV est faible, confirmant donc ce point très spécifique à l'acné. A noter aussi qu'une échelle pédiatrique a été testées sur l'acné de l'enfant,

Le CDLOI montrant un retentissement de L'acné sur la QdV dès le jeune âge (128).

#### ❖ **Echelle spécifiques de l'acné :**

\* **L'ADI** comprenant 10 questions pour l'évaluation du retentissement psychologique de l'acné (129).

\* **Le CADI** : c'est notre questionnaire utilisé, qui est conçu pour une utilisation chez les adolescents et les adultes atteints d'acné. Il est explicite et peut être simplement remis au patient à qui on demande de le remplir sans avoir besoin d'explications détaillées.(130)

Le CADI est disponible au téléchargement dans plusieurs langues (arabe, cantonais, français, persan, serbe et ukrainien) et il n'y a aucun frais pour son utilisation.

Il comporte 5 items :

- Item 1 recherche les émotions ressenties.
- Item 2 consiste à détecter l'impact de l'acné sur les relations du malade.
- Item 3 cherche les conduites d'évitement.
- Item 4 constate les sentiments d'angoisse.
- Item 5 donne une notion sur la perception globale de l'acné.

Le score CADI est par la suite calculé en additionnant le score de chaque question. Plus le score augmente, plus la qualité de vie est altérée. Il varie entre un minimum de 0 donc sans altération de la QdV et un maximum de 15 ce qui témoigne d'une altération de la QdV à 100%.

La traduction du questionnaire CADI a été effectuée en 2012 par le service dermatologie et vénérologie de CHU Hassan II de Fès selon la méthode de traduction/contre-traduction recommandée par Beaton et al (131) (132).

## **II. 7. Traitement dermo-cosmétiques :**

Le rôle du pharmacien est aussi de conseiller les patients lors de la dispensation de ces médicaments et de recommander, si besoin, l'utilisation de produits hydratants ou d'écrans solaires. Il doit également veiller aux bonnes pratiques de prescription de certaines spécialités comme par exemple celles contenant de l'isotrétinoïne pour un usage par voie orale ou celles à base de minocycline. De plus, le pharmacien étant un acteur de santé de proximité, il est souvent le premier interlocuteur de patients acnéiques (ou de leur entourage). Dans ce cas, il peut conseiller l'utilisation de produits dermo-cosmétologiques pour atténuer l'aspect clinique des lésions et améliorer le bien-être, et orienter le patient vers une consultation médicale pour que le diagnostic puisse être établi et que le patient bénéficie d'une prise en charge médicale.

Les cosmétiques contribuent au succès des traitements anti-acnéiques, en assurant une hygiène optimale, en compensant l'irritation et la sécheresse induites par les médicaments et en permettant un maquillage et une photoprotection adaptés. Les produits les plus modernes peuvent directement contribuer à l'obtention d'un bénéfice thérapeutique, seuls ou en accompagnement des médicaments. Le conseil prodigué par le dermatologue est essentiel. Ses choix sont guidés par l'information des laboratoires et l'efficacité et la tolérance relevées à l'usage.

La cosmétologie est globalement considérée par le dermatologue comme une partie de la prise en charge de l'acné dénuée de tout effet secondaire notable. Au quotidien, l'attitude du dermatologue est la prescription concomitante de médicaments et de dermo-cosmétiques, approche que l'on retrouvera également dans la prise en charge d'autres affections, comme la dermatite atopique. Ce fonctionnement s'inscrit dans le cadre d'un véritable protocole de soins où chaque élément a et prend sa place, de l'hygiène quotidienne à l'isotrétinoïne, pour assurer une prise en charge complète et personnalisée.

## **II. 7. 1. Définition du produit cosmétique :**

La réglementation européenne a défini le cadre du cosmétique en fixant d'abord la définition du médicament puis en définissant le cosmétique.

La directive européenne 65/65/CEE définit le **médicament** comme « toute substance, qui, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier les fonctions organiques, est un médicament. »

L'article 2 du règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen et du conseil, relatif aux produits cosmétiques, définit par **produit cosmétique** « toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés, implantés dans le corps humain ne sont pas des cosmétiques.

En annexe du règlement, est publiée une liste des matières premières cosmétiques énumérant les substances autorisées, celles prohibées, celles soumises à des restrictions d'usage ou encore celles qui sont bien réglementées (colorants, conservateurs et filtres solaires) (133).

## **II. 7. 2. L'évolution de la dermo-cosmétique dans l'acné:**

L'évolution de la dermo-cosmétique dans l'acné On peut schématiquement différencier 3 périodes. Il y a trente ans, la cosmétique (qui n'était pas encore la dermo-cosmétique) était bien peu adaptée à l'acné :

- les nettoyants étaient des détergents, les crèmes étaient « sur-graissantes » ;
- les produits étaient souvent à base de soufre, potentiellement comédogène ;
- ces topiques étaient parfois irritants.

Dans un second temps, on a vu se développer des produits cosmétiques plus spécifiques, avec des nettoyeurs adaptés pour éviter l'effet rebond de la séborrhée, des crèmes matifiantes et aussi l'accompagnement des traitements irritants, en particulier de l'isotretinoïne orale au milieu des années 1980. Les quinze dernières années ont vu émerger une multitude de dermo-cosmétiques revendiquant un bénéfice direct sur les lésions acnéiques : cette cosmétologie « active » se décline en anti-séborrhéiques, anti-inflammatoires, comédolytiques, kératorégulateurs, antibactériens...

L'ensemble de ces effets étant supporté par des évaluations cliniques provenant des laboratoires fabricants.

### **II. 7. 3. L'hygiène de la peau acnéique :**

L'acné renvoie souvent une mauvaise image, celle d'une peau sale et d'un comportement négligé. Le rôle du dermatologue est de rectifier ce discours en déconnectant la maladie de cette impression de mauvaise hygiène. Il est recommandé de réaliser des soins d'hygiène adaptés, c'est-à-dire avoir une toilette quotidienne ou biquotidienne qui doit être non détergente, non agressive et bien tolérée. Par ailleurs, l'utilisation doit être agréable pour obtenir une bonne observance dans une tranche d'âge où la fidélisation au long cours est délicate à obtenir. Différentes formes galéniques sont proposées aux patients :

- les savons, très (trop) bons détergents, ne respectant pas le pH cutané et souvent mal tolérés, sont à éviter au profit des pains dermatologiques et des gels (syndets) associant plusieurs tensio-actifs synthétiques doux et respectant le pH cutané(134) ;
- les antiseptiques moussants classiques n'ont pas leur place dans l'hygiène de la peau acnéique : ils se révèlent peu efficaces, trop acides et souvent mal tolérés. Il en est de même pour les solutions hydro-alcooliques(134) ;
- les gels, crèmes, lotions ou mousses nettoyantes adaptés à la peau acnéique sont des produits à base de détergents synthétiques doux ; ils sont très appréciés des adolescents, bien tolérés et incorporent souvent dans leur formule des actifs antibactériens, séborégulateurs, kératorégulateurs (acide salicylique, alpha-hydroxyacides, sels de zinc, etc.)(134).

**Tableau XV : Produits utilisés dans l'hygiène des peaux acnéiques ( non exhaustif)**

<b>Spécialité(s) ou gamme (laboratoire)</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>Principe(s) actif(s)</b>	<b>Propriétés</b>
Boréade® (Noviderm)	Crème	Acides lactique et glycolique	Soin d'attaque aux pores obstrués, lissage de la peau
	Crème lavante	Faible teneur en tensioactifs, capryloyl glycine	Séborégulatrice, diminue la réactivité épidermique, reconstitue et protège le film hydrolipidique Antibactérienne, antiradicalaire
	Gommage visage	Acides lactique et glycolique, acide salicylique et vitamine C stabilisée	Crème exfoliante et purifiante Désincruste en profondeur et élimine les cellules mortes et les impuretés (utiliser 2 fois/semaine, rincer après usage)
Clean Ac® (Avène)	Crème	Gluconate de zinc, _-bisabolol,	Relipidant, hydratant, apaisant et anti-irritant
Cleanance® (Avène)	Émulsion	Microcapsules sébo-absorbantes, extrait concentré de Cucurbita pepo	Diminue l'excès de sébum, matifiant, apaisant et anti-irritant
	Gel nettoyant	Gluconate de zinc, extrait concentré de Cucurbita pepo	Nettoyant, séborégulateur, apaisant et anti-irritant
Diacnéal® (Avène)	Crème	Rétinaldéhyde, acide glycolique	Antibactérien, kératoréducteur, apaisant et anti-irritant
Effaclar® (La Roche Posay)	Crème	Bisabolol, tocophérol, Céramide 5®	Effet protecteur Apaise irritations et rougeurs (matin et soir sur peau sèche et humide)
	Crème	LHA®, actif kératolytique	Lissage du grain de peau, élimination des imperfections (appliquer matin et soir sur le visage)
	Mousse purifiante, dermonettoyante, gel moussant	Produit sans savon, antibactérien et séborégulateur	Élimine les impuretés sans agresser la peau (utiliser pour la toilette quotidienne sur peau humide)
Normaderm® (Vichy)	Gel exfoliant	Acides glycolique et salicylique, hamamélis	Nettoie et désincruste les pores
	Gel nettoyant	Acides glycolique et salicylique, hamamélis	Nettoie et désincruste les pores
	Lotion astringente	Acides glycolique et salicylique	Astringente, tonique, purifiante
	Lotion hydratante	Zindacone A®, hamamélis astringent	Résorbe les imperfections, homogénéise le grain de peau
Purif-AC® (Roc)	Gel moussant, émulsion, gel action rapide, lotion exfoliante	Acide salicylique, extrait de cèdre, zinc, cuivre, bisabolol	Nettoyant, séborégulateur, exfoliant (inutile de rincer la lotion)

## II. 7. 4. Le soin dermo-cosmétique de la peau acnéique :

Il convient de différencier les cosmétiques d'accompagnement d'utilisation ponctuelle et ceux qui seront utilisés quotidiennement, certains revendiquant une authentique action traitante.

### II. 7. 4. 1. Soins cosmétiques au quotidien :

Des soins quotidiens tels que des crèmes traitantes, hydratantes, anti-irritantes et apaisantes, contenant des actifs spécifiques, peuvent être prescrits seuls dans les acnés légères, ou en association à un traitement local ou général dans les acnés modérées à sévères. Ainsi, lors du traitement par isotrétinoïne orale(134), les effets secondaires induits par ce médicament (chéilite, xérose, fragilité accrue vis-à-vis de l'exposition solaire) doivent être impérativement compensés par des dermo-cosmétiques adaptés pour maintenir confort et bonne observance(134). L'évolution considérable des formules galéniques apporte une meilleure pénétration et une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et un agrément optimisé, favorisant ainsi une bonne observance. Au-delà des nombreux actifs revendiqués au sein de ces produits (Tableau 1), certaines associations ont un intérêt particulier dans le traitement de l'acné. Par exemple, le rétinaldéhyde, précurseur de la vitamine A modulant la différenciation et la prolifération des kératinocytes, et ayant une activité antibactérienne envers *P. Acnes*, peut, associé à de l'acide glycolique, augmenter l'exfoliation des cornéocytes(134).

**Tableau XVI: Exemple d'actifs ayant une efficacité thérapeutique revendiquée dans les produits cosmétiques (134):**

Anti-irritant	Anti-inflammatoire	Kératorégulateur	Antibactérien	Séborégulateur
Eau thermale	Zinc et dérivés	Rétinaldéhyde	Zinc et dérivés	Zinc et dérivés Vitamine B6
Gingko biloba	Niacinamide Gingko	Hydroxyacide	Rétinaldéhyde	Extrait de Cucurbita pepo
Acide glycyrrhétinique	biloba TRL 2 régulateur	Acide linoléique	Triclosan	Lipacid C8G (acide octanoïde + glycine) Xylitol
Alpha-bisabolol	Acide glycyrrhétinique		Teatree oil	+ Fructooligosaccharides +
Allantoïne	Licocholine A		Glycadone	Mannitol + Rhamnose Sabal
Hammamelis	Laminaria ochroleuca		Myrtacine	serrulata
	Extrait d'Epilob		CTAB	

## **II. 7. 4. 2. Cosmétiques d'accompagnement d'utilisation ponctuelle :**

Parmi ces soins ponctuels qualifiés de « gestes complémentaires », on retrouve :

- les produits gommants destinés à exfolier la partie superficielle de la couche cornée et à faciliter la désobstruction des comédons(134) ; ce sont des gels contenant des microbilles ou des microsphères, parfois des éponges abrasives et des brosses(134) ; toutefois, trop ou mal utilisés, ils peuvent induire des phénomènes irritatifs et aggraver la composante inflammatoire de l'acné ;
- les masques à base d'argile, de kaolin ont pour effet d'absorber temporairement les lipides de surface et de matifier la peau(134) ;
- les patches vont être posés sur les lésions inflammatoires durant la nuit et vont faciliter l'élimination de celles-ci grâce à la diffusion d'acide salicylique et d'antibactériens(134).

### **II. 7. 4. 2. 1. Maquillage et protection solaire :**

Les patientes acnéiques sont très attachées à dissimuler leurs lésions. Les premiers fonds de teint proposés étaient particulièrement épais, afin d'obtenir un bon pouvoir couvrant: ils généraient une occlusion, souvent source de comédons et de folliculites. Les progrès galéniques permettent aujourd'hui un camouflage très satisfaisant avec des textures non grasses et testées non comédogènes. Par ailleurs, les palettes de couleurs proposées permettent une utilisation sur tous les types de peau(134). Il a été démontré que l'utilisation du maquillage médical correcteur permet d'améliorer la qualité de vie des patients acnéiques(134). La problématique solaire est délicate à gérer chez l'adolescent, pour qui la période estivale est généralement synonyme de rémission spectaculaire de la composante inflammatoire de l'acné et qui, de ce fait, a du mal à accepter les consignes d'éviction solaire édictées par les dermatologues(134). Cette approche qui ne doit pas être directive mais négociée est facilitée par la mise à disposition de filtres et écrans destinés aux peaux à tendance acnéique, caractérisés par des textures fluides, non brillantes, aidant considérablement à la mise en pratique du message sur les effets comédogènes du soleil et la majoration des pigmentations cicatricielles. L'exposition solaire réduit en effet

transitoirement le caractère inflammatoire des lésions mais, en revanche, favorise secondairement la rétention sébacée et la comédogénèse par épaissement de la couche cornée sous l'influence des UVB. Le recours à une photoprotection externe adaptée devrait permettre de limiter et de prévenir indirectement cet effet rebond post-exposition solaire (134).

#### **II. 7. 4. 2. 2. Le camouflage des lésions :**

Après avoir nettoyé et hydraté la peau avec une émulsion appropriée, les lésions peuvent être neutralisées par la couleur vue que l'embellissement de la peau est indispensable, d'autant plus que le stress engendré par une mauvaise image de soi a tendance à aggraver l'acné. L'objectif du maquillage est de réussir à camoufler suffisamment les lésions pour que les patients acceptent leur apparence (135). Un correcteur vert peut ainsi être utilisé sur les plus rouges. Bien dosée, cette application permet d'obtenir un rendu naturel sans produire l'«effet masque» typique d'une couche épaisse de fond de teint.

Lorsque la lésion n'est pas trop érythémateuse, il est possible d'appliquer à son niveau un correcteur teinté qui est très concentré en pigment (environ 45 %). Certains correcteurs teintés permettent aussi d'assécher les boutons (Kéracnyl®, Hyséac® bi-stick) (136).

#### **II. 7. 4. 2. 3. L'unification du teint par le fond de teint :**

◆ Les fonds de teint sont des émulsions onctueuses eau dans huile (E/H). Leur formulation est assez complexe car tous les constituants doivent être savamment dosés pour permettre une application confortable, un aspect naturel et une bonne tenue. Un fond de teint contient des poudres, telles que des pigments insolubles, à hauteur de 8 à 14 %, voire 30 % : des oxydes de fer, de l'oxyde de zinc, du bioxyde de titane et du kaolin. La quantité de kaolin est proportionnellement très importante car c'est ce composant qui détermine réellement la couleur. Ce type de produit contient également souvent de l'huile de silicone qui permet d'améliorer la tenue, des polymères filmogènes anti-déshydratants et adoucissants, des composés hydratants et humectants (polyéthylène glycol, propylène glycol, glycérol, etc.), ainsi que des filtres solaires protégeant des UVA et des UVB du soleil. Dans la plupart des cas, des conservateurs et des antimicrobiens font également partie de leur composition.

◆ Deux types de fond de teint existent, les fluides et les compacts, qui ont chacun des avantages et des inconvénients. Les fonds de teint fluides sont des solutions aqueuses gélifiées sans corps gras conditionnées dans des flacons, tandis que les compacts se présentent sous forme d'émulsions déshydratées ou de cires, dans un pot ou sous forme de stick. Le produit choisi doit être compatible avec une peau acnéique, ne pas être trop gras et ne pas contenir d'agents occlusifs (cires, talc, huiles, etc.) qui sont comédogènes. Le choix devra s'orienter de préférence vers une marque de maquillage qui formule ses fonds de teint avec des produits minéraux (mica, bismuth, oxyde de zinc, dioxyde de titane, etc.) plutôt que des produits chimiques.

◆ L'utilisation des fonds de teint est quotidienne. Ce ne sont pas des crèmes et, par conséquent, ils ne peuvent pas être appliqués avec les doigts. Un pinceau peut être utilisé pour appliquer le fond de teint fluide, alors qu'une éponge humide est plus indiquée pour manier un produit compact.

#### **II. 7. 4. 2. 4. L'unification du teint par les poudres :**

◆ Les patients peuvent utiliser des poudres à base de talc qui facilite l'application, de carbonate de magnésium qui donne un aspect mat à la peau, ou encore de stéarate de zinc ou de magnésium qui procurent au fond de teint la capacité d'adhérer facilement à la peau. Ces produits sont caractérisés par un mélange de substances pulvérulentes qui ont le même rôle que les fonds de teint liquides et compacts(136).

◆ Les poudres libres sont formulées avec des constituants ayant un fort pouvoir couvrant (dioxyde de titane, oxyde de zinc, etc.) ainsi qu'un pouvoir matifiant (silice, kaolin, etc.) et permettent un étalement facile et une bonne adhérence (talc, stéarate de magnésium, etc.). Elles contiennent aussi des pigments tels que des oxydes métalliques, des terres naturelles (Sienne, ocre), voire des agents nacrant (micatine, cristaux à reflets orientés, etc.) qui réfléchissent la lumière et confèrent par conséquent une faible protection solaire. Les poudres libres sont particulièrement adaptées à une peau acnéique dont les imperfections ont été camouflées par un correcteur car elles ne risquent pas de l'étirer (136).

◆ Les poudres dites "compactes" contiennent, quant à elles, des composés agglomérants(gommes, mucilages, etc.)(136).

## II. 8. Les traitements complémentaires :

### II. 8. 1. Homéopathie :

L'acné juvénile peut être traitée par des remèdes homéopathiques, ce qui permet d'éviter le traitement prolongé par les antibiotiques, médication qui, à forte dose, détruit la flore intestinale normale(137). Dans un premier temps, le pharmacien peut conseiller de prendre, selon les cas, à raison de 2 à 3 granules 3 fois par jour jusqu'à amélioration :

- en cas de microkystes ou de points noirs, Selenium metallicum 9 CH ;
- si les microkystes sont infectés et douloureux, Eugenia jambosa 5 CH ; s'ils sont situés sur la face, la poitrine et les épaules, Kalium bromatum 7 CH ; pour calmer l'inflammation, Sulfur iodatum 15 CH ;
- face à des cicatrices limitées, de petite taille et violettes, Antimonium tartaricum 9 CH;
- si apparaissent des cicatrices chéloïdes boursoufflées et disgracieuses, Graphites 15 CH. L'acné rosacée qui survient plus spécialement chez la femme d'une quarantaine d'années ayant des troubles circulatoires caractérisés par une dilatation des vaisseaux du visage, surtout sur les pommettes (couperose), peut également être traitée avec

5 granules par jour de Carbo animalis 5 CH et Sanguinaria canadensis 9 CH. Quelle que soit la forme d'acné, il est nécessaire, lorsque celui-ci perdure, de consulter un homéopathe qui établira un traitement de fond d'après les caractéristiques générales de la personne(137).

### II. 8. 2. Aromathérapie :

○ **L'HE de Melaleuca alternifolia** (Arbre à thé ou Tea tree) est l'HE anti-acné par excellence car elle a un spectre large antimicrobien, une activité anti-inflammatoire et est immunostimulante. Elle est riche en terpinène-1-ol-4 qui possède une forte activité anti-infectieuse à large spectre bactéricide. Les sesqui terpénols qu'elle contient sont de bons décongestionnants veineux et lymphatiques. Cette HE, très bien tolérée, peut être utilisée pure ou diluée(137).

○ **L'HE de Citron** (*Citrus limonum*) peut remplacer celle de Tea tree car elle possède plusieurs propriétés utiles pour lutter contre l'acné : exfoliante, anti-infectieuse et antiseptique. Son rôle est d'induire un gommage chimique. Son utilisation appelle le plus grand soin car elle reste légèrement dermo caustique et photosensibilisante. Par conséquent, le temps de contact avec la peau doit être relativement court et l'application être programmée le soir (137)

○ Il peut être conseillé d'appliquer une goutte pure d'arbre à thé sur chaque bouton. Il est intéressant également d'appliquer quelques gouttes, deux fois par jour, matin et soir, soit d'un mélange contenant 1 goutte d'huile essentielle (HE) d'eucalyptus mentholé, 1 goutte d'HE de lavande aspic, 2 gouttes d'HE d'arbre à thé et 1 goutte d'HE de romarin CT verbénone, soit d'un mélange à base de 1 goutte d'huile essentielle (HE) d'arbre à thé, 1 goutte d'HE de lavande aspic, 1 goutte d'HE de girofle et 1 goutte d'HE de laurier noble. Le pharmacien peut conseiller l'application du Roller SOS peau® PuresSENTIEL à base de 11 huiles essentielles (girofle, romarin, arbre à thé, palmarosa...), 2 fois par jour sur une peau propre et sèche en insistant bien sur la zone à traiter, tout en prévenant le patient de ne pas s'exposer au soleil(137).

Des huiles essentielles sont, par ailleurs, retrouvées dans certains produits dermocosmétiques, exempts de produits de synthèse, bio et 100 % naturels dont :

- **l'Eau moussante purifiante®** Gamarde peaux grasses à imperfections à base d'HE de géranium, d'eau de Gamarde et d'extrait de myrtille, à appliquer matin et soir sur une peau propre et sèche ;
- **le Fluide équilibrant®** Gamarde à base d'HE de thym, romarin, citron, cannelle, palmarosa, etc., et d'huiles végétales de noisette, de palme, d'argan, etc., qui doit être appliqué 2 fois par semaine pour purifier la peau ;
- **le Masque clarifiant peau grasse à imperfections®** Gamarde à base d'HE menthe poivrée, origan, thym, origan, girofle, etc., et d'huile de palme, tournesol, argan, etc., qui doit être laissé poser 10 minutes avant de rincer ;

- **le sérum anti-imperfections Pranalixir®**, à base d’HE de romarin à verbénone, carotte, sauge, etc., à raison de 2 à 3 gouttes matin et ou soir, à laisser pénétrer 1 minute avant d’appliquer le Fluide bio Adaptarôm® , à base d’HE de bois de rose, pin sylvestre, myrte... ;
  - **le masque Adaptarôm bio®** à base de kaolin et d’argile, poudre de riz bio, etc., qui assainit les peaux grasses et peut être appliqué 1 à 2 fois par semaine, durant 20 minutes avant de rincer ;
  - **les produits de la gamme l’Occitane à base de riz rouge bio**, intéressante pour les peaux mixtes à tendance acnéiques (Velouté de riz ultramatifiant®, Masque de riz purifiant®, alliant riz rouge bio et différentes argiles, assainissant et matifiant).
- o Pour réaliser des soins aux HE, il est conseillé de :
- laver le visage avec une noisette de gel moussant enrichie avec une goutte d’HE d’Arbre à thé (et une goutte d’HE de Citron, uniquement le soir), laisser agir quelques minutes, puis rincer ;
  - appliquer, à l’aide d’un coton-tige, une à deux gouttes d’HE déjà mentionné sur les lésions acnéiques (137).

### II. 8. 3. Phytothérapie :

Les traitements à base de plantes médicinales jouent un rôle adjuvant dans le traitement de l’acné, dans un but complémentaire ou alternatif.

- ✓ **Camomille sauvage (Matricaria recutita)**, souci officinal (*Calendula officinalis*) et son de blé (*Triticum aestivum*) : sont des plantes aux composés anti-inflammatoire, antihydrotique, et antibactériens, employées comme soins lavants ou bains à vapeur dans l’acné(138).
- ✓ **Les tanins** possèdent des propriétés astringentes naturelles bénéfiques pour le traitement local de l’acné. Parmi les principales plantes à tanins, on retrouve l’extrait d’hamamélis (**Hamamelis virginiana**), l’écorce de chêne blanc (**Quercus alba**), la feuille du noyer (**Juglans regia**), la lavande (**Lavandula**

**angustifolia**), le millepertuis (**Hypericum perforatum**), la rhubarbe chinoise (**Rheum palmatum**), l'aigremoine eupatoire (**Agrimonia eupatoria**), le thé de labrador (**Ledum latifolium**), ou encore l'oseille crépue (**Rumex crispus**)(138).

- ✓ **Gattilier (Vitex agnus-castus)** : administré par voie orale s'est avéré efficace dans le traitement de l'acné prémenstruel. L'extrait de fruit entier augmente le niveau de progestérone et diminue le niveau d'œstrogène en agissant sur l'hormone folliculostimulante et l'hormone lutéinisante au niveau l'hypophyse, et diminue les niveaux de prolactine prémenstruels extrêmement élevés par l'intermédiaire des mécanismes dopaminergiques. On recommande une prise de 40 mg/jour pour le traitement de l'acné(138).
- ✓ **Usnée Barbue (Usnea barbata)** : possède une activité antimicrobienne importante. L'acide usnique, constituant majeur de l'usnée a révélé un puissant effet inhibiteur sur Propionibacterium acnes, agent de l'acné. La croissance bactérienne a été inhibée à partir d'une concentration de 1 mg/mL(138).
- ✓ **Huile essentielle de basilic (Ocimum gratissimum)** : Un essai clinique se déroulant sur 4 semaines, à quatre concentrations différentes (0,5-5%) et dans quatre différentes bases en présence du placebo et du traitement standard à base de peroxyde de benzoyle 10% a démontré que l'huile essentielle de basilic réduit les lésions plus rapidement et était bien tolérée, et pour des concentrations de 5%, elle était également très efficace mais irritante(138).
- ✓ **Mahonia faux-houx (Mahonia aquifolium)** : on utilise la racine dans le traitement des éruptions cutanées chroniques ou des éruptions cutanées pustuleuses. Les principaux constituants de l'extrait de Mahonia sont 2 alcaloïdes, la berbérine et la jatrorrhizine qui présentent une activité antimicrobienne sur P. acnes(138).
- ✓ **Huile essentielle d'arbre à thé (Melaleuca alternifolia)** : Elle pourrait également être bénéfique dans le traitement de l'acné. Mis à part ses propriétés antimicrobiennes, l'huile d'arbre à thé possède des propriétés anti-inflammatoires qui permettent de réduire l'inflammation de la peau induite par l'histamine. Dans

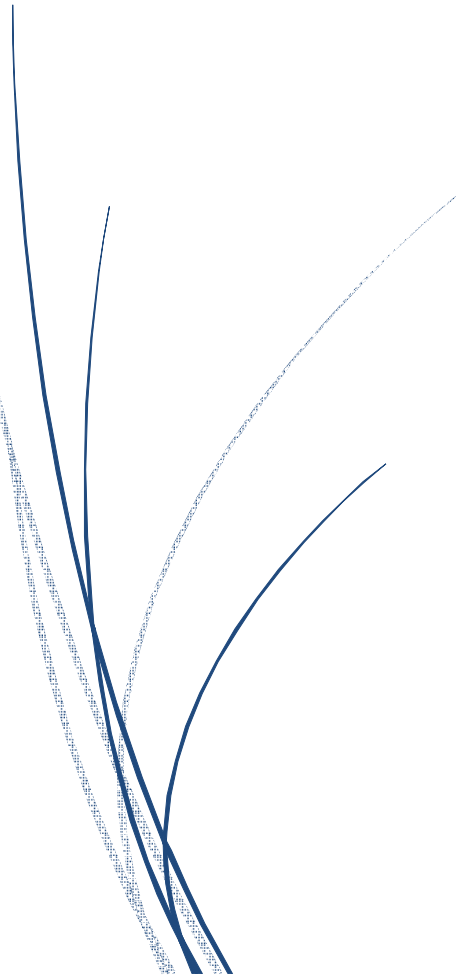
un essai clinique qui s'est déroulé pendant 3 mois chez 124 patients atteints d'acné, a démontré que l'application de l'huile essentielle d'arbre à thé à 5 % avait un effet comparable au peroxyde de benzoyle à 5% dans l'amélioration des lésions d'acné(138).

- ✓ **Bardane (Arctium lappa)** : La racine de la bardane( propriétés antibactériennes, séborégulatrices et dépuratives) en association avec la pensée sauvage(Viola tricolor) sont utilisées pour faciliter les fonctions d'élimination de la peau et réguler les états séborrhéiques. Elles régulent l'accumulation de toxines responsables de développement : Élusane Bardane®, 1 gélule matin et soir ; Élusane Pensée sauvage®, 1 gélule matin et soir ; Phytofluide® beauté de la peau Arkopharma, à base de bardane, pensée sauvage, thé blanc et curcuma, 1 ampoule par jour dans un demi-verre d'eau(137).

#### **II. 8. 4. Nutrithérapie :**

Dans une pathologie telle que l'acné, il est nécessaire de renforcer les propriétés épuratrices et stimulantes des fonctions hépatiques pour éliminer les toxines. Ainsi, Ergydigest® Nutergia, **à base de minéraux et d'oligoéléments** (magnésium, potassium, zinc, sélénium...), **de plantes** (artichaut, draineur et hépatobiliaire ; radis noir, dépuratif hépatorénal; romarin, stimulant et antiseptique intestinal ; bardane, dépuratif cutané), peut être pris en cure d'un mois à raison de 1 à 2 doses bouchon par jour dans un demi-verre d'eau, à distance des repas. Il renforce le terrain face à des pathologies d'élimination cutanée telles que l'acné(137).

*Troisième partie : Actualités  
thérapeutiques et nouvelles  
perspectives :*



## **Introduction :**

Les recherches sur les futurs traitements topiques pour l'acné cherche à améliorer les produits actuellement disponibles et d'identifier de nouveaux agents efficaces. Des stratégies innovantes incluant l'identification des nouveaux véhicules, les changements des concentrations d'agents actifs, la mise au point de nouveaux produits et de nouvelles combinaisons d'agents actifs. L'objectif de ces efforts est d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'acceptabilité cosmétique et l'observance du traitement(139).

Des progrès substantiels ont été réalisés dans le cadre de la mise au point de nouveaux véhicules susceptibles d'améliorer l'administration d'agents actifs aux cellules, tels que les systèmes de libération de nanoparticules de lipides solides, les nano-objets lipidiques capables de transporter des agents actifs, les nano-émulsions, les phases aqueuses, les composés à base d'urée, les microsphères et les liposomes...(139)

La thérapie topique anti-androgène est théoriquement séduisante , car le follicule pilosébacé est androgène-dépendant et produit des androgènes. L'acétate de cyprotérone topique n'a pas réussi les évaluations initiales, mais il pourrait s'avérer prometteur en tant que nouvelle option thérapeutique lorsqu'il est utilisé avec un véhicule lipide-nanoparticules(139).

Une autre approche consiste à augmenter les concentrations d'agents actifs pour renforcer leurs effets thérapeutiques. Plus spécifiquement, il a été démontré que l'augmentation de la concentration d'adapalène dans les gels de 0,1 % à 0,3 % améliore l'efficacité sans modifier le profile de sécurité. Des technologies innovantes peuvent être utilisées pour développer de nouvelles formulations qui sont acceptables sur le plan cosmétique et bien tolérées tout en restant efficaces(139).

### **III. 1. Nouveaux systèmes de véhicule des médicaments :**

Les nouvelles formes pharmaceutiques développées y compris les microsphères, les nanoparticules et les liposomes permettant de transporter certains principes actifs aux cibles, sont devenus parmi les moyens plus efficace pour le traitement d'acné vulgaire.

### **III. 1. 1. Microsphères :**

La technologie des microsphères élimine la libération rapide des concentrations élevées de principe actif au site d'application et donne lieu à une libération contrôlée des médicaments potentiellement irritants. Elle est associée à l'amélioration des résultats du traitement et une irritation légère. Actuellement, les formulations microsphères de rétinoïde topique et du peroxyde de benzoyle disponible sur le marché ont démontré une grande efficacité et bonne tolérabilité(140).

#### **III.1. 1. a. Formulation de microsphère de trétinoïne :**

Une étude a comparé la trétinoïne gel 0,04% microsphère à la tretinoïne crème 0,025% chez des sujets ayant une peau saine. Les sujets ont appliqué les médicaments topiques sur le demi-visage pour deux semaines. Il n'y avait aucune différence significative dans la tolérance entre les deux formulations bien que la formulation de microsphère a une concentration de trétinoïne plus levée, En plus de la tolérabilité améliorée, les formulations de microsphères offrent l'avantage d'une meilleure stabilité du médicament(140).

#### **III.1.1.b. Formulation de microsphère de peroxyde de benzoyle (BPO) :**

La technologie des microsphères et des pompes utilisées pour administrer les rétinoïdes topiques était associée à une moindre irritation cutanée et à une plus grande adhérence au traitement. Les produits nettoyants qui contiennent 6 % de peroxyde de benzoyle sont efficaces pour réduire la population de P. acnes résistantes. Cette modalité simple d'utilisation du peroxyde de benzoyle est associée à un niveau élevé de satisfaction du patient. Le peroxyde de benzoyle est peu soluble. Une formulation solubilisée de gel de peroxyde de benzoyle à 5 % a été mise au point pour améliorer la biodisponibilité et la pénétration dans les follicules. Ce produit topique est associé à de bons taux d'efficacité et de satisfaction semblables à ceux des produits conventionnels(140).

### **III.1.2. Nanoparticules :**

Le développement des nanoparticules lipidiques solides (SLN) contenant l'acide rétinoïque (RA) est une approche intéressante pour le traitement topique de l'acné. La SLN a un potentiel de libération contrôlée et une pénétration transfolliculaire, ce qui peut réduire les effets indésirables par rapport à des formulations classiques(141).

Le peroxyde de benzoyle 0.1 % encapsulé dans les nanoparticules de chitosan-alginate a montré une activité antimicrobienne très importante contre les bactéries d'acné par rapport aux formulations de peroxyde de benzoyle classiques (non encapsulé) ou les nanoparticules seules dans une étude in vitro récemment publiée(142).

D'après une étude les nanoparticules peuvent être une bonne option pour la livraison du triclosan (composé organochloré, qui possède des propriétés antifongiques et antibactériennes à large spectre) sur la peau, ce qui représente une bonne alternative pour le traitement de l'acné(143).

Les nanoparticules de ZnO ont un grand potentiel dans le cadre de l'application topique aussi bien pour le traitement de l'acné que d'autres maladies associées au P.acnes(144).

Avec les systèmes de délivrance particuliers notamment des nanoparticules, le traitement topique à base d'acétate de cyprotérone peut être une option thérapeutique supplémentaire pour l'acné et autres maladies de l'appareil pilo-sébacé(145).

### **III. 1. 3. Liposomes :**

#### **III. 1. 3. a. Les acides lauriques liposomaux :**

En raison de la similitude de la composition lipidique avec l'épiderme, les liposomes peuvent également améliorer l'administration des médicaments par voie cutanée et transdermique. La présente étude a suggéré que les liposomes sont des systèmes d'administration des médicaments pour le traitement des troubles associés aux follicules pileux telle que l'acné. En fait, Lieb et coll. ont prouvé que les liposomes délivrent des concentrations de médicament beaucoup plus élevés dans l'unité pilo-sébacée que des autres formulations conventionnels (crèmes, gel ...) (146).

L'acide laurique fait partie des acides gras libres caractéristiques du sébum humain. L'acide laurique est un agent anti-P. acné plus puissant que le peroxyde de benzoyle. Ainsi, l'acide laurique peut avoir un potentiel pour le traitement de l'acné

L'acide laurique est une molécule amphiphile constituée d'une chaîne hydrocarbonée hydrophobe et un groupe de tête hydrophile d'acide carboxylique. Cette structure permet à l'acide laurique d'être incorporé au sein des bicouches des liposomes fournissant un environnement amphiphile(146).

La propriété antimicrobienne de l'acide laurique (LA), l'acide oléique (OA), et l'acide palmitique (PA) contre P. acnes in vitro a été évaluée. Parmi les trois acides gras libres, l'acide laurique a montré la plus forte activité bactéricide. Pour résoudre le problème de faible solubilité de l'acide laurique dans l'eau, son incorporation dans les liposomes pour former LipoLA a été réalisée avec succès(146).

En outre, l'activité antimicrobienne de l'acide laurique à l'encontre de P. acnes est bien entretenue et renforcée après son chargement dans les liposomes.

L'acide laurique liposomique (LipoLA) a montré une activité bactéricide complète de P. acnes à la concentration d'acide laurique de 51 µg/ml.

Il a été également constaté que l'activité antimicrobienne de LipoLA dépend principalement de la concentration des acides lauriques y chargés. Une étude plus approfondie a révélé que le LipoLA pourrait fusionner avec les membranes de P. acnes et libérer l'acide laurique directement dans les membranes bactériennes(146).

les liposomes ont été largement utilisés dans les produits cosmétiques et sont également approuvés pour les utiliser dans la clinique comme véhicules de livraison des drogues, ainsi que le LipoLA développé a le potentiel de devenir un médicament inné, sécuritaire, thérapeutique et efficace pour l'acné et autres maladies associés au P. acnes(146).

### **III. 2. Combinaison d'agents à concentration fixe :**

Le développement de combinaisons d'agents à concentration fixe est considéré comme une étape importante dans le traitement topique de l'acné. Les produits peuvent contenir des

rétinoïdes, du peroxyde de benzoyle, des agents antimicrobiens ou d'autres médicaments, avec des concentrations et des modalités variables. Certaines combinaisons ont des effets synergiques, de sorte que plusieurs facteurs pathogènes peuvent être ciblés par un seul produit. Les technologies modernes permettent la combinaison de produits chimiques comme les rétinoïdes topiques et le peroxyde de benzoyle qui n'ont pas pu être stabilisés ensemble dans la même formulation.

Des recommandations récentes sur la gestion de l'acné soulignent le rôle majeur pour les rétinoïdes topiques et le peroxyde de benzoyle dans le traitement de première intention de l'acné légère à modérée. Ces agents devraient être préférés aux antibiotiques topiques utilisés seuls. Les essais cliniques ont clairement établi que la pertinence des antibiotiques topiques diminue, principalement en raison de l'émergence de souches résistantes de *P. acnes*. L'érythromycine est la principale cible de la résistance à *P. acnes*, suivie par la clindamycine. De nouveaux agents topiques tels que les peptides antimicrobiens, les inhibiteurs de l'ectopeptidase, les oligonucléotides antisens et l'acide laurique sont en cours de développement(139).

### **III. 3. Les perspectives des nouveaux rétinoïdes :**

La découverte puis la caractérisation des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes ont permis la mise en évidence de plusieurs agonistes sélectifs. Le profil de liaison aux récepteurs et/ou aux hétérodimères permet une nouvelle définition des rétinoïdes. La relation structure-affinité est de mieux en mieux étudiée et permet de définir de façon plus précise les rôles physiologiques des récepteurs nucléaires.

Les analogues sélectifs RAR $\beta$  n'entraînent pas d'effet irritant. Les agonistes RAR $\alpha$  inhibent la croissance des cellules néoplasiques. Les agonistes RAR $\gamma$  seraient responsables des effets secondaires cutanés des rétinoïdes. On conçoit ainsi qu'une optimisation des traitements rétinoïdes sera la conséquence du développement de ces nouvelles molécules sélectives.

Plusieurs molécules, définies plus par leur affinité avec les récepteurs nucléaires aux rétinoïdes que par leur structure moléculaire (relativement éloignée de celle du rétinol), sont actuellement en cours de développement, principalement en oncologie.

### **III. 4. Mise au point de nouvelles approches thérapeutiques :**

#### **III. 4. 1. Les peptides antibactériens :**

Les peptides antimicrobiens sont des molécules de faible poids moléculaire qui jouent un rôle dans l'immunité innée et, par conséquent, agissent contre un large spectre d'organismes, y compris des agents pathogènes humains comme *P. acnes*. Parce que ces peptides ont des effets non-spécifiques, ils n'induisent pas le développement d'une résistance bactérienne spécifique. Ils n'ont pas seulement des effets antimicrobiens mais aussi des effets anti-inflammatoires. Les principaux peptides antimicrobiens de l'épiderme sont les cathélicidines et les défensines.

L'utilisation intensive des antibiotiques pour traiter l'acné a conduit à l'apparition et la diffusion des souches de *P. acnes* résistantes. Il y a clairement un besoin de nouveaux types d'agents antimicrobiens et anti-inflammatoires pour lesquels les bactéries n'ont pas été exposées. Les composés basés sur les peptides anti-infectieux naturels présents dans les sécrétions de la peau de certains anoures (grenouilles et crapauds) sont considérés de plus en plus comme des agents thérapeutiques potentiels. En plus de leurs actions microbicides, les peptides antimicrobiens cationiques, peuvent atténuer la réponse inflammatoire provoquée par les bactéries.

Les peptides antimicrobiens (PAM), découverts dans les années 1980, sont considérés comme un mécanisme primitif de l'immunité et se sont révélés actifs contre un ensemble de bactéries, mycobactéries, protozoaires, champignons, levures et virus. Ils peuvent également agir comme immunomodulateurs et renforcer l'immunité. Les AMP peuvent être produites par pratiquement toutes les cellules humaines en présence de microbes. Deux des AMP les plus importants sont les défensines et les cathélicidines qui sont principalement produites par les cellules épithéliales et les neutrophiles.

##### **III. 4. 1. 1. Omiganan pentahydrochloride :**

Actuellement connu sous le nom de pentahydrochlorure d'omiganan ou MBI 226, est un peptide cationique synthétique topique développé pour prévenir les infections liées

aux cathéters et pour traiter l'acné et la rosacée dérivé de l'indolicidine AMP indolicidine bovine qui a une activité microbicide rapide (2 - 6 h) in vitro contre une variété de bactéries Gram-positives et Gram-négatives en perturbant leurs membranes cytoplasmiques et en provoquant une dépolarisation(147). L'hémolyse, un effet secondaire de l'indolicidine, n'est pas aussi fréquente avec le pentahydrochlorure d'omiganane, qui est une caractéristique importante. Trois études de phase I ont déterminé que la solution de chlorhydrate de pentahydrochlorure d'omiganan est bien tolérée et n'est pas absorbée de façon systémique après l'administration topique(148). En 2001, une étude de phase IIa, randomisée, contrôlée par placebo et à double insu, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité des solutions de MBI 226 à 2,5 et 5,0 % dans le traitement de l'acné vulgaire, a été complétée. La solution a été appliquée par voie topique sur 75 sujets mâles et femelles, âgés de 13 ans, souffrant d'acné vulgaire(149). Après 6 semaines de traitement, les patients traités à l'omiganan présentaient un nombre réduit de comédons (réduction de 25 % dans le groupe omiganan par rapport à 10% dans le groupe placebo) et de papules et pustules (39 % dans le groupe omiganan par rapport à 21 % dans le groupe placebo)(150). De plus, selon les résultats de l'évaluation globale de la gravité globale du médecin, 41 % des patients traités par omiganan présentaient une amélioration de bonne à excellente des lésions acnéiques, comparativement à 32 % des patients du groupe placebo. Le traitement avec la solution d'omiganan à 2,5 % a fait ses preuves être égal ou supérieur à la solution à 5 %(151).

En 2003, une Phase II, randomisée, contrôlée par véhicule, double- un essai clinique multicentrique à l'aveugle a été réalisé afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité des solutions contre l'acné MBI 226 1,25 et 2,5%. appliqué topiquement pendant 12 semaines sur des sujets atteints d'acné vulgaire(152).

Au total, 241 patients, âgés de 12 à 45 ans, ont été traités. inscrits. Six semaines après le début du traitement, les patients traités avec le la solution de pentahydrochlorure d'omiganan à 2,5 % a montré statistiquement l'amélioration significative de l'efficacité des produits non inflammatoires et nombre de lésions inflammatoires(153) . Pentachlorure de pentahydrochlorure d'omiganan a été en mesure de réduire les lésions inflammatoires de 40% (154).

### III. 4. 1. 2. CEN1HC-Br :

*Propionibacterium acnes* est une bactérie commensale, qui est impliquée dans l'inflammation de l'acné. Un peptide antimicrobien appelé CEN1HC-Br, qui a été isolé et caractérisé à partir de l'oursin vert, possède une activité antibactérienne à large spectre. On sait peu de choses sur les effets potentiels de ses propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires contre *P. acnes*. Pour examiner la puissance du CEN1HC-Br dans le traitement de l'acné, nous avons mené des expériences pour analyser les activités antibactériennes et anti-inflammatoires du CEN1HC-Br *in vitro* et *in vivo*(155).

L'activité antimicrobienne du CEN1HC-Br a été évaluée par des essais de concentration minimale inhibitrice (CMI) à l'aide de la méthode de dilution du bouillon. Pour élucider l'effet anti-inflammatoire *in vitro*, les cellules HaCaT et les monocytes humains ont été traités avec des concentrations différentes de CEN1HC-Br après stimulation par *P. acnes*. L'expression de TLR2 et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12, respectivement, ont été mesurées par dosage immunoenzymatique. Une évaluation de l'œdème de l'oreille induit par *P. acnes* dans l'oreille du rat a été réalisée pour comparer l'effet antibactérien et anti-inflammatoire *in vivo* du CEN1HC-Br, l'expression de l'IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP-2 et TLR2 a été évaluée par 3 immunohistochimie et PCR en temps réel. CEN1HC-Br a montré une activité antimicrobienne plus forte contre *P. acnes* que la clindamycine. CEN1HC-Br a réduit de façon significative l'expression de l'interleukine IL12p40, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  et TLR2 dans les monocytes, mais ils n'ont pas été influencés par la clindamycine(155).

Le CEN1HC-Br et la Clindamycine ont atténué le gonflement de l'oreille induit par *P. acnes* chez le rat ainsi que les cytokines pro-inflammatoires IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP-2 et TLR2. Nos données démontrent que CEN1HC-Br est bactéricide contre *P. acnes* et qu'il a un effet anti-inflammatoire sur les monocytes. L'effet anti-inflammatoire peut se produire en partie grâce à la régulation négative de la TLR2, déclenchant une réponse immunitaire innée et l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires(155).

### **III. 4. 2. Immunoprotection passive :**

La bactérie *P. acnes* colonise les follicules sébacés et, elle est l'un des agents pathogènes impliqués dans la progression de l'inflammation dans l'acné et des lésions tissulaires en libérant des facteurs de virulence. L'examen du génome de *P. acnes* a révélé que Christie Atkins-Munch-Peterson (CAMP) est un facteur de virulence sécrétoire potentiel. Les résultats démontrent clairement que les souris produisent avec succès des anticorps au facteur CAMP de *P. acnes* après immunisation avec l'antigène encapsulé dans les feuilles de radis(1566).

Certains résultats suggèrent que l'inactivation de virulence de *P. acnes* par neutralisation du facteur CAMP a amélioré la capacité du système immunitaire à éradiquer les bactéries infectées.

Après la neutralisation des facteurs de virulence sécrétés, les bactéries «désarmées» dans les lésions locales pourraient être éliminées naturellement par le système immunitaire. Par conséquent, le transfert passif d'anticorps contre les toxines compléterait d'autres traitements, car il serait capable de neutraliser les toxines circulant de *P. acnes* tout en gardant *P. acnes* à un équilibre optimal(156).

Il ya de nombreux avantages de l'immunisation passive :

- a) activité spécifique élevé
- b) Contrairement à l'immunisation active (vaccins), les effets biologiques de l'immunisation passive sont immédiats et peuvent avoir une valeur où les symptômes ont déjà eu lieu. Ainsi, la modalité passive en utilisant la neutralisation du facteur CAMP de *P. acnes* peut bénéficier aux patients qui ont déjà développé l'acné.
- c) L'absence d'immunité à médiation cellulaire et l'effet direct bactéricide aura un faible impact sur le commensalisme du microbe.
- d) Aucun effet secondaire des adjuvants n'est induit.
- e) La dose administrée peut être ajustée en fonction de la gravité de la maladie.

f) Il peut être facilement combiné avec d'autres traitements. En outre, contrairement à l'immunisation active, ce qui nécessite du temps pour induire une immunité protectrice et dépend de la capacité de l'hôte à monter une réponse immunitaire, les anticorps passifs peuvent théoriquement conférer une protection quel que soit le statut immunitaire de l'hôte. Par ailleurs, *P. acnes* est un colonisateur majeur de la peau humaine adulte, où il se loge dans les follicules sébacés, habituellement comme un commensal inoffensif.

Les futures études comprendront également l'établissement d'un profil de facteur CAMP spécifique pro-inflammatoire et comparer l'efficacité et la sécurité des vaccins ciblés facteur CAMP avec sialidase de surface et vaccins tués à base de *P. acnes*. Par ailleurs, d'autres observations cliniques sur l'utilisation de l'immunisation passive à *P. acnes* en tant qu'un traitement thérapeutique réduisant la virulence sans perturber la relation commensale de l'hôte avec l'organisme sera nécessaire(156).

### **III. 4. 3. Vaccination :**

Plus récemment, des vaccins contre l'acné ont été testés pour bloquer les effets des molécules pro-inflammatoires produites par *P. acnes*. Il a été démontré que le sérum anti-sialidase neutralise la cytotoxicité de *P. acnes* in vitro et de souris vaccinées contre la sialidase a développé une immunité protectrice contre *P. acnes*. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ces résultats chez la souris peuvent être reproduits chez l'homme.

Les vaccins peuvent constituer une approche entièrement nouvelle du traitement de l'acné.

Malgré l'intérêt substantiel dans la recherche fondamentale d'acné, les vaccins qui modulent les réponses immunitaires de l'hôte contre *P. acnes* ne sont pas encore disponibles.

Nakatsuji et al. (2008b) ont généré des anticorps en utilisant des *P. acnes* inactivés, postulant qu'elles puissent offrir une immunité protectrice. Les auteurs ont démontré que l'immunisation intranasale chez des souris avec ce vaccin inactivé génère in vivo l'immunité protectrice contre *P. acnes*. Plus précisément, les anticorps induits par *P. acnes* inactivé ont

atténué IL-8 dans les sébocytes humains, mais il n'y avait pas d'effet sur la croissance de *P. acnes*(157).

D'après une autre étude publiée en 2011, Chun-ming Huang et ses collègues, ont démontré que le facteur CAMP des bactéries et l'acide sphingomyélinase (ASMase) des cellules hôtes étaient simultanément présents dans le surnageant de culture, seulement lorsque les cellules ont été co-cultivées avec *P. acnes*. Le sérum du facteur anti- CAMP ou le désipramine (un inhibiteur sélectif ASMase), ont annulé la mort des cellules HaCaT et RAW264.7 induites par *P. acnes*. Ces résultats visualisent un nouveau mécanisme infectieux par lequel le facteur CAMP de *P. acnes* peut détourner l'ASMase de l'hôte pour amplifier la virulence bactérienne, puis dégrader et envahir les cellules hôtes. Ce travail a identifié que le facteur CAMP et l'ASMase soient des cibles moléculaires potentielles pour le développement des médicaments et de vaccins contre l'acné vulgaire (158).

Pour faciliter les études de l'acné, une approche bio-ingénierie a été utilisée pour concevoir un nouvel modèle d'acné humain en utilisant une chambre de tissus de sébocytes humains, Cette approche peut être également utilisée dans les études futures pour le développement des vaccins thérapeutiques contre l'acné (156).

L'absence d'un excellent modèle animal a entravé le développement de vaccins et de médicaments ciblant l'infection de *P. acnes*, car la plupart des animaux (lapins, souris et hamsters) n'ont jamais de lésions d'acné en raison des triglycérides insuffisantes pour le port de *P. acnes*. Rhino mice, une souris génétiquement mutante avec des utricules qui créent des grands follicules, a été utilisée pour déterminer la comédogénicité composée, Cependant, Rhino mice ne peuvent pas produire des anticorps contre les antigènes thymo-dépendants, et donc ne peut pas être un modèle approprié pour la vaccination. A savoir qu'il n'y a pas de modèles animaux pour étudier les lésions sévères d'acné, qui se produit lorsque *P. acnes* entre dans le derme et interagit avec les phagocytes pour causer un dommage tissulaire .

### **III. 4. 4. LE LASER :**

#### **III. 4. 4. 1. LASER 1064 NM ND: YAG LASER :**

Les études sur l'utilisation du laser 1064-nm Nd: YAG pour le traitement de l'acné sont rares. Ballin et Uebelhoer ont utilisé cette modalité à faible fluence pour traiter un patient ayant des antécédents de plusieurs années d'acné inflammatoire grave. Après 10 traitements hebdomadaires, le patient a atteint une clairance de presque 100% des lésions actives d'acné sans douleur pendant les traitements. Chun et Calderhead, utilisant un laser Qswitched 1064-nm Nd: YAG assisté au carbone, ont rapporté une clairance supérieure à 90 % chez une femelle de 14 ans souffrant d'acné pustuleuse et kystique modérée à sévère. Jung et al. ont utilisé un laser Nd: YAG à double mode de pulsation quasi longue durée et Q-switched 1064-nm Nd: YAG avec une suspension de carbone topique pour traiter 22 patients. Les auteurs ont signalé une réduction de 58,6 % des lésions inflammatoires et une réduction de 52,4 % des lésions non inflammatoires du visage. En 2016, Mohamed et al. ont rapporté une étude randomisée, à simple insu, contrôlée et à double visage comparant l'IPL avec un laser Nd: YAG à impulsions longues de 1064 nm pour le traitement de l'acné vulgaire légère à sévère du visage. La lidocaïne topique a été appliquée avant et après le traitement sur les deux faces du visage. Les réductions dans les lésions inflammatoires ont été de 67,1 % et 70,2 %, tandis que la numération des lésions non inflammatoires a diminué de 18,3 % et de 19,3 % pour les appareils IPL et 1064 nm Nd: YAG, respectivement. Les différences entre les deux modalités n'étaient pas significatives et les effets secondaires étaient minimes des deux côtés du visage(159).

### III. 4. 4. 2. LE LASER 650-IS :

## Clearance of Acne with 650-Microsecond Laser Technology

### Mechanism of Action

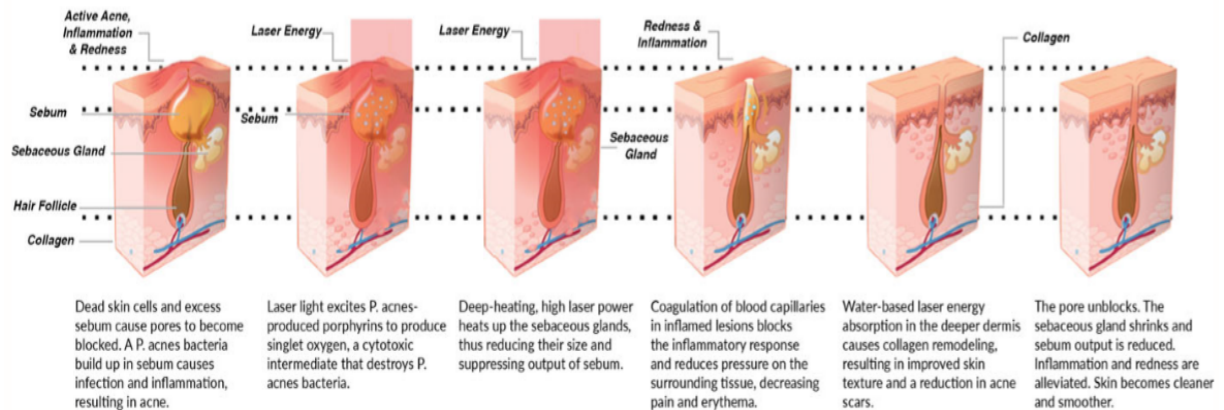


FIGURE 1 Steps by which the 650-µs 1064-nm Nd: YAG laser clears acne lesions. Courtesy of Aerolase Corporation, Tarrytown, NY

### Figure27: mecanisme d'action du laser 650 s Nd: YAG 1064 nm

Le laser de 650 s Nd: YAG 1064 nm est le résultat d'un intérêt porté à la façon dont la durée d'impulsion peut être modifiée pour optimiser les résultats dans les applications esthétiques. Les utilisations des lasers nanoseconde (Q-switched), microseconde (pulsé intermédiaire) et milliseconde (pulsée longue) Nd: YAG pour le remodelage cutané non ablatif ont été signalées. En 2004, un laser de 0,30 ms (300 ls) a été utilisé à 1064 nm Nd: YAG a montré que le laser réduisait l'érythème de façon non ablatif, améliorait la texture de la peau et fournissait des preuves microscopiques électroniques de la formation d'un nouveau collagène chez les patients après trois traitements. Les traitements ont été administrés sans refroidissement ni anesthésie, et l'inconfort était minime. Depuis lors, un laser Nd: YAG de 650 nm à 1064 nm (LightPod Neo, Aerolase Corp., Tarrytown, NY) a été développé et utilisé pour l'épilation et le traitement de la peau de couleur, l'onychomycose, et les télangiectasies faciales, sans refroidissement ni anesthésie. L'avantage de ce laser est que la durée

d'impulsion de 650 ls est plus courte ou égale au temps de relaxation thermique de la cible thérapeutique, minimisant ainsi les dommages thermiques aux tissus environnants, les cicatrices, les changements pigmentaires et la douleur pendant ou après le traitement. La longueur d'onde longue (1064 nm) convient également bien au traitement des types de peau plus foncée. La durée d'impulsion des lasers traditionnels de 1064 nm est comprise entre 5 et 30 ms, ce qui dépasse largement le temps de relaxation thermique de 700 ls du tissu cutané. Ces longues durées d'impulsion exigent que le tissu cutané cible soit continuellement refroidi pour minimiser la douleur pendant le traitement et les dommages aux tissus environnants. Pour l'onychomycose, le refroidissement n'est pas pratique car l'ongle est épais et sa surface inégale. Le laser de 650 ls, avec sa largeur d'impulsion légèrement inférieure à 700 ls, ne nécessite pas de refroidissement et représente donc une option de traitement plus viable pour l'onychomycose. Dans cette optique, Hochman a traité plusieurs fois 8 sujets atteints d'onychomycoses en culture ou d'infections des ongles éprouvées par les taches avec le laser de 650 ls. Les ongles se sont sensiblement améliorés et le traitement a été bien toléré par tous les patients.



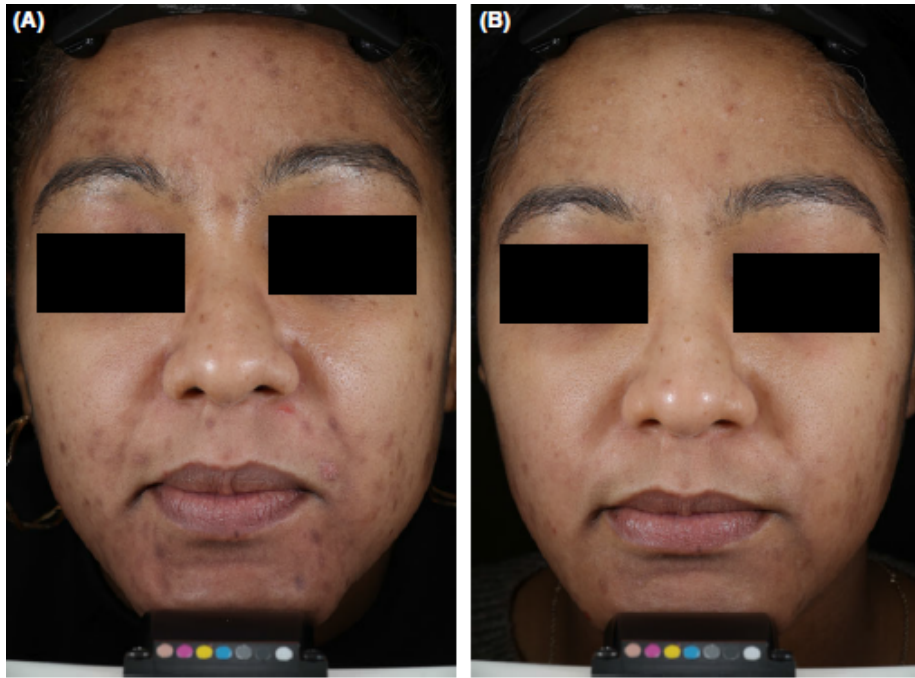
**Figure 28 Une femme de 27 ans avant (A) et 13 mois après 6 traitements avec le Nd 650-ls 1064-nm Nd : YAG laser (B). Courtesy of Michael H. Gold, MD(159)**



**Figure 29** Un homme de 17 ans avant (A) et après deux traitements avec le laser YAG 650-ls 1064-nm Nd : laser YAG (B). Les traitements ont été espacés de 4 semaines.. Courtesy of Michael H. Gold, MD(159)



**Figure 30** Une femme de 22 ans avant (A) et après cinq traitements (B) avec le laser 650-ls 1064-nm Nd : YAG. Les traitements ont été espacés de 2 semaines.Courtesy of David J. Goldberg, MD(159)



**Figure 31** Une femme de 33 ans avant (A) et après quatre traitements (B) avec le laser 650-ls 1064-nm Nd : YAG. Les traitements ont été espacés de 2 semaines.Courtesy of David J. Goldberg, MD(159)



**Figure 32** Une femme de 32 ans avant le traitement (A) et 2 mois après quatre traitements avec le laser 650-ls 1064-nm Nd : YAG laser (B).

Les traitements ont été espacés de 2 semaines(159).

Courtesy Mark S. Nestor, MD, PhD

En 2013, Rose et Goldberg ont signalé le succès de leur traitement des télangiectasies faciales à l'aide du laser Nd: YAG 1064-nm 650-Is sans refroidissement pendant ou après le traitement. Les résultats ont montré une clairance de 100 % chez 10 % des patients, une clairance de 50 % chez 75 % des patients et une clairance de 0 % à 49 % chez 15 % des patients sans dommage épidermique ni purpura. Des études antérieures dans lesquelles des télangiectasies faciales ont été traitées par un laser de 1064 nm avec une durée d'impulsion plus longue (millisecondes) ont également rapporté des taux de clairance favorables, mais ces résultats étaient les suivants accompagnées de purpura, faible réponse par des vaisseaux plus petits, et cloquage, même avec refroidissement de l'épiderme pendant le traitement. Le laser 650-Is 1064-nm est particulièrement avantageux pour le traitement des patients à la peau foncée. Comme la durée du pouls est plus courte que le temps de relaxation thermique des vaisseaux sanguins et de la peau, la cible est chauffée plus rapidement que la vitesse à laquelle la chaleur est dirigée vers la peau environnante, ce qui réduit les dommages et diminue le risque de modifications pigmentaires. Une étude clinique portant sur l'utilisation du laser Nd: YAG 650-Is 1064-nm Nd: YAG pour le traitement de l'acné modérée à sévère a été présentée. patients (n=100, âgés de moins de 25 ans, les types de peau II-III) ont reçu trois traitements à des intervalles d'une semaine. Les lésions inflammatoires ont été traitées à l'aide d'une fluence de 28-64 J/cm<sup>2</sup>, d'une taille de tache de 2-3 mm et d'une fréquence de répétition de 0,65 Hz. Les impulsions (5-15 par lésion) étaient empilées et dirigées vers le centre de chaque lésion et circulaires jusqu'à ce que les lésions rougeâtres deviennent bleu pâle. Aucun anesthésique ou prérefroidissement n'a été administré avant ou pendant le traitement et la douleur était "tolérable et mineure" pendant le traitement et réduite après l'intervention. Les lésions enflammées sont devenues plus petites en taille et en volume et les cicatrices d'acné sont apparues moins graves. La satisfaction des patients a été élevée grâce aux résultats rapides et esthétiques. On n'a pas observé d'hyperpigmentation, de brûlures, de cicatrices et d'autres effets indésirables. Les auteurs ont conclu que les impulsions laser multiples de haute fluence et faible taux de répétition avec le laser 650-Is 1064-nm Nd: YAG laser était un traitement sûr et efficace de l'acné modérée à grave. Le mécanisme par lequel le laser 650-Is élimine une lésion acnéique est présenté à la figure 1. En se déplaçant de gauche à droite, le pore se bouche et provoque inflammation et rougeur. La lumière laser induit la formation

d'oxygène singlet, un intermédiaire cytotoxique qui détruit les bactéries de *P. acnes*. Elle est suivie par le rétrécissement des glandes sébacées, la coagulation des capillaires sanguins, la réduction de l'érythème et de la douleur, et la stimulation du remodelage du collagène pour produire une peau plus lisse et plus claire.

Les résultats cliniques obtenus par les auteurs sont présentés aux figures 28 à 32. Des améliorations visibles dans chaque cas après 2 à 6 traitements espacés de 2 à 4 semaines avec le laser 650-litres(159).

### **III. 4. 5. Potentiel bactérien anti-acnéique des huiles essentielles d'espèces d'Elsholtzia sélectionnées :**

Les huiles essentielles des parties aériennes de quatre espèces d'Elsholtzia; *Elsholtzia stachyodes*, *Elsholtzia communis*, *Elsholtzia griffithii* et *Elsholtzia beddomei* ont été obtenues par distillation à la vapeur d'eau et leurs composants chimiques ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (GC-MS). L'analyse des composants principaux a été utilisée pour identifier les variations chimiques des huiles essentielles de ces plantes, qui peuvent être classées en deux groupes selon leurs principaux composants chimiques, à savoir les dérivés acylfuraniques et les monoterpènes oxygénés. De plus, l'activité bactérienne antiacnéique contre *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* a été évaluée. L'huile d' *E. stachyodes* était la plus efficace contre la croissance de *S. aureus* et *S. epidermidis* ayant des valeurs MIC de 0,78 et 1,56? L/mL, respectivement, et a montré cinq fois plus efficace que l'érythromycine (antibiotique standard)(160).

### **III. 4. 6. Antioxydants :**

La vitamine C, un antioxydant puissant et un dépuratif ROS, a démontré qu'elle exerce des effets antimicrobiens sur *P. acnes*, pour prévenir jusqu'à 40 % de l'oxydation du sébum induite par les ultraviolets A et pour améliorer les lésions acnéiques chez 76,9 % des patients(161). Woolery-Lloyd et al. ont récemment mené un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo pour déterminer l'efficacité d'une lotion de sodium L-ascorbyl-2-phosphate de sodium à deux fois par jour(162), un dérivé stable de la vitamine C et un puissant antioxydant, pendant 12 semaines, dans le traitement de l'acné vulgaire chez des

sujets âgés de 18 à 35 ans(163) . Il a été déterminé que la lotion sodique L-ascorbyl-2-phosphate de sodium à 5 % était supérieure au véhicule seul pour réduire le nombre de lésions, tout en ayant une tolérabilité et une fréquence d'effets indésirables similaires(164).

### **III. 4. 7. Glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes sont utiles dans le traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale. Le finastride, le seul agent commercialisé comme inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, est également utilisé pour traiter la calvitie masculine et fait l'objet d'une étude pour le traitement de l'acné.

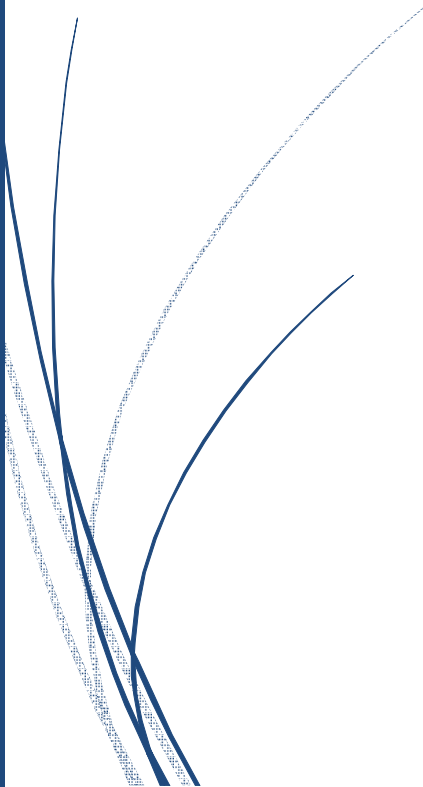
Elle n'est utilisée que dans de rares indications : acnés fulminantes et en cas de réaction inflammatoire sévère sous isotrétinoïne *per os* (165).

### **III. 4. 8. Injections intralésionnelles :**

L'acétonide de triamcinolone est souvent injecté dans les grandes lésions nodulaires de l'acné. Le but est de fournir rapidement un stéroïde hautement concentré à l'intérieur de la lésion avec une absorption systémique minimale. La procédure est simple, peu coûteuse et a peu d'effets secondaires. Les patients ressentent une diminution de la douleur et une amélioration rapide de la lésion injectée. L'amélioration temporaire aux sites éloignés de la lésion injectée indique également l'absorption systémique des stéroïdes et la suppression des glandes surrénales et des androgènes. Une atrophie locale de la peau, des changements pigmentaires et des télangiectasies peuvent être observés lors d'injections intralésionnelles.



# *CONCLUSION*



L'acné est une dermatose inflammatoire chronique des follicules pileux et des glandes sébacées, évoluant par poussée très fréquente et conduit à une demande de soins efficaces. Sa physiopathologie est aujourd'hui partiellement élucidée et fait intervenir trois mécanismes principaux dont l'hyper séborrhée, l'hyper kératinisation et l'inflammation cutanée.

Le point de départ de l'acné semble être la modification de la biologie des sébocytes. En effet, chez le patient atteint d'acné, les sébocytes produisent une quantité plus importante de sébum, et surtout, la composition de ce sébum est différente de celui d'un sujet sain. Le patient acnéique se retrouve avec un sébum plus irritant, qui agresse les kératinocytes, lesquels relâchent l'interleukine-1 $\alpha$ , ce qui les conduit à une prolifération excessive, bouchant les canaux pilo-sébacés et empêchant l'évacuation du sébum produit en grande quantité.

Les sébocytes et le sébum sont également à l'origine de la réaction inflammatoire. Les sébocytes, sous l'influence de divers ligands présents en excès chez le patient acnéiques (5 $\alpha$ -DHT, CRH, substance P...), produisent des médiateurs pro-inflammatoires comme des cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ...), la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et la prostaglandine E2 (PGE2). Le sébum, riche en peroxyde de squalène et en acide palmitique mais appauvri en acide linoléique, favorise également l'inflammation.

De plus, ce sébum produit en abondance, crée un milieu nutritif favorable au développement de *Propionibacterium acnes*. En se multipliant, *P. acnes* amplifie les facteurs menant à l'acné, notamment en intensifiant la réaction inflammatoire, mais aussi en accentuant la sécrétion de sébum et en renforçant la kératinisation des follicules pilo-sébacés.

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

Un diagnostic précoce de l'acné en particulier chez des sujets à prédisposition génétique et une mise en route rapide du traitement approprié préviennent les cicatrices et les taches cutanées et les conséquences psychologiques dont le retentissement en termes de qualité de vie est souvent majeur et non négligeable.

La prise en charge de l'acné peut aller du simple conseil cosmétique à un traitement médicamenteux oral et/ou local associé à des produits dermo-cosmétiques pour améliorer leur tolérance et favoriser ainsi l'adhésion du patient.

Un panier de moyens thérapeutiques se trouve à disposition des prescripteurs dont le choix sera conditionné par un ensemble de règles de prescription, dans le respect d'un bon rapport bénéfice-risque pour le patient et selon le grade de l'acné.

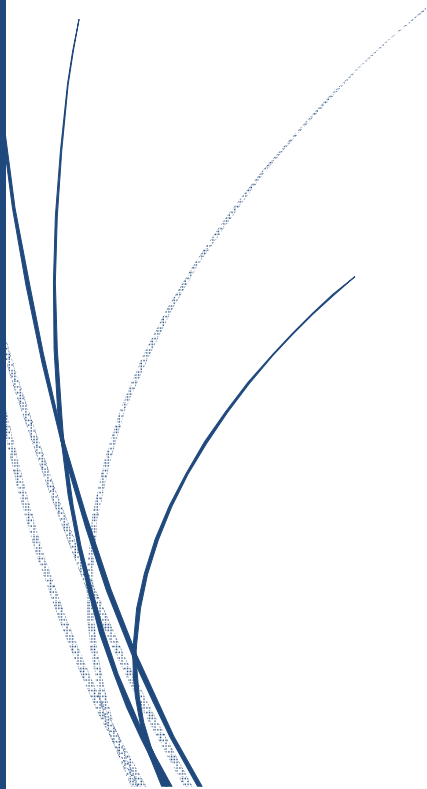
En cas de réponse défavorable à l'égard des traitements topiques, il est recommandé de vérifier l'adhérence du patient au schéma du traitement.

L'évolution des thérapies physiques et la mise au point de nouvelles molécules et de nouvelles stratégies d'encapsulation et de délivrance grâce à l'apport de la nanotechnologie, vient enrichir l'arsenal thérapeutique des médicaments antiacnéiques.

Ces nouvelles stratégies thérapeutiques permettent la réduction de l'émergence de nouvelles souches bactériennes résistantes, la diminution de la fréquence des effets indésirables ainsi que l'amélioration de l'observance du traitement et toutefois ils restent limités par le coût élevé et les stratégies encourues de développement.



# *RESUMES*



# Résumé

**Titre :** Prise en charge de l'acné et actualités thérapeutique

**Auteur :** RAFIQUI Asmaa

**Mots clés :** Acné, *Propionibacterium acne*, Traitement topique, Traitement systémique, Actualités thérapeutiques.

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacée qui constitue un problème de santé majeur. La physiopathologie de l'acné est liée principalement à: une production excessive de sébum sous l'influence d'un facteur hormonal, une hyperkératinisation de l'épithélium folliculaire, une inflammation associée à la présence de *Propionibacterium acnes* au sein du follicule, ainsi que d'autres facteurs: prédisposition génétique, Le stress, L'alimentation...

Les compréhensions profondes des mécanismes physiopathologiques contribuent à mieux mettre en place les cibles thérapeutiques. Des découvertes thérapeutiques ont tendance à mettre en œuvre différentes pistes thérapeutiques, soit unique ou associée, pour remédier aux manifestations acnéiques. Des traitements topiques sont employés en première intention, puis les formes systémiques dont les aboutissements sont encourageants. Des thérapies innovantes comme la phytothérapie, la thérapie physique occupent une place non négligeable dans l'éradication des cicatrices et déformations cutanées qui en résultent.

Les produits dermo-cosmétiques, dénués de tout effet indésirable notable, offrent une alternative aux médicaments anti-acnéiques dans les acnés légères

Récemment, les vaccins et l'immuno-protection passive sont en cours de développement. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que la thérapie de combinaison, et la mise au point de nouveaux principes actifs comme l'acide laurique, et les peptides antibactériens, et de nouveaux systèmes de véhicules des médicaments permettent de réduire les risques de résistance bactérienne.

L'objectif de cette thèse est de réunir et présenter les différents éléments, y compris ceux issus des dernières recherches scientifiques, permettant de comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'acné et contribuer à mettre en place une médication sous différentes formes, adéquates et efficaces.

# Abstract

**Title:** acne management and therapeutic news

**Author:** RAFIQUI Asmaa

**Keywords:** acne, Propionibacterium Acne, topical treatment, systemic treatment, therapy news

Acne is a chronic inflammatory dermatosis of the pilosebaceous follicle which constitutes a major health problem. The physiopathology of acne is mainly related to: excessive production of sebum under the influence of a hormonal factor, hyperkeratinization of the follicular epithelium, inflammation associated with the presence of Propionibacterium acnes within the follicle, as well as other factors: genetic predisposition, stress, diet...

A deep understanding of the physiopathological mechanisms contributes to a better implementation of therapeutic targets. Therapeutic tattoos tend to implement different therapeutic approaches, either single or combined, to remedy acneic manifestations. Topical treatments are used first, then systemic forms whose outcomes are encouraging. Innovative therapies such as phytotherapy and physical therapy play a significant role in the eradication of the scars and skin deformities that result.

Dermo-cosmetic products, without any noticeable side effects, offer an alternative to anti-acne drugs in mild acne.

Recently, vaccines and passive immunoprotection are under development. The development of new therapeutic strategies such as combination therapy, and the development of new active ingredients such as lauric acid, and antibacterial peptides, and new drug delivery systems reduces the risk of bacterial resistance.

The objective of this thesis is to gather and present the various elements, including those resulting from the latest scientific research, making it possible to understand the physiopathological mechanisms of acne and to contribute to set up a medication under various forms, suitable, and effective.

## ملخص

العنوان: علاج حب الشباب و المستجبات العلاجية

الكاتب: رفيفي أسما

الكلمات الأساسية: حب الشباب -- العلاج الموضعي - العلاج الفموي - المستجبات العلاجية- بروبيونيبيكتيريوم أكني.

حب الشباب هو مرض جلدي التهابي مزمن للجريب الشعري الدهني الذي يشكل مشكلة صحية كبيرة. الفيزيولوجيا المرضية لحب الشباب يرجع أساسا إلى: الإفراط في إنتاج الزهم تحت تأثير عامل هرموني، فرط تشكل الكيراتين من ظهارة الجريبي، التهاب مرتبط بوجود بروبيونيبيكتيريوم أكني داخل المسام، و عوامل أخرى: الاستعداد الوراثي ، والإجهاد ، والنظام الغذائي...

يساهم الفهم العميق للآليات الفيزيولوجية المرضية في تحديد الأهداف العلاجية بشكل أفضل. تميل الاكتشافات العلاجية إلى استخدام طرق علاجية مختلفة ، إما فريدة أو مرتبطة ، لعلاج مظاهر حب الشباب. تستخدم العلاجات الموضعية أولا ، تليها الأشكال الفموية ذات النتائج المشجعة. تلعب العلاجات المبتكرة مثل طب الأعشاب والعلاج الطبيعي دورًا مهمًا في استئصال الندوب وتشوهات الجلد الناتجة.

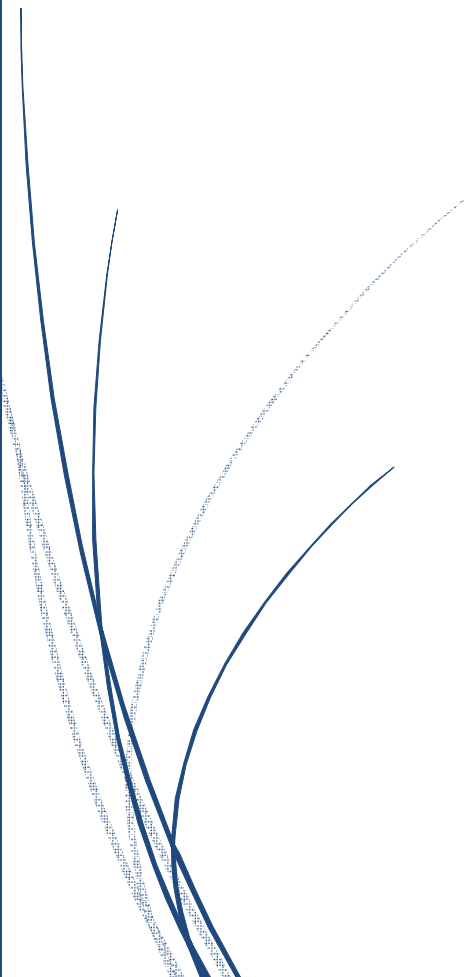
مستحضرات التجميل ، خالية من أي آثار ضارة كبيرة ، تقدم بديلا للأدوية المضادة لحب الشباب في حب الشباب الخفيف

في الآونة الأخيرة ، يجري تطوير اللقاحات والحماية المناعية السلبية. تطوير استراتيجيات علاجية جديدة مثل العلاج المركب ، وتطوير مكونات نشطة جديدة مثل حمض اللوريك ، والبيبتيدات المضادة للبكتيريا و نظم جديدة لتقديم وتحرير الأدوية ، يقلل من خطر المقاومة البكتيرية

الهدف من هذه الرسالة هو الجمع بين العناصر المختلفة وعرضها ، بما في ذلك تلك الناتجة عن أحدث البحوث العلمية ، لفهم الآليات الفيزيولوجية المرضية لحب الشباب والمساعدة في إنشاء دواء بأشكال مختلفة وكافية وفعالة.



# *Références bibliographiques et webographie*



- [1] Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology* 2007;215:308—14.
- [2] Dreno B. Physiopathologie de l'acné. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Dermatologie*. 34: 537-9.2005,3p.
- [3] D .Guerrero, Approche dermo-cosmétique de l'acné chez le dermatologue. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Annales de dermatologie*, 137, supplément 2, S76-S80, 2010, 5p.
- [4] [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- [5] Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermato-Endocrinology*. 2009, Vol. 1, 3, pp. 157-161.
- [6] Renaud C. L'acné: une pathologie multifactorielle - Facteurs de risques et traitement. Thèse d'exercice: Pharmacie: Lorraine; 2014 p30. (Pappas et al., 2009 ; Picardo et al., 2009).
- [7] Laureen Atlan noemie. Place des produits dermo-cosmétiques dans la prise en charge de l'acné à l'officine. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lorraine ; 2016.
- [8] Smith KK, Thiboutot M. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *Journal of Lipid Research*. 2008, Vol. 49, 2, pp. 271-81.
- [9] Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators of inflammation*. 2010.
- [10] Downing, D.T., Stewart, M.E., Wertz, P.W., Strauss, J.S.1986. Essential fatty acids and acne. *Journal of American Academy of Dermatology* 14 (2), 221-225.
- [11] Akamatsu, H., Komura, J., Mivachi, Y., Asada, Y., Niwa, Y., 1990. Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *The Journal of Investigative Dermatology* 95 (3), 271-274.

- [12] Letawe, C., Boone, M., Piérard, G.E., 1998. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clinical and Experimental Dermatology* 23 (2), 56-58.
- [13] Zhou, B.R., Zhang, J.A., Zhang, Q., Permatasari, F., Xu, Y., Wu, D., Yin, Z.Q., Luo, D., 2013. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  via a NF- $\kappa$ B-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes. *Mediators of Inflammation* 65 (9), 371-374.
- [14] Verschoore M .Aspects hormonaux de l'acné. *Ann Dermatol Venereol* 1987.114 : 439-454.
- [15] College des enseignants en dermatologie de France.La fonction sebacee.cours semiologie.mai 2011. 1-3.
- [16] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. Elsevier, 2004, Vol. 22, 5, pp. 360-6.
- [17] Arora, M. K., Yadav, A., Saini, V., 2011. Role of hormones in acne vulgaris.*Clinical Biochemistry* 44, 1035-1040.
- [18] Downie MMT, Sanders DA, Maier LM et al. PPAR and FXR ligands differentially regulate sebaceous differentiation in human sebaceous gland organ cultures in vitro. *British Journal of Dermatology*. 11 2004, Vol. 151, 4, pp. 766-75.
- [19] Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis C. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med*. 2006, Vol. 84, pp. 75-87.
- [20] Schuster M, Zouboulis CC, Ochsendorf F et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators protect sebocytes from apoptosis: a new treatment modality for acne. 1, Frankfurt : s.n., 01 2011, *British Journal of Dermatology*, Vol. 164, pp. 182-6.

- [21] Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 2008, Vol. 128, pp. 1863-6.
- [22] (<http://slideplayer.fr/slide/1580162/>)
- [23] Slominski, A., Wortsman, J., Luger, T., Paus, R., Solomon, S., 2000. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiological Reviews* 80, 979-1020.
- [24] Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Hiroi, N., Chen, W.C., Young, M., Oeff, M., Scherbaum, A.W., Orfanos, C.E., McCann, S.M., Bornstein, S.R., 2002. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (10), 7148-7153.
- [25] Kono M, Nagata H, Urmnemura S, Kawana S, Osamura RY. In situ expression of corticotrophin-releasing hormone and proopiomelanocortin genes in human skin. *FASEB J.* 2001, Vol. 15, pp. 2297-9.
- [26] Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2008, Vol. 160, pp. 345-52.
- [27] Auffret, N., 2010. Avancées physiopathologiques dans l'acné. *Annales de Dermatologie* 137, supplément 2, 52-56.
- [28] Zhang, L., Li, W.H., Anthonavage, M., Pappas, A., Rossetti, D., Cavender, D., Seiberg, M., Eisinger, M., 2011. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. *European Journal of Pharmacology* 660, 202-206.
- [29] Hong I, Lee MH, Na TY, Zoubuli CC, Lee MO. LXR alpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2008, Vol. 128, pp. 1266-72.

- [30] Dobrosi, N., Tóth, B.I., Nagy, G., Géczy, T., Nagy, L., Zouboulis, C.C., Paus, R., Kovács, L., Bíró, T., 2008. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. *Federation of American Societies for Experimental Biology* 22 (10), 3685-3695.
- [31] Li, Z.J., Park, S.B., Sohn, K.C., Lee, Y., Seo, Y.J., Kim, C.D., kim, Y.S., Lee, J.H., Im, M., 2013. Regulation of lipid production by acetylcholine signaling in human sebaceous glands. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68 (4, S1), AB18.
- [32] Tóth, B.I., Géczy, T., Dózsa, A., Seltmann, H., Kovács, L., Nagy, L., Zouboulis, C.C., Paus, R., Bíró, T., 2009. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling as a regulator of human sebocyte biology. *The Journal of Investigative Dermatology* 129 (2), 329-393.
- [33] Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology*. Octobre 2009, Vol. 18, 10, pp. 833-41.
- [34] Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arc Dermatol*. 2005, Vol. 141.
- [35] Vora S, Ovhal A, Jerajani H et al. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol*. 2008, Vol. 159, pp. 990-1.
- [36] Iinuma K, Sato T, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M, Nishijima S et al. Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol*. 2009, Vol. 129, pp. 2113–9.

- [37] McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR et al. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of *Propionibacterium acnes* with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol*. Nov 1980, Vol. 12, 5, pp. 672-5.
- [38] Holland KT, Greenman J, Cunliffe WJ. Growth of cutaneous propionibacteria on synthetic medium: growth yields and exo-enzyme production. *J appl Bacteriol*. Dec 1979, Vol. 47, 3, pp. 383-94.
- [39] Meingassner JG, Aschauer H, Winiski AP et al. Pharmacological inhibition of stearoyl CoA desaturase in the skin induces atrophy of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2013; 133:2091–4.
- [40] Schuster M, Zouboulis CC, Ochsendorf F et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators protect sebocytes from apoptosis: a new treatment modality for acne? *Br J Dermatol* 2011; 164:182–6.
- [41] Lee SE, Kim JM, Jeong MK et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is expressed in human sebaceous glands and regulates glucocorticoid-induced lipid synthesis and toll-like receptor 2 expression in SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* 2013; 168:47–55.
- [42] Choi JJ, Park MY, Lee HJ et al. TNF- $\alpha$  increases lipogenesis via JNK and PI3K/Akt pathways in SZ95 human sebocytes. *J Dermatol Sci* 2012; 65:179–88.
- [43] McNairn AJ, Doucet Y, Demaude J et al. TGF $\beta$  signaling regulates lipogenesis in human sebaceous glands cells. *BMC Dermatol* 2013; 13:2.
- [44] Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008; 118:1468–78.

- [45] Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br J Dermatol* 2011; 165:526–33.
- [46] Yoon JY, Kwon HH, Min SU *et al.* Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. *J Invest Dermatol* 2013; 133:429–40.
- [47] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signaling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol* 2011; 13:1016–23.
- [48] Pierard GE, Goffin V, Hermanns-Le T *et al.* Corneocyte desquamation. *Int J Mol Med*. 2000, Vol. 6, 2, pp. 217-21.
- [49] Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol*. 2000, Vol. 142, 6.
- [50] Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M., Poli F, Revuz J, Dréno B. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments. *European Journal of Dermatology*. 2004, Vol. 14, 4-12.
- [51] Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *Journal of Investigative Dermatology*. 1998, Vol. 110, pp. 410-5.
- [52] Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J*. 2002, Vol. 21, pp. 3919-36.
- [53] N. Auffret. Avancées physiopathologiques dans l'acné. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Annales de dermatologie*. 137, supplément 2, 2010, S52-S56.
- [54] Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *P. acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010, Vol. 28, pp. 2-7.

- [55] Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011; 165:474–85.
- [56] Beylot C, Auffret N, Poli F et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:271–8.
- [57] Grice EA, Kong HH, Conlan S et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324:1190–2.
- [58] Bruggemann H, Gottschalk G. Insights in metabolism and toxin production from the complete genome sequence of *Clostridium tetani*. *Anaerobe* 2004; 10:53–68.
- [59] McDowell A, Gao A, Barnard E et al. A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes* and characterization of type I cell surface-associated antigens. *Microbiology* 2011; 157:1990–2003.
- [60] Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013; 133:2152–60.
- [61] Nakatsuji T, Liu YT, Huang CP et al. Vaccination targeting a surface sialidase of *P. acnes*: implication for new treatment of acne vulgaris. *PLOS ONE* 2008; 3:e1551.
- [62] Holland C, Mak TN, Zimny-Arndt U *et al.* Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC Microbiol* 2010; 10:230.
- [63] Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1387–92.
- [64] Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol* 2007; 158:386–92.

- [65] Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167:50–8.
- [66] Alexeyev OA, Jahns AC. Sampling and detection of skin *Propionibacterium acnes*: current status. *Anaerobe* 2012; 18:479–83.
- [67] Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2014; in press.
- [68] Revuz J, Auffret N, Beylot C et al. *Acné Données nouvelles et prise en charge*. s.l. : springer, 2010.
- [69] Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology*. 2005, Vol. 211, pp. 193-8.
- [70] Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clinics in Dermatology*. 2004, Vol. 22, pp. 380-4.
- [71] Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemény. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*. 2003, Vol. 206, pp. 96-105.
- [72] Jugeau S, Tenaud I, Knol AC et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005, Vol. 153, 1105-13.
- [73] Qin M, Pirouz A, Kim MH et al. *Propionibacterium acnes* induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol* 2014; 134:381–8.
- [74] Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D et al. IL-1 $\beta$  drives inflammatory responses to *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2014; 134:677–85.

- [75] Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: *Propionibacterium acnes* activates the inflammasome. *J Invest Dermatol* 2014; 134:310–13.
- [76] Ingham E, Eady EA, Goodwin CE et al. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 $\alpha$ -like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98:895–901.
- [77] Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169:1535–41.
- [78] Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M et al. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium acnes*-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2777–82.
- [79] Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012; 132:2198–205.
- [80] Sahdo B, Sarndahl E, Elgh F, Söderquist B. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS* 2013; 121:652–63.
- [81] Agak GW, Qin M, Nobe J et al. *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014, Vol. 134, pp. 366-73.
- [82] Mouser PE, Baker BS, Seaton ED, Chu AC. *Propionibacterium acnes*-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2003; 121:1226–8.
- [83] Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4:22–9.
- [84] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007; 13:711–18.

- [85] Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R *et al.* Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111:645–9.
- [86] Agak GW, Qin M, Nobe J *et al.* *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol* 2014; 134:366–73.
- [87] Thiboutot DM, Layton AM, Eady EA. IL-17: a key player in the *P. acnes* inflammatory cascade? *J Invest Dermatol* 2014; 134:307–10.
- [88] Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*. 2003, Vol. 206, pp. 96-105.
- [89] Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease. *Dermatology*. 2001, Vol. 203, pp. 277-9.
- [90] Feldhaus MJ, Weyrich AS, Zimmerman GA, McIntyre TM. Ceramide generation in situ alters leukocyte cytoskeletal organization and beta 2-integrin function and causes complete degranulation. *J Biol Chem*. 2002, Vol. 277, pp. 4285-93.
- [91] Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, Hatipoglu OF. Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6:967–72.
- [92] Anis IA, Indropo A, Muh N *et al.* The immunogenetic analysis of acne vulgaris. *Sci J Clin Med* 2013; 2:58–63.
- [93] Navarini AA, Simpson MA, Weale M *et al.* Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. *Nat Commun* 2014; 5:4020.
- [94] Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet* 2014; 133:259–64.

- [95] Yang JK, Wu WJ, He L, Zhang YP. Genotype–phenotype correlations in severe acne in a Han Chinese population. *Dermatology* 2014; in press.
- [96] Sahib AS, Al-Anbari HH, Raghif ARA. Oxidative stress in acne vulgaris: an important therapeutic target. *J Mol Pathophysiol* 2013; 2:27–31.
- [97] Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol* 2001; 28:123–7.
- [98] Kwon HH, Yoon JY, Hong JS *et al.* Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:241–6.
- [99] Smith RN, Mann NJ, Braue A *et al.* A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:107–15.
- [100] Netea SA, Janssen SA, Jaeger M *et al.* Chocolate consumption modulates cytokine production in healthy individuals. *Cytokine* 2013; 62:40–3.
- [101] Jung JY, Kwon HH, Hong JS *et al.* Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2014; 94:521–5.
- [102] Melnik BC. Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:228–31.
- [103] Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013; 22:311–15.
- [104] Melnik BC. The P450 system and mTORC1-signaling in acne. *Exp Dermatol* 2014; 23:318–19.

- [105] B. Dréno. Traitement de l'acné. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris), Dermatologie, Tome 34-7, 2005, 4p.
- [106] A.D. Sharma et al. Topical lincomycin gel in acne vulgaris: A multicentric placebo controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, Vol. 69, No. 4, July-August, (2003), pp. 271-273.
- [107] Mastrofrancesco, A., Ottaviani, M., Aspite, N., Cardinali, G., Izzo, E., Graupe, K., Zouboulis, C.C., Camera, E., Picardo, M., 2010. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPAR $\gamma$  activation. *Experimental Dermatology* 19 (9), 813-820.
- [108] Akamatsu, H., Komura, J., Asada, Y., Mivachi, Y., Niwa, Y., 1991. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Archives of Dermatological Research* 283 (3), 162-166. Aizawa, H., Niimura, M., 1995. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *The Journal of Dermatology* 22, 249-252.
- [109] Sieber, M.A., Hegel, J.K.E., 2014. Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin Pharmacology and Physiology* 27 (1), 9-17.
- [110] Thériaque, 2014. <http://www.theriaque.org/>.
- [111] Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, Bagherani N, Dabbagh MA. Comparison Of The efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2012; 23 (1): 21-25.
- [112] *Buxeraud*, Traitement de l'acné inflammatoire légère à modérée Intérêt du nicotinamide 4 %, Publi-rédactionnel, 2014, 2p.

- [113]\_\_\_Le Cleach L et al. Prise en charge de l'acne. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Archives de pédiatrie. 2016, Vol. XXX, pp. 1-9.
- [114] Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C et al. and Private practice dermatologists coordinated by the Acne research and study group (Grea). Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001; 203: 135-40.
- [115] M.Gold. Current treatments of acne: Medications, lights, lasers, and a novel 650-ls 1064-nm Nd: YAG laser. 2017. 1-16.
- [116] Raj Kubba et al, Hormonal therapy of acne. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol. 75, No. 7, (2009), pp. 44-46 .
- [117] F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno. Acné. *Journal de pédiatrie et de puériculture* : article EMC (2011) 24, 28—38.
- [118] L.Martin. L'observance des traitements antiacnéiques. *Dermatologie-pharmacie*. Nantes. 2006. 107p.
- [119] Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragone L et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European Countries. *J Invest Dermatol*. Apr 2015, Vol. 135, 4, pp. 984-91.
- [120] M. CHIVOT, H. PAWIN, C. BEYLOT, O. CHOSIDOW, B. DRENO, M. FAURE, F. POLI, J. REVUZ. Cicatrices d'acné : épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement. *Ann dermatol venereol*. 2006;133:813-24.
- [121] Revol O, Milliez N, Gerard D. Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care. *British Journal of Dermatology*. 2015, Vol. 172, S1, pp. 52-58.

- [122] Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology : a practical guide. *Br J Dermatol* 1997; 136: 305-14.
- [123] Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases, *Arch Dermatol* 1997; 133: 1433-40.
- [124] Mc Kenna KE, Stern RS. The impact of psoriasis on the quality of life of patients from the 16-center PUVA follow-up cohort. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 388-94.
- [125] Mulder MM, Sigurdsson V, van zuuren EJ et al. Psychosocial impact of acne vulgaris, evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state. *Dermatology* 2001; 203 (2): 12430
- [126] Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol* 1998; 134(4): 454-8.
- [127] Finlay AY, Khan GK. Dermatology life Quality Index(DLQI)- a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
- [128] Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(1):41-50.
- [129] Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index(CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; (6): 942-9.
- [130] Salek MS, Khan GK, Finlay AY. Questionnaires techniques in assessing acne handicap: reliability and validity. *Qual Life Res* 1996; 5: 131-8.
- [131] Method Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *SPINE*.2000;25 (24) : 3186-3191.

- [132] S. Krich, M. Meziane, S. El Fakir, C. Nejari<sup>2</sup>, FZ. Mernissi. Validation of The Cardiff Acne Disability Index Questionnaire in Patients with Acne in Morocco. *International Journal of Clinical Dermatology & Research (IJCDR)* 2014 ISSN 2332-2977.
- [133] Directive 65/65/CEE du Conseil du 26/01/1965 JOCE L22 du 09/02/1965.
- [134] D. Guerrero. Approche dermo-cosmétique de l'acné chez le dermatologue.. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Annales de dermatologie.* 2010. 137, supplément 2, S76-S80.
- [135] Hayashi N, Imori M, Kawashima M et al. Make-up improves the quality of life of acne patients without aggravating acne eruptions during treatments. *Er J Dermatol.* 2005;15(4):284-7.
- [136] Deshayes P. Comment maquiller après un geste en dermatologie ? In: Béchaux S. *Actes pratiques en dermatologie esthétique.* Rueil-Malmaison: Arnette; 2012.
- [137] Lamassiaude-Peyramaure.S . L'acné, des alternatives naturelles à conseiller à l'officine. *Actualités pharmaceutiques.* 2009. N 488. 38-39.
- [138] BELLAMINE.K. LA PHYTOTHÉRAPIE CLINIQUE DANS LES AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES[Thèse]. *Dermatologie.* Rabat. 2017. 252p.
- [139] V. Bettoli, O. Sarno, S. Zauli, A. Borghi, S. Minghetti, M. Ricci, L. Mantovani, G. Toni, A. Virgili. What's new in acne? New therapeutic approaches. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris).* *Annales de dermatologie.* 2010.137.special issue 35. 34-38.
- [140] Leon H. Kircik, MD. Microsphere Technology. *J Clin Aesthet Dermatol* (2011) May; 4(5): 27–31.

- [141] Castro GA, Oréface RL, Vilela JM, Andrade MS, Ferreira LA. Development of a new solid lipid nanoparticle formulation containing retinoic acid for topical treatment of acne. *J Microencapsul.* (2007) Aug;24(5):395-407.
- [142] Adam J Friedman et al. Antimicrobial and anti-Inflammatory activity chitosan-alginate nanoparticles: a targeted therapy for cutaneous pathogens. *Journal of investigative Dermatology*, (29 November 2012).
- [143] Clara Luisa Domínguez-Delgado et al. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles intended to be used for the treatment of acne. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 79 (2011) 102-107.
- [144] M. Shailaja Raj and P.Roselin. The antibacterial activity of ZNO nanoparticles against *Propionibacterium acnes*. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* , Vol 3/Issue 1/Jan – Mar (2012), 0975-6299.
- [145] Jana Štecová et al . Cyproterone Acetate Loading to Lipid Nanoparticles for Topical Acne Treatment: Particle Characterisation and Skin Uptake. *Pharmaceutical Research* May (2007), Volume 24, pp 991-1000.
- [146] Darren Yang et al. The antimicrobial activity of liposomal lauric acids against *Propionibacterium acnes*. *Biomaterials* 30 (2009) 6035–6040 .
- [147] Mahmood ZA, Mahmood SBZ. Antibiotic natural products: opportunities and challenges. In: Méndez-Vilas A, editor. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Formatex Research Center, Badajoz, Spain; 2013
- [148] Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence* 2012;1(5):440-64.
- [149] Sader HS, Fedler KA, Rennie RP, et al. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):3112-18.

- [150] Faccone D, Veliz O, Corso A, et al. Antimicrobial activity of de novo designed cationic peptides against multiresistant clinical isolates. *Eur J Med Chem* 2011;71C:31-5.
- [151] Alfred RL, ShagaghI NM, Palombo EA, et al. Tryptophan-rich antimicrobial peptides: properties and applications. In: Mendez-Vilas A, editor. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Formatex Research Center, Badajoz, Spain; 2013
- [152] Anderegg TR, Fritsche TR, Jones RN. Quality Control Guidelines for MIC susceptibility testing of omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a novel antimicrobial peptide. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1386
- [153] Melo MN, Dugourd D, Castanho MA. Omiganan pentahydrochloride in the front line of clinical applications of antimicrobial peptides. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2006;1(2):201-7
- [154] Safety and Efficacy of MBI 226 2.5% and 5.0% Topical Acne Solutions in the Treatment of Acne: Identifier NCT00211523 Clinical Trials: A service of the U.S National Institutes of Health. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [Accessed 18 January 2014].
- [155] Han Rui, Blencke Hans-Matti, Cheng Hao, Li Chun. The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against *Propionibacterium acnes* and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris. *Peptides*. 2017.
- [156] Pei-Feng Liu et al. Passive immunoprotection targeting a secreted CAMP factor of *Propionibacterium acnes* as a novel immunotherapeutic for acne vulgaris. *Vaccine* 29 (2011) 3230–3238.
- [157] Teruaki Nakatsuji, et al. *Propionibacterium acnes* CAMP Factor and Host Acid Sphingomyelinase Contribute to Bacterial Virulence: Potential Targets for Inflammatory Acne Treatment. *PLoS One*. (2011); 6(4): e14797.

- [158] Kao M, Huang CM. Acne vaccines targeting *Propionibacterium acnes*. *G Ital Dermatol Venereol*. (2009 Dec);144(6):639-43.
- [159] Michael H Gold MD, David J Goldberg MD, Mark S Nestor MD PhD. Current treatments of acne: Medications, lights, lasers, and a novel 650-ls 1064-nm Nd: YAG laser. *Journal of cosmetic dermatology*. 2017. 16p.
- [160] Sopit Phetsang, Jukreera Panyakaew, Sunanta Wangkarn, Nopakarn Chandet, Angkhana Inta, Sila Kittiwachana, Stephen G. Pyne & Pitchaya Mungkornasawakul (2017): Chemical diversity and anti-acne inducing bacterial potentials of essential oils from selected *Elsholtzia* species, *Natural Product Research*.
- [161] Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem* 2013;28(4):314-28
- [162] Klock J, Ikeno H, Ohmori K, et al. Sodium ascorbyl phosphate shows in vitro and in vivo efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci* 2005;27(3):171-6
- [163] Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. Sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5% lotion for the treatment of acne vulgaris: a randomized, doubleblind, controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2010;9(1):22-7 .. Evidence supporting the use of vitamin C in the treatment of acne to modulate *P. acnes*.
- [164] 5% Sodium L-Ascorbyl-2-Phosphate Lotion for the Treatment of Acne Vulgaris: Identifier NCT00714454. *Clinical Trials: A service of the U.S National Institutes of Health*. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [Accessed 18 January 2014].

# Serment de Galien



*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

## علاج حب الشباب والمستجدات العلاجية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

الآنسة: أسماء رفيقي

المزودة في 01 يناير 1990 بالدار البيضاء

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: حب الشباب – بروبيونيباكثيريوم أكني – العلاج الموضعي – العلاج الفموي –  
المستجدات العلاجية.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية
مشرف	السيد: يونس رحالي أستاذ في الصيدلة الغالبية
أعضاء	السيد: جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية السيد: رشيد النجاري أستاذ في علم الصيدلة النباتية