UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2019 **N° 22**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sonia HÉGRON

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2019

Impact de *Cutibacterium acnes* dans l'acné et résistance aux antibiotiques : rôle de conseil du pharmacien d'officine

Président : **Mme Nathalie CAROFF,** Professeur de Bactériologie

Membres du jury : **Mr Stéphane CORVEC,** Maître de Conférences de Bactériologie

Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien d'officine

Remerciements

Au Professeur Nathalie CAROFF,

De me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

À Monsieur Stéphane CORVEC,

De m'avoir proposé ce sujet de thèse lors d'un stage hospitalier et d'avoir encadré ce travail. Merci de votre implication, votre temps, vos connaissances et vos compétences qui m'ont permis de mener à bien ce projet. Merci de votre soutien et de vos encouragements.

À Monsieur Olivier QUANCARD,

D'avoir accepté de juger ma thèse. Merci à vous et votre femme, Madame Marie-Hélène QUANCARD, de m'avoir accueillie dans votre officine, de votre disponibilité et de votre gentillesse.

À toute l'équipe de la pharmacie,

Pierre-Charles, Laurence, Claude et Jeanne-Françoise de m'avoir fait partager vos connaissances et votre expérience au cours de mon dernier stage officinal.

À mes amis,

Marion, Carole, Johanna, Alexandre, Charlotte, Anne, Damien et tous les autres, merci d'avoir rendu ces années exceptionnelles et inoubliables. Pourvu que ce ne soit que le début de longues amitiés.

À mes parents,

Pour leur soutien constant, leurs encouragements et leur confiance tout au long de ces années. Je n'en serais pas là sans vous. Merci pour tout !

À Philippine et Rudy,

De me faire l'honneur d'être la marraine de cette charmante petite Elsa.

À Sébastien,

Pour ta patience, ton soutien, tes encouragements et ton amour. Merci d'être présent chaque jour. Cette thèse est le dernier cap afin de finaliser ses études. Un nouveau départ, de nouveaux projets personnels et professionnels nous attendent prochainement.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS **8**

LISTE DES TABLEAUX **9**

LISTE DES FIGURES **10**

LISTE DES ANNEXES **13**

INTRODUCTION **14**

PARTIE 1 : L'ACNE **15**

1. ÉPIDEMIOLOGIE 16
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE 17
   - *2.1. Le follicule pilo-sébacé* *17*
   - *2.2. L'hyperséborrhée* *18*
   - *2.3. L'hyperkératinisation infundibulaire du canal pilo-sébacé* *21*
   - *2.4. L'inflammation folliculaire* *23*
3. DESCRIPTIONS DES LESIONS 24
   - *3.1. Lésions rétentionnelles* *24*
     - 3.1.1. Microkyste ou comédon fermé ou « point blanc » 24
     - 3.1.2. Comédon ouvert ou « point noir » 25
   - *3.2. Lésions inflammatoires* *25*
     - 3.2.1. Papules 25
     - 3.2.2. Pustules 26
     - 3.2.3. Nodules 27
4. LES FORMES CLINIQUES D'ACNE 28
   - *4.1. Formes communes* *28*
     - 4.1.1. Acné rétentionnelle 28
     - 4.1.2. Acné polymorphe juvénile 28
   - *4.2. Formes graves* *29*
     - 4.2.1. Acné conglobata (acné nodulaire) 29
     - 4.2.2. Acné fulminans (nodulaire aiguë, fébrile et ulcéreuse) 29
   - *4.3. Formes étiologiques particulières* *30*
     - 4.3.1. Acné néonatale 30
     - 4.3.2. Acné prépubertaire 30
     - 4.3.3. Acné de la femme adulte 31
     - 4.3.4. Acné hormonale 31
     - 4.3.5. Acnés exogènes 32
5. BASE DU TRAITEMENT DE L'ACNE – RECOMMANDATION DE L'HAS 2015 33
   - *5.1. Échelle GEA : échelle d'évaluation de la gravité de l'acné* *33*

5.2. Algorithme thérapeutique 34
5.3. Traitements locaux 36
5.3.1. Rétinoïdes topiques cutanés 36
5.3.2. Peroxyde de benzoyle 38
5.3.3. Topiques antibiotiques 39
5.3.4. Acide azélaïque 41
5.4. Traitement par voie générale 42
5.4.1. Antibiotiques per os 42
5.4.2. Isotrétinoïne 44
5.4.3. Hormonothérapie 47
5.4.4. Gluconate de zinc 48
5.4.5. Traitement hors recommandation – Spironolactone 49

PARTIE 2 : ROLE DE *CUTIBACTERIUM ACNES* DANS L'ACNE 51

1. CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES DE *C. ACNES* 52
1.1. Caractéristiques morphologiques et biochimiques 52
1.2. Habitats 53
1.3. Caractéristiques culturaux 54
1.4. Phylogénie de Cutibacterium acnes 55
2. POUVOIR PATHOGENE DE *C. ACNES* 57
2.1. Rôle de C. acnes dans la phase inflammatoire de l'acné 57
2.1.1. Rôle des enzymes 57
2.1.2. Rôle des facteurs chimiotactiques 58
2.1.3. Le système du complément 58
2.1.4. Rôle de l'immunité innée 59
2.2. Rôle de C. acnes dans la formation de comédon 63
2.2.1. Rôle de la cytokine IL-1α 63
2.2.2. Rôle des protéines kératinocytaires 64
2.2.3. Rôle du système IGF-1/IGF-1R 64
2.3. Rôle de C. acnes dans l'hyperséborrhée 66
2.3.1. Rôle de la Diacylglycérol AcylTransférase 66
2.3.2. Rôle du système CRH/CRH-R 67
2.3.3. Rôle du système IGF-1/IGF-1R 67
3. FLORE CUTANEE NORMALE ET DYSBIOSE 69
3.1. Flore cutanée normale 69
3.1.1. Définitions 69
3.1.2. Méthodes d'études 70
3.1.3. Composition du microbiote cutané 71
3.2. Dysbiose et phylotype de C . acnes 75
3.3. Interaction C. acnes et Staphylococcus epidermidis 77

4. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES 80
4.1. Méthodes d'étude de la sensibilité 80
4.2. Antibiotiques testés 82
4.3. Recommandations pour l'interprétation 83

PARTIE 3 : *CUTIBACTERIUM ACNES* ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES 85

1. RESISTANCE AUX MACROLIDES 86
1.1. Mécanisme d'action des macrolides 86
1.2. Mécanismes des résistances acquises par C. acnes 87
1.3. Épidémiologie des résistances 89
2. RESISTANCE AUX TETRACYCLINES 93
2.1. Mécanisme d'action des tétracyclines 93
2.2. Mécanisme de résistance acquise de C. acnes 94
2.3. Épidémiologie des résistances 94
3. RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES 96
3.1. Mécanisme d'action des fluoroquinolones 96
3.2. Mécanismes de résistance acquise de C. acnes 97
3.3. Épidémiologie des résistances 97
4. AUTRES ANTIBIOTIQUES 99
5. LES THERAPEUTIQUES DE L'ERE DE LA RESISTANCE 100

PARTIE 4 : CONSEIL A L'OFFICINE 102

1. REGLES D'HYGIENE 103
2. CONSEILS SUR LES PRODUITS COSMETIQUES 104
2.1. Les produits de toilette 104
2.1.1. Syndets 104
2.1.2. Gels moussants ou crèmes lavantes 105
2.1.3. Eaux micellaires 106
2.1.4. Eau thermale 106
2.2. Les crèmes hydratantes 106
2.2.1. Brillance persistante 107
2.2.2. Peaux fragilisées par les traitements irritants et desséchants 107
2.3. Soins complémentaires 108
2.4. Photoprotection 110
2.5. Produits d'hygiène d'utilisation ponctuelle 111
2.5.1. Produits gommants 111
2.5.2. Masques 111
2.5.3. Patchs 112
3. MEDECINES ALTERNATIVES 113

3.1. Conseil en phytothérapie 113
3.2. Conseil en aromathérapie 114
3.3. Conseil en homéopathie 115
4. MINI-ENQUETE 117
4.1. Objectifs 117
4.2. Matériel et méthode 117
4.3. Résultats 117
4.4. Discussion 120
CONCLUSION 121
BIBLIOGRAPHIE 123

Liste des abréviations

AHA : Alpha-Hydroxy-Acides

AMP : AntiMicrobial Peptide

ARN : Acide RiboNucléique

BHA : Beta-Hydroxy-Acides

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DGAT : Diacylglycérol AcylTransférase

DHT : DiHydroTestostérone

Erm : Erythromycin ribosome methylase

EUCAST : EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GEA : Global Acne Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile Essentielle

HV : Huile Végétale

IGF : Insulin-like Growth Factor

MMP : MétalloProtéases Matricielles

MSH : Melanocyte Stimulating Hormone

NLRP : Nod-Like Receptor Protein

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PPAR : Peroxisomal Proliferator Activator Receptor

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

TLR : Toll-Like Receptors

Liste des tableaux

Tableau 1 : Échelle GEA 33
Tableau 2 : Formes galéniques et spécialités des rétinoïdes locaux 37
Tableau 3 : Formes galéniques et spécialités du peroxyde de benzoyle 39
Tableau 4 : Formes galéniques et spécialités des antibiotiques anti-acnéiques locaux 40
Tableau 5 : Formes galéniques et spécialités de l'acide azélaïque..... 42
Tableau 6 : Formes galéniques et spécialités des antibiotiques anti-acnéiques systémiques 44
Tableau 7 : Prescription et suivi de la contraception chez une femme sous isotrétinoïne 46
Tableau 8 : Formes galéniques et spécialités de l'isotrétinoïne..... 46
Tableau 9 : Formes galéniques et spécialités oestroprogestatives anti-androgéniques recommandées dans l'acné 48
Tableau 10 : Formes galéniques et spécialités de gluconate de zinc 49
Tableau 11 : Activité antimicrobienne de différents phylotypes de *C. acnes* contre 12 souches de *S. epidermidis*..... 78
Tableau 12 : Taux de résistances aux fluoroquinolones chez *C. acnes*..... 98

Liste des figures

Figure 1 : Follicule pilo-sébacé 17
Figure 2 : Régulation hormonale du sébum 18
Figure 3 : Schéma de la kératinisation épidermique de *M. Haftek*, modifié 21
Figure 4 : Comédons fermés 24
Figure 5 : Comédons ouverts 25
Figure 6 : Papules 26
Figure 7 : Pustules 26
Figure 8 : Nodules 27
Figure 9 : Acné polymorphe juvénile 28
Figure 10 : Acné conglobata 29
Figure 11 : Acné fulminans du dos associée à des lésions nodulaires et nécrotiques 30
Figure 12 : Acné de la femme 31
Figure 13 : Échelle GEA 34
Figure 14 : Algorithme thérapeutique de prise en charge de l'acné 35
Figure 15 : *C. acnes* observé par microscopie électronique à balayage (à gauche) et observé au microscope avec un objectif 100x (à droite) 52
Figure 16 : Acide propionique 53
Figure 17 : Colonies de *C. acnes* cultivées sur gélose Schaedler après 3 jours d'incubation en atmosphère anaérobie 54
Figure 18 : Arbre phylogénétique suite à l'analyse de 16 séquences nucléotidiques du gène codant pour ARNr 16S de différents types de *Propionibacteriaceae* 56
Figure 19 : Réaction d'hydrolyse d'un triglycéride en acides gras 57
Figure 20 : Activation de l'axe TLR2/MAPKs/NF-κB et de l'expression des composants inflammasome, par *C. acnes*, qui modulent la production de cytokines pro-inflammatoires et l'inflammation cutanée 60
Figure 21 : Un modèle d'activation TLR et le cycle de vie de l'acné 63
Figure 22 : Le système IGF-1/IGF-1R dans le développement des lésions d'acné 65
Figure 23: Synthèse d'un triglycéride 66

Figure 24 : Corrélation entre le facteur de croissance sérique de type insuline 1 (IGF-1) et la sécrétion de sébum du visage 68
Figure 25: Microbiote cutané 69
Figure 26 : Diversité régionale de la flore cutanée (les chiffres indiquent le nombre de colonie bactérienne par cm^2 de surface cutanée) 71
Figure 27 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau 72
Figure 28 : Abondance relative des espèces bactériennes dans le follicule 74
Figure 29 : Détermination des phylotypes pour toutes les souches de *C. acnes* sur le visage et le dos, de volontaires sains et de patients acnéiques 76
Figure 30 : Co-culture et inhibition de *C. acnes*/*S. epidermidis* 79
Figure 31 : Méthode de détermination de la CMI sur milieu solide par diffusion 81
Figure 32 : Exemple de bandelette Etest ® 82
Figure 33 : Érythromycine 86
Figure 34 : Clindamycine 86
Figure 35 : Mécanisme d'action des macrolides 87
Figure 36 : Structure schématique des mutations ponctuelles dans le domaine V de l'ARNr 23S 88
Figure 37 : Résistance mondiale à la clindamycine (en %) 89
Figure 38 : Pourcentage de souches de *C. acnes* résistantes aux antibiotiques topiques et oraux isolées chez les patients atteints d'acné dans différents pays 90
Figure 39 : Relation entre les degrés de gravité et le taux de résistances des souches de *C. acnes* aux macrolides 92
Figure 40 : Le noyau naphtacène-carboxamide, structure de base des tétracyclines..93
Figure 41 : Résistance mondiale à la doxycycline (en %) 94
Figure 42 : Pourcentage des souches de *C. acnes* résistantes aux antibiotiques topiques et oraux isolées chez les patients atteints d'acné dans différents pays..... 95
Figure 43 : Structure de base des quinolones 96
Figure 44 : Mécanismes d'action des fluoroquinolones 97
Figure 45 : Quelques exemples de syndets disponibles à l'officine 105
Figure 46 : Quelques exemples de gels moussants et crèmes lavantes disponibles à l'officine 105
Figure 47 : Quelques exemples d'eaux micellaires disponibles à l'officine 106

Figure 48 : Quelques exemples de crèmes matifiantes disponibles à l'officine 107
Figure 49 : Quelques exemples de crèmes hydratantes et apaisantes disponibles à l'officine 108
Figure 50 : Quelques exemples de soins disponibles à l'officine 109
Figure 51 : Quelques exemples de photoprotections pour peau acnéique disponibles à l'officine 110
Figure 52 : Quelques exemples de masques purifiants disponibles à l'officine..... 112
Figure 53 : Pourcentage de patients interrogés sous chaque traitement contre l'acné 119

Liste des annexes

Annexe 1 141

Annexe 2 142

Introduction

Cutibacterium acnes est une bactérie de la flore commensale cutanée vivant principalement dans les follicules pilo-sébacés. Impliqué dans de nombreuses pathologies, son rôle dans la pathogenèse de l'acné est suggéré pour la première fois il y a plus de 100 ans, en 1896 (1). L'acné est une maladie souvent banalisée qui touche quatre adolescents sur cinq et de plus en plus d'adultes. Les symptômes se manifestent par des lésions rétentionnelles, des lésions inflammatoires et des cicatrices plus ou moins importantes. Cette pathologie pouvant avoir des répercussions psychosociales et des séquelles cicatricielles nécessite une prise en charge et un accompagnement propre à chaque patient.

L'objectif de cette thèse est de décrire l'impact de *C. acnes* dans l'acné, et les résistances aux traitements antibiotiques indiqués pour leurs propriétés anti-microbiennes à l'égard de *C. acnes* et anti-inflammatoires.

Afin de mieux comprendre le mécanisme de l'acné, nous commencerons par quelques rappels physiopathologiques de la maladie, une description des lésions et des formes cliniques les plus courantes et une présentation des médicaments prescrits. Si tous les facteurs impliqués dans l'acné ne sont pas élucidés, le rôle de *C. acnes* est de mieux en mieux compris. La deuxième partie référence les différents mécanismes par lesquels *C. acnes* agit dans cette dermatose. À l'aide de données issues de la littérature, le troisième point expose les résistances de *C. acnes* au niveau mondial aux principaux antibiotiques utilisés dans cette pathologie. Enfin, le dernier chapitre est dédié aux conseils pouvant être délivrés à l'officine en complément d'un traitement anti-acnéique ou aux patients présentant des lésions cutanées légères. Nous terminerons par une présentation des résultats d'une enquête réalisée à l'officine.

Partie 1 :
L’acné

1. Épidémiologie

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique de la peau, avec un retentissement majeur sur le follicule pilo-sébacé. Elle touche une grande partie des adolescents et certains adultes (2).

Chez l'adolescent, la prévalence de l'acné varie entre 75 et 95 % dans la majorité des pays du monde. Les premières lésions apparaissent à la puberté vers l'âge de 11-12 ans, avec un pic de fréquence aux alentours de 15-16 ans pour les deux sexes (2,3).

Bien que perçue comme une maladie de l'adolescence, l'acné touche également les adultes de plus de 25 ans. La prévalence de l'acné de l'adulte était évaluée à 40 % en 2010, et ne cesse d'augmenter. Cette acné touche préférentiellement les femmes et s'avère une prolongation de l'acné de l'adolescence, dans la majorité des cas (3,4).

Dans les pays occidentaux, l'acné est la première cause de consultation en Dermatologie (5). Longtemps considérée comme une maladie aiguë, elle est aujourd'hui définie comme une pathologie chronique :

- pouvant persister plusieurs années ;
- ayant un retentissement important sur la qualité de vie (altération de l'image de soi, difficultés relationnelles, dépression, …) ;
- et pouvant laisser des séquelles cicatricielles graves.

C'est pourquoi, cette dermatose inflammatoire nécessite un traitement médicamenteux parfois associé à un accompagnement psychologique (2,3,6).

2. Physiopathologie de l'acné

L'apparition des lésions de l'acné dépend de l'intervention de trois facteurs principaux étroitement liés au sein du follicule pilo-sébacé : l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation du follicule et la réaction inflammatoire dépendante, en partie, de la prolifération bactérienne de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*).

2.1. Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé est constitué du poil et de la glande sébacée avec laquelle chaque poil est associé. Cette glande est reliée à la surface de la peau par un canal pilaire, l'infundibulum, constitué de deux parties : l'acro-infundibulum (partie supérieure du canal) et l'infra-infundibulum (partie inférieure du canal) ; dont l'orifice de ce canal est un grand pore, appelé ostium infundibulaire (Fig. 1) (7).

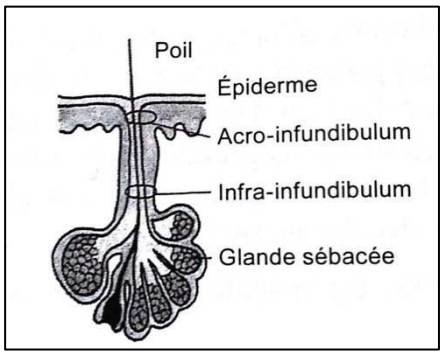


Figure 1 : Follicule pilo-sébacé (7)

La fonction principale de la glande sébacée est la sécrétion de sébum, aussi appelée séborrhée. Les sébocytes, cellules différenciées constituant la glande, contiennent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse du sébum (7).

Le sébum est constitué principalement de triglycérides et d'acides gras représentant jusqu'à 57,5 %, d'esters de cire (26 %) et de squalène (12 %). On trouve également en plus petite quantité du cholestérol (4,5 %) (7,8). Ce mélange lipidique complexe est excrété vers l'épiderme par le canal pilaire afin de participer à la formation du film hydrolipidique cutané de surface. Celui-ci joue un rôle important de

protection par sa fonction de barrière contre d'éventuelles agressions. Il permet également de maintenir l'hydratation de la peau (7).

2.2. L'hyperséborrhée

Chez le patient acnéique, un phénomène exagéré de production de sébum se produit, appelé hyperséborrhée (9). Ce phénomène se traduit par un aspect gras et luisant de la peau dans les régions riches en glandes sébacées (front, nez, joues, menton, cou, dos et thorax) (10).

Le contrôle de la production du sébum est essentiellement sous la dépendance des androgènes (testostérone et dihydrotestostérone). L'hyperséborrhée peut être la conséquence d'une augmentation des androgènes circulants, mais ce n'est pas une règle générale établie à l'ensemble des cas (9).

Les glandes surrénales et les gonades (les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme) sont à l'origine de la production de la testostérone et de ses précurseurs (DHA : Déhydroépiandrostérone et Δ4-A : Δ4-androstènedione) (Fig. 2) (9).

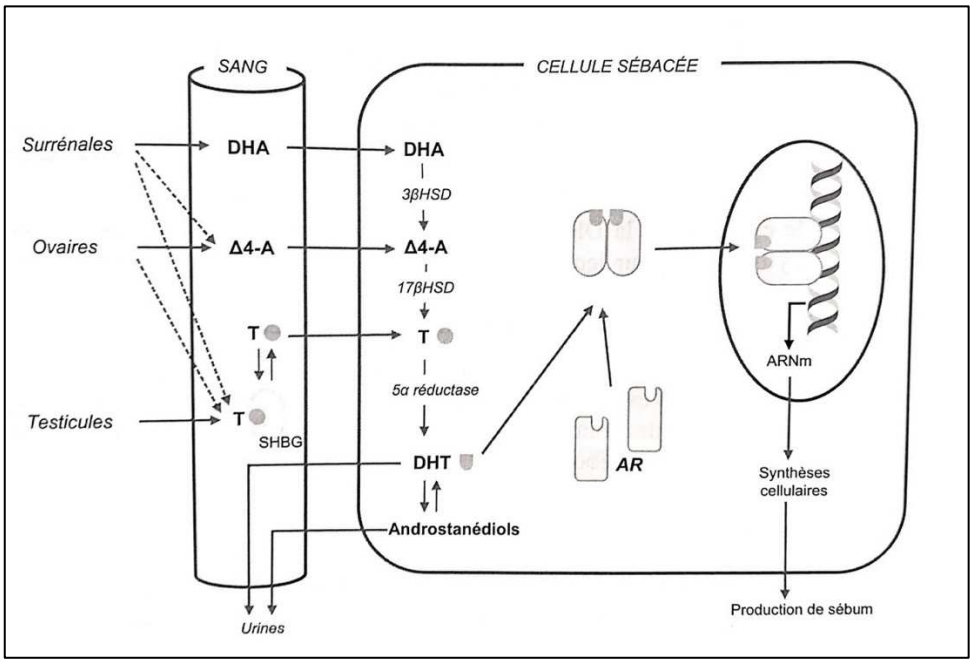


Figure 2 : Régulation hormonale du sébum (7)

La DHA et la Δ4-androstènedione circulent sous formes libres dans le sang, ce qui leur permet de pénétrer facilement dans la cellule sébacée, tandis que la testostérone est principalement liée à une protéine, la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Seule la testostérone libre peut pénétrer dans la cellule sébacée, ce qui correspond à une faible fraction de la testostérone circulante (9).

Le système enzymatique de la cellule sébacée [constitué de la 3βHSD (3β-hydroxystéroïde-déshydrogénase), de la 17βHSD (17β-hydroxystéroïde-déshydrogénase) et de la 5α-réductase de type I], permet la transformation des précurseurs de la testostérone et de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). La dihydrotestostérone est un androgène très actif qui agit sur un récepteur cytosolique spécifique de la cellule sébacée permettant l'activation des gènes responsables de la production du sébum (Fig. 2, page 18) (9).

En contexte d'acné, la quantité augmentée et l'activité excessive de certaines enzymes, notamment la 5α-réductase de type I, entraînent une surproduction de la dihydrotestostérone. De plus, la sensibilité et le nombre de récepteurs à la dihydrotestostérone peuvent être augmentés. Ces phénomènes indépendants ou combinés provoquent une production anormalement augmentée de sébum (9). Ainsi, une supplémentation thérapeutique en testostérone peut conduire au développement d'une acné, également observée chez les athlètes pratiquant le bodybuilding (11).

D'autres récepteurs susceptibles d'induire une hyperséborrhée ont été mis en évidence à la surface de la glande sébacée. Parmi eux, nous pouvons citer :

- des récepteurs aux neuromédiateurs activés par la substance P, l'α-MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) et la CRH (Corticotropin Releasing Hormone). Ces molécules sont libérées par les fibres nerveuses péri-sébacées sous l'action du stress (9,12).
- des récepteurs PPAR (Peroxisomal Proliferator Activator Receptor) intervenant par modification de la différenciation des sébocytes et de la production de sébum lorsqu'ils sont activés par les acides gras libres et les androgènes (9,12).
- des récepteurs à l'IGF-1 (insulin-like growth factor) (12).

En plus d'une production élevée, de nombreuses études ont montré, au cours de ces dernières années, que la composition du sébum d'un patient atteint d'acné est nettement modifiée (8,13). Le sébum du patient est caractérisé par :

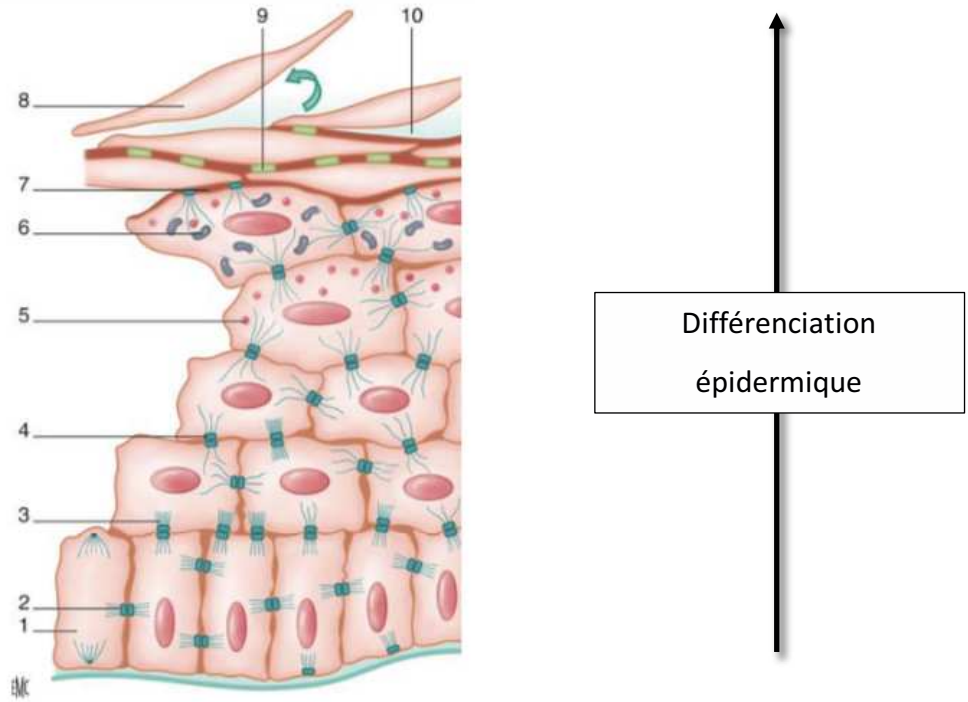
- une augmentation du taux d'acides gras libres par hydrolyse enzymatique des triglycérides (12);
- une diminution de la concentration d'acide linoléique par un phénomène de dilution lié à l'hypersécrétion sébacée (8,9);
- une accumulation des peroxydes de squalène qui favorisent l'activation des récepteurs PPAR sur la glande sébacée, la prolifération des kératinocytes et la diffusion de l'inflammation (8).

L'hyperséborrhée est donc une condition favorisante à la formation des lésions d'acné (12).

2.3. L'hyperkératinisation infundibulaire du canal pilo-sébacé

L'hyperkératinisation infundibulaire est le deuxième mécanisme mis en cause dans la pathogénie de l'acné. Comme évoqué précédemment, le sébum est produit par la glande sébacée et s'écoule par le canal infundibulaire à l'endroit où émerge le poil. Habituellement, les cellules de l'épithélium infra-infundibulaire, les kératinocytes, sont peu adhérentes entre elles et s'éliminent facilement avec le sébum (7).

Le processus de kératinisation épidermique normal permet la formation d'une barrière cutanée protectrice de l'organisme. Cette barrière est renouvelée en permanence par la prolifération et la différenciation des kératinocytes, aboutissant à la formation de cellules cornées, les cornéocytes (Fig. 3). L'épaisseur cutanée est constante grâce à un équilibre entre la prolifération kératinocytaire et la desquamation des cornéocytes en surface. Ce processus implique la participation de nombreux gènes et molécules (14).



1 : cellules souches ; 2, 3 : filaments de kératines ; 4 : desmosomes ; 5 : corps lamellaires ; 6 : grains de kératohyaline ; 7 : enveloppe cornée ; 8 : cornéocytes ; 9 : cornéodesmosomes ; 10 : ciment lipidique

Figure 3 : Schéma de la kératinisation épidermique de *M. Haftek*, modifié (14)

Chez les personnes atteintes d'acné, les kératinocytes prolifèrent de façon excessive et se différencient anormalement dans la partie proximale de l'infundibulum. Ces anomalies de différenciation entraînent une augmentation de l'adhérence des cornéocytes entre eux, aboutissant à la formation d'un bouchon corné qui obstrue l'orifice du canal infundibulaire et empêche le sébum d'être évacué. Les mécanismes responsables de ce désordre sont :

- la modification de l'expression des intégrines kératinocytaires, molécules d'adhérence cellulaire, entraînant l'altération de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes (9);
- l'augmentation du rapport squalène-cires sur acide linoléique par dilution de l'acide linoléique dans le sébum, processus favorisant l'apparition des troubles de la différenciation kératinocytaire (6,9,12);
- la production d'interleukine-1 par les kératinocytes et les sébocytes liée à la présence de *C. acnes,* favorisant la formation de comédons *in vitro* (6,9,12).

L'hyperkératinisation infundibulaire du canal pilo-sébacé est donc le mécanisme responsable de l'apparition des lésions rétentionnelles de l'acné (12).

2.4. L'inflammation folliculaire

L'inflammation représente la résultante de l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes substances qui lui sont étrangères (15). Ainsi, le système immunitaire est mobilisé afin de défendre l'organisme et réparer les tissus lésés.

La flore microbienne du follicule pilo-sébacé du patient acnéique est constituée de trois types de micro-organismes responsables de l'évolution de la maladie vers la phase inflammatoire :

- *C. acnes*, bactérie anaérobie préférentielle (16), se développe préférentiellement dans l'infra-infundibulum et joue un rôle prépondérant dans l'induction et le maintien de la phase inflammatoire de l'acné grâce d'une part, à son équipement enzymatique important et, d'autre part, à la libération de facteurs chimiotactiques capables de diffuser à travers le follicule pileux et d'activer les polynucléaires neutrophiles (7).
- *Staphylococcus epidermidis*, coloniserait secondairement le follicule dilaté et enflammé au niveau de l'ostium folliculaire (17). Son rôle pathogène dans l'acné n'est pas encore élucidé mais il semblerait être plus abondant à la surface de la peau des patients atteint d'acné (18) et il interagirait avec *C. acnes* en contrôlant sa prolifération (19).
- *Pityrosporum ovale*, levure lipophile du genre *Malassezia*, est un élément majeur du follicule et de la lésion acnéique. Il serait aussi abondant que les Propionibactéries et aurait un rôle pro-inflammatoire par l'action de ses lipases qui coupent les triglycérides du sébum pour libérer des acides gras libres à activité pro-inflammatoire (17).

L'inflammation folliculaire est principalement induite par la colonisation bactérienne à *C. acnes* et la libération de facteurs pro-inflammatoires. La conséquence de cette phase de l'acné est la formation de lésions dites inflammatoires (papules, pustules et nodules) (20).

3. Descriptions des lésions

Les lésions acnéiques apparaissent majoritairement sur les zones riches en follicules pilo-sébacés et se manifestent, dans un premier temps, par une hyperséborrhée du visage. Ces lésions élémentaires de l'acné sont classées en deux catégories : les lésions rétentionnelles et les lésions inflammatoires (21,22).

3.1. Lésions rétentionnelles

La présence de lésions rétentionnelles, appelées comédons, est indispensable pour établir un diagnostic d'acné (22).

3.1.1. Microkyste ou comédon fermé ou « point blanc »

Le microkyste est une petite élevure blanche de 2 à 3 mm de diamètre, palpable, à peine visible, mis en évidence par étirement de la peau (Fig. 4). Il est constitué de kératinocytes et de sébum, un mélange qui obstrue le follicule pileux et qui entraîne la dilatation du canal pilo-sébacé par leur production constante (10,22).

Figure 4 : Comédons fermés (23)

Cette lésion peut évoluer de façon différente : elle peut disparaître spontanément, se rompre vers l'extérieur et se transformer en comédon ouvert, ou s'enflammer et se rompre dans le derme (6).

3.1.2. Comédon ouvert ou « point noir »

De 1 à 3 mm de diamètre, le comédon ouvert succède au microkyste par l'ouverture du pore et fait apparaître une masse cornée qui obstrue l'orifice infundibulaire. Cette masse apparaît noire car elle est constituée de cellules kératinisées chargées en mélanine et de sébum oxydé en surface (Fig. 5). C'est pourquoi, le comédon ouvert est aussi connu sous le nom de « point noir » (6,7,22).

Figure 5 : Comédons ouverts (23)

3.2. Lésions inflammatoires

Dès que les bactéries sont en nombre suffisant, une réponse de défense de l'organisme et une inflammation du follicule se produit amenant à la formation de lésions inflammatoires (5).

Parmi ces lésions, on distingue les lésions inflammatoires superficielles comprenant les papules et les pustules, et les lésions inflammatoires profondes avec les nodules (5).

3.2.1. Papules

Les papules sont de petites élevures rouges, fermes, palpables, parfois douloureuses, de 1 à 5 mm de diamètre (Fig. 6, page 26). Elles sont généralement issues d'un comédon (10).

Figure 6 : Papules (24)

Ces papules peuvent régresser spontanément au bout de quelques semaines en passant par le stade de macules érythémateuses qui est le mode de cicatrisation des lésions inflammatoires superficielles. Toutefois, le plus souvent, elles évoluent vers la formation de pustules ou de nodules dans les acnés les plus sévères (25).

3.2.2. Pustules

Les pustules possèdent le même aspect que les papules, auquel s'ajoute un liquide purulent blanc-jaunâtre au sommet de la lésion (Fig. 7). Cette différence est la conséquence d'une accumulation de polynucléaires neutrophiles témoignant d'une prolifération bactérienne (10,25).

Figure 7 : Pustules (24)

3.2.3. Nodules

Les nodules se distinguent des autres lésions par leur profondeur et par leur taille. En France, le nodule est caractérisé par un diamètre supérieur à 5 mm (Fig. 8). Ils peuvent être sensibles, voire très douloureux à la palpation et résultent d'une rupture de la paroi d'un comédon ou d'une papulo-pustule, dans le derme (6).

Figure 8 : Nodules (26)

Les nodules peuvent confluer et former des sinus (nodules allongés et très douloureux) (10,22), et/ou évoluer vers la rupture et l'abcédation (27). Ces lésions inflammatoires ne s'observent que dans les cas d'acnés sévères.

Au bout de 8 à 10 semaines, les lésions disparaissent en laissant derrière elles des cicatrices (atrophiques, hypertrophiques ou chéloïdes) (25).

La séborrhée est une condition préalable au développement des lésions élémentaires de l'acné. Ces lésions folliculaires sont divisées en lésions rétentionnelles (microkystes et comédons ouverts) et lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules), pouvant laisser place à des lésions dites secondaires, les cicatrices de l'acné (6).

4. Les formes cliniques d'acné

L'acné peut présenter un aspect clinique et une évolution différente en fonction des individus. Ainsi, différentes formes cliniques ont été identifiées conduisant à une prise en charge thérapeutique optimale différente (22).

4.1. Formes communes

4.1.1. Acné rétentionnelle

L'acné rétentionnelle est une forme d'acné débutante. Elle associe des microkystes et des comédons ouverts sur les zones séborrhéiques du visage et parfois les conques des oreilles et le dos (10).

4.1.2. Acné polymorphe juvénile

L'acné polymorphe juvénile, également connue sous le nom d'acné vulgaire, est la forme la plus courante de l'acné survenant à l'adolescence. Son aspect clinique est caractérisé par un mélange de lésions rétentionnelles et de lésions inflammatoires superficielles (papulo-pustules) sur le visage (Fig. 9), pouvant s'étendre sur la poitrine, le cou et le haut du dos (22,28).

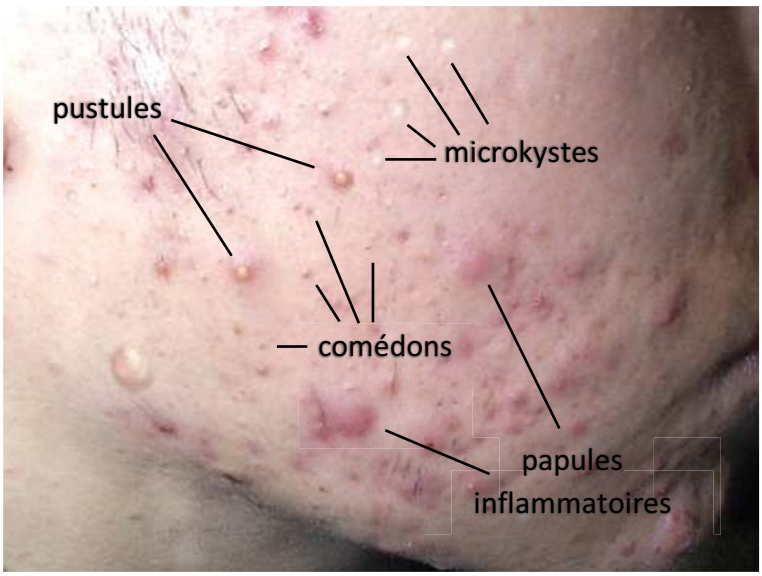


Figure 9 : Acné polymorphe juvénile (29)

4.2. Formes graves

Les formes graves de l'acné constituent environ 15 % des acnés (30).

4.2.1. Acné conglobata (acné nodulaire)

C'est une forme d'acné grave qui touche préférentiellement les jeunes hommes. Elle est caractérisée par la présence de multiples nodules inflammatoires sur le visage et sur le tronc. Ces nodules sont volumineux, douloureux et évoluent fréquemment vers l'abcédation et la fistulisation, en laissant des cicatrices importantes (Fig. 10) (22).

Figure 10 : Acné conglobata (31)

L'acné conglobata est souvent résistante aux traitements médicamenteux (32).

4.2.2. Acné fulminans (nodulaire aiguë, fébrile et ulcéreuse)

L'acné fulminans est une forme d'acné rare, d'apparition brutale, touchant principalement les adolescents de sexe masculin. Elle se traduit par de nombreux nodules inflammatoires douloureux, qui peuvent se fistuliser à la peau et évoluer vers des ulcérations nécrotiques (Fig. 11, page 30). À ces lésions inflammatoires s'associent une altération de l'état général avec une fièvre à 39-40°C, des douleurs articulaires, musculaires et une hyperleucocytose (22,32).

Figure 11 : Acné fulminans du dos associée à des lésions nodulaires et nécrotiques (11)

Dans certains cas, l'introduction d'isotrétinoïne peut être responsable du déclenchement de l'acné fulminans (22,33).

4.3. Formes étiologiques particulières

4.3.1. Acné néonatale

L'acné néonatale apparaît dans les premières semaines de vie et peut durer quelques semaines jusqu'à 3 mois. Elle touche environ 20 % des nouveau-nés. Cette dermatose bénigne est due aux androgènes d'origine maternelle qui stimulent les glandes sébacées (6,34).

De petites lésions pustuleuses et des microkystes sont observées sur le visage du nouveau-né. Cette forme d'acné régresse spontanément et n'exige aucun traitement (22,35).

4.3.2. Acné prépubertaire

Elle se manifeste par l'apparition de lésions rétentionnelles avant la puberté, vers l'âge de 8 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons (6).

4.3.3. Acné de la femme adulte

L'acné de la femme adulte est fréquente et concerne les femmes de plus de 25 ans (36). Il en existe deux sous-types (22) :

- le sous-type « continu » , le plus fréquent, pour lequel l'acné de l'adulte est la suite de l'acné juvénile de l'adolescent ;
- le sous-type « début à l'âge adulte » correspondant à l'acné débutant tardivement.

Les lésions sont principalement inflammatoires et localisées vers le bas du visage et le menton (Fig. 12) (22).

Figure 12 : Acné de la femme (22)

Une étude récente rapporte que l'acné de la femme adulte n'est pas liée à un phylotype particulier de *C. acnes*, mais dépendrait probablement de facteurs hormonaux, environnementaux ou de l'immunité cutanée de la patiente (37).

4.3.4. Acné hormonale

Lorsque l'acné de la femme est résistante aux traitements anti-acnéiques ou associée à des signes d'hyperandrogénie (règles irrégulières et douloureuses, hirsutisme, alopécie, surpoids), celle-ci est probablement la conséquence d'un désordre hormonal (10). Cela nécessite une échographie ovarienne, ainsi qu'un bilan

biologique afin d'éliminer la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques, ou plus rarement, une tumeur ovarienne ou surrénalienne pouvant en être la cause (22).

Ce type d'acné nécessite une prise en charge associant les compétences d'un dermatologue, d'un endocrinologue ou d'un gynécologue (2).

4.3.5. Acnés exogènes

Elles se manifestent par des lésions rétentionnelles (microkystes et comédons ouverts) (10).

Ces acnés sont induites par :

- un contact prolongé d'huiles industrielles avec la peau ayant une action comédogène (huile minérales, de graissage, de refroidissement, etc…), entraînant la formation de « bouton d'huile » dans certaines professions, notamment chez les mécaniciens sur les avant-bras, mains, doigts (38) ;
- l'application de produits cosmétiques inadaptés et comédogènes sur le visage, telles que des huiles végétales et de la paraffine fluide (22).
- certains médicaments comme les androgènes, certains contraceptifs oraux, les corticoïdes locaux et généraux, et quelques anti-épileptiques (30).

L'intérêt de différencier les formes cliniques suivant le type de lésions, la gravité, l'âge et les facteurs exogènes pouvant entrer en compte, permet d'adapter la prise en charge du patient si celle-ci est nécessaire (6,22).

5. Base du traitement de l'acné – Recommandation de l'HAS 2015

5.1. Échelle GEA : échelle d'évaluation de la gravité de l'acné

L'acné fait partie des pathologies pour lesquelles la prescription d'un traitement varie d'un dermatologue à l'autre pour des patients atteints d'acné de sévérité identique. La gravité de l'acné dépend de la taille, la densité, la distribution et le type des lésions, ce qui rend difficile la publication d'un système standardisé à utiliser au quotidien par les professionnels de santé (39). À ce jour, il existe plusieurs outils d'évaluation de l'acné, mais celui retenu pour établir les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2015, est l'échelle *Global Acne Evaluation* (GEA) adaptée à une utilisation européenne (40).

Cette échelle a été publiée et validée en 2011 par une équipe française de dermatologues (39). Elle permet la classification des acnés en six grades selon leur sévérité, en fonction du type des lésions (comédons, papules, pustules, nodules), de leur caractère plus ou moins inflammatoire et de de leur extension sur le visage (Tableau 1 & Fig. 13, page 34).

Tableau 1 : Échelle GEA (39)

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

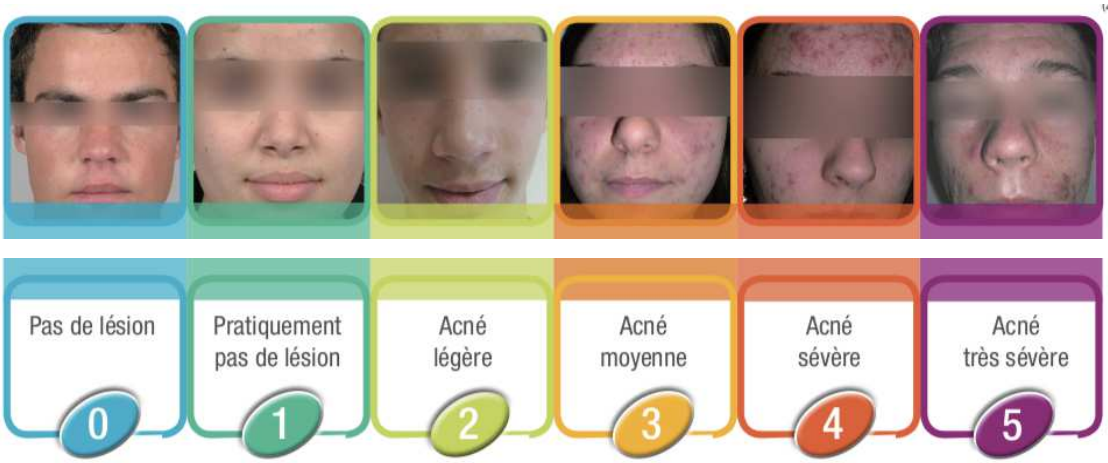


Figure 13 : Échelle GEA (41)

L'étude, qui a permis la validation de cette échelle, repose sur l'évaluation clinique et photographique de patients atteints d'acné par sept dermatologues. Les experts avaient 30 secondes pour observer et évaluer les lésions du visage de jeunes âgés entre 13 et 25 ans (39).

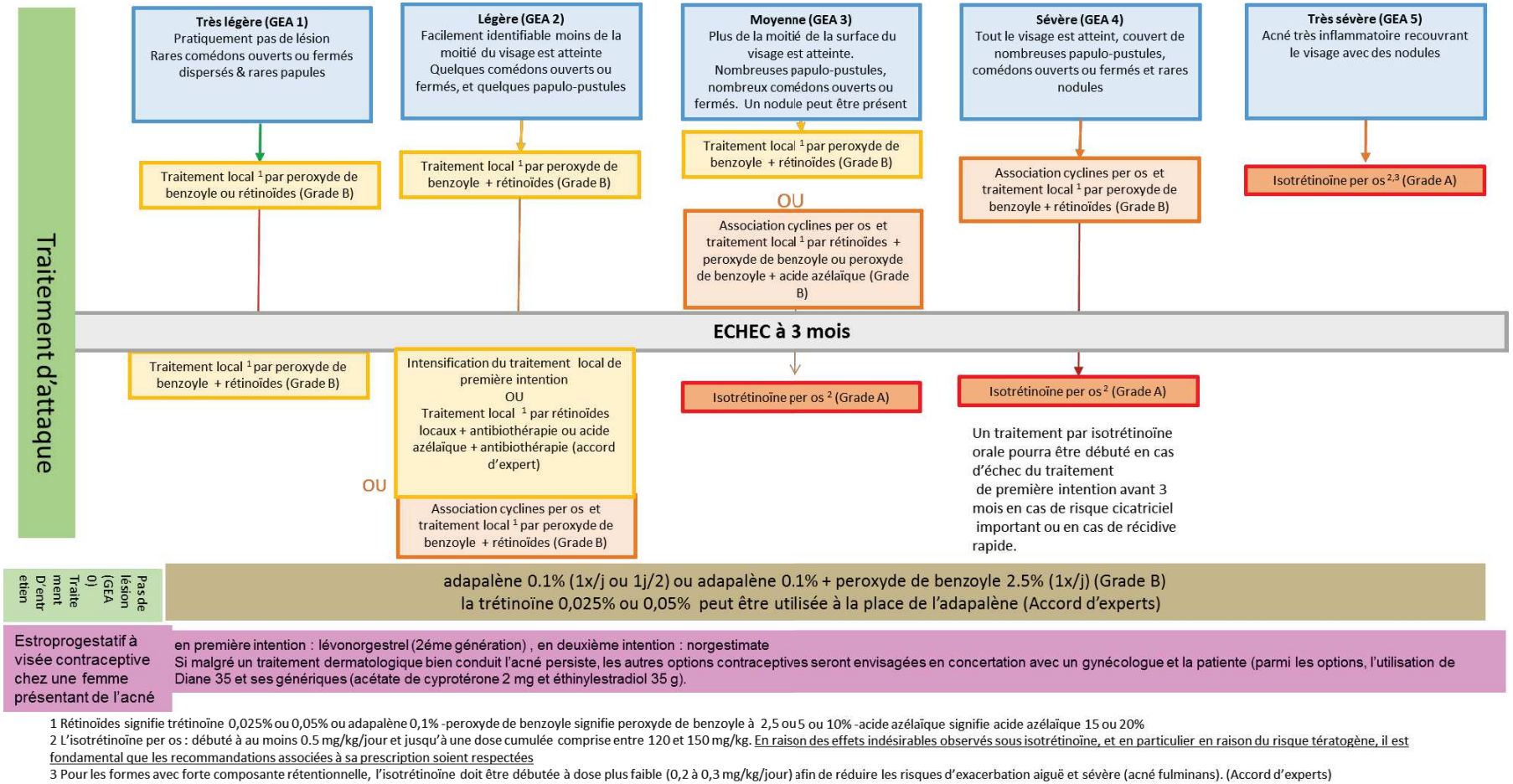
D'après les résultats, cette échelle permet une évaluation cohérente et reproductible de l'estimation de la sévérité de l'acné par les dermatologues experts (39).

5.2. Algorithme thérapeutique

Sur la base de l'échelle GEA, la Société Française de Dermatologie a publié un arbre décisionnel permettant le conseil à la prescription des dermatologues, afin d'harmoniser la prise en charge de l'acné (40).

Cet algorithme thérapeutique fait partie intégrante des recommandations de prise en charge de l'acné éditées par la HAS en Juin 2015 (Fig. 14, page 35).

Algorithme Recommandations de prise en charge de l'acné



1 Rétinoïdes signifie trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1% -peroxyde de benzoyle signifie peroxyde de benzoyle à 2,5 ou 5 ou 10% -acide azélaïque signifie acide azélaïque 15 ou 20%
2 L'isotrétinoïne per os : débuté à au moins 0.5 mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg. En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées
3 Pour les formes avec forte composante rétentionnelle, l'isotrétinoïne 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 (acné fulminans). (Accord d'experts)

Figure 14 : Algorithme thérapeutique de prise en charge de l'acné (40)

5.3. Traitements locaux

5.3.1. Rétinoïdes topiques cutanés

Les rétinoïdes topiques (ou locaux) regroupent l'adapalène, la trétinoïne (ou acide rétinoïque ou vitamine A) et l'isotrétinoïne disponibles en gel, en crème et en lotion selon les spécialités (42).

5.3.1.1. Mécanisme d'action

Les rétinoïdes topiques ont une activité kératolytique. Ils stimulent la production de cornéocytes libres et diminuent la cohérence du bouchon corné, permettant l'évacuation des cellules cornées à la surface de la peau et l'expulsion des comédons ouverts et microkystes (22).

Ils agissent ainsi :

- en prévenant la formation de comédons ouverts et de microkystes (42),
- en éliminant ces éléments rétentionnels (42),
- et en accélérant l'évolution des éléments inflammatoires (papules, pustules) (22,43).

Ces molécules ont une activité à la fois préventive et curative sur les lésions rétentionnelles (7,42).

À noter que l'adapalène possède une activité anti-inflammatoire intéressante dans les acnés papulo-pustuleuses (22,42,43).

5.3.1.2. Indications

Ces molécules sont particulièrement indiquées pour traiter l'acné rétentionnelle. Seules ou en association avec du peroxyde de benzoyle, elles sont préconisées dans le traitements des acnés d'intensité très légère à sévère (GEA 1 à 4) (40,43). Les rétinoïdes sont également recommandés en traitement d'entretien, pour les acnés de grade 0, en rémission après un traitement d'attaque (40).

5.3.1.3. Effets indésirables et précautions d'emploi

L'effet secondaire principal est une irritation locale. Pour limiter cet effet, il faut commencer le traitement aux plus faibles concentrations, espacer les applications, y associer une crème hydratante adaptée aux peaux sous traitement anti-acnéique et ne pas appliquer le traitement directement après la toilette. Ces traitements peuvent également entraîner une sensibilité au soleil, ce qui nécessite d'appliquer le traitement le soir et d'utiliser une protection solaire (22,42).

À noter qu'il est déconseillé de mélanger la trétinoïne avec le peroxyde de benzoyle. Si une bithérapie est nécessaire, on préconisera d'appliquer l'un le matin et l'autre le soir car une application simultanée des deux produits entraîne l'inefficacité du rétinoïde (42).

Leur utilisation chez la femme enceinte est formellement déconseillée (42).

5.3.1.4. Présentation des spécialités

Le tableau 2, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 2 : Formes galéniques et spécialités des rétinoïdes locaux (42)

Concentration en rétinoïde	**Forme galénique**	**Spécialité**
0,1 % Adapalène	Crème et Gel	Différine®
0,1 % ou 0,3 % Adapalène *+* *2,5 % Peroxyde de benzoyle*	Gel	Epiduo®
0,025 % Trétinoïne	Crème	Retacnyl®
0,05 % Trétinoïne	Crème	Effederm® Ketrel® Retacnyl®
	Lotion	Effederm®
0,05 % Isotrétinoïne	Gel	Roaccutane®

5.3.2. Peroxyde de benzoyle

5.3.2.1. Mécanisme d'action

Le peroxyde de benzoyle est un anti-acnéique aux propriétés anti-inflammatoires et anti-microbiennes puissantes vis-à-vis de *C. acnes* et des staphylocoques (42). Son avantage est qu'il n'induit pas de résistance bactérienne (22). Il présente également une légère activité kératolytique et anti-séborrhéique (42).

5.3.2.2. Indications

Le peroxyde de benzoyle est utilisé seul (GEA 1) ou le plus souvent associé à un rétinoïde local (GEA 0 à 4) (40). Il est indiqué pour traiter les acnés à prédominance inflammatoire (42).

Lorsqu'une antibiothérapie par voie générale est indiquée, le peroxyde de benzoyle lui sera toujours associé. Cette association est retrouvée en deuxième intention dans les acnés légères (grade GEA 2) et en première intention dans les acnés moyennes à sévères (grades GEA 3 et 4) (40).

5.3.2.3. Effets indésirables et précautions d'emploi

Comme les rétinoïdes topiques, le peroxyde de benzoyle possède un pouvoir irritant et entraîne une sensibilité au soleil lors d'exposition (42). Il faudra donc prendre les précautions nécessaires évoquées précédemment, pour éviter au maximum ces désagréments.

Par son effet peroxydant, le peroxyde de benzoyle décolore les tissus (vêtements, draps, serviettes, …) (40).

Ce traitement peut être utilisé chez la femme enceinte (22).

5.3.2.4. Présentation des spécialités

Le tableau 3, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 3 : Formes galéniques et spécialités du peroxyde de benzoyle (42)

Concentration en peroxyde de benzoyle	**Forme galénique**	**Spécialité**
2,5 %	Gel	Cutacnyl®
5 %	Gel	Cutacnyl®
		Curaspotaqua®
10 %	Gel	Cutacnyl®
		Pannogel®
2,5 % + *0,1 ou 0,3 % Adapalène*	Gel	Epiduo®

5.3.3. Topiques antibiotiques

Parmi les topiques antibiotiques, deux antibiotiques sont généralement retrouvés, l'érythromycine en gel, solution et lotion ; ainsi que la clindamycine en solution et en gel (42,43).

5.3.3.1. Mécanisme d'action

Ces antibiotiques ont une activité antibactérienne en agissant sur *C. acnes* et les staphylocoques, ainsi qu'une activité anti-inflammatoire (22,42).

5.3.3.2. Indications

Le traitement local par antibiothérapie est indiqué dans les formes inflammatoires papulo-pustuleuses de l'acné polymorphe juvénile (22,42,43).

Selon les recommandations officielles, ce n'est pas un traitement de première intention. Il peut être envisagé après l'échec du traitement d'attaque de l'acné légère

(grade GEA 2) en association avec un rétinoïde local ou l'acide azélaïque, afin de retarder au maximum l'utilisation d'une antibiothérapie générale (40).

5.3.3.3. Effets indésirables et précautions d'emploi

Ce sont des traitements plutôt bien tolérés en utilisation locale. Cependant, ils peuvent entraîner une sécheresse et des irritations cutanées dues à la présence d'alcool comme excipient dans les formules proposées (22).

Ces médicaments ne sont pas anodins et sont à utiliser avec précaution car ils constituent un élément majeur dans l'apparition de résistance bactérienne aux antibiotiques, aggravée quand ils sont utilisés en monothérapie (44,45). Ils ne doivent pas être utilisés seuls et généralement sur une durée limitée. Les associer au peroxyde de benzoyle diminuerait le risque de résistance, d'autant plus que ce dernier aurait une efficacité identique aux topiques antibiotiques, sans induire de résistance bactérienne (22).

5.3.3.4. Présentation des spécialités

Le tableau 4, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 4 : Formes galéniques et spécialités des antibiotiques anti-acnéiques locaux (42)

Concentration en antibiotique	**Forme galénique**	**Spécialité**
1 % Clindamycine	Solution	Dalacine T Topic®
	Gel	Zindacline®
1 % Clindamycine + *0,025% Trétinoïne*	Gel	Zanea®
4 % Érythromycine	Lotion	Eryfluid®
	Gel	Erythrogel®
	Solution	Érythromycine Bailleul®
4 % Érythromycine + *0,025 % Trétinoïne*	Gel	Erylik®

5.3.4. Acide azélaïque

5.3.4.1. Mécanisme d'action

L'acide azélaïque possède une activité kératolytique par inhibition de la prolifération des kératinocytes et normalisation des dernières étapes de la différenciation kératinocytaires perturbées dans l'acné (43). De plus, il possède une activité antibactérienne sur *C. acnes,* principale bactérie responsable de la stimulation de l'immunité innée et impliquée dans les phénomènes inflammatoires (42).

5.3.4.2. Indications

Il est indiqué dans les acnés d'intensité légère (GEA 2) à moyenne (GEA 3) ayant quelques comédons ouverts, microkystes et papulo-pustules. Selon les recommandations, c'est un traitement de deuxième intention utilisé en association avec une antibiothérapie locale. Il peut également être utilisé en première intention dans les acnés moyennes, associé au peroxyde de benzoyle (Fig. 14, page 35) (40).

5.3.4.3. Effets indésirables et précautions d'emploi

L'application d'acide azélaïque sur le visage peut entraîner des réactions cutanées locales telles qu'une sensation de brûlure, desquamation, érythème et prurit qui disparaissent en continuant le traitement (42). Si les irritations persistent et sont trop importantes, il est recommandé de réduire la posologie à une application par jour, au lieu d'une application matin et soir, ou d'arrêter momentanément le traitement. Enfin, il est conseillé de rincer abondamment à l'eau si le produit vient à entrer en contact avec l'œil et les muqueuses (42).

5.3.4.4. Présentation des spécialités

Le tableau 5, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 5 : Formes galéniques et spécialités de l'acide azélaïque (42)

Concentration en acide azélaïque	Forme galénique	Spécialité
15 %	Gel	Finacea®
20 %	Crème	Skinoren®

5.4. Traitement par voie générale

5.4.1. Antibiotiques per os

5.4.1.1. Les antibiotiques utilisés

À ce jour, les antibiotiques pouvant être utilisés pour traiter l'acné sont la doxycycline et la lymécycline, appartenant à la famille des tétracyclines , ainsi que l'érythromycine qui appartient à la famille des macrolides (40).

5.4.1.2. Propriétés

L'utilisation d'antibiotiques systémiques est intéressante notamment par leur double mécanisme. Ils présentent des propriétés anti-infectieuses, par leur activité bactériostatique sur *C. acnes*, et anti-inflammatoire à plus faibles doses (22,42).

5.4.1.3. Indications

Les antibiotiques systémiques ont une efficacité sur les lésions inflammatoires des acnés mixtes décrites comme étant légères à sévères (GEA 2 à GEA 4). Dans les acnés dites légères, ils sont utilisés en deuxième intention, tandis que lors d'acnés moyennes et sévères, il peut être nécessaire de les utiliser en traitement d'attaque (40).

Selon les recommandations de l'HAS, l'érythromycine peut, exceptionnellement, être prescrite en cas de contre-indication aux

cyclines (cf. 5.4.1.4) (40,43). Son utilisation doit rester limitée et occasionnelle car cette molécule n'a pas fait les preuves de son efficacité et de nombreuses bactéries présentent des résistances (75 - 80 %) (40).

Pour éviter le développement de résistance, les antibiotiques utilisés par voie orale doivent toujours être combinés à un traitement local associant peroxyde de benzoyle et rétinoïde local. Un traitement antibiotique local ne lui sera jamais associé (22).

5.4.1.4. Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi

Parmi les effets indésirables des cyclines, la photosensibilité cutanée est l'un des plus fréquents ainsi que les candidoses vaginales (22). Il y a également un risque non négligeable d'ulcération œsophagienne, d'où l'importance de prendre ce médicament avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise (42).

Les cyclines sont contre indiquées lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans (22). De plus, elle ne doivent être en aucun cas associées à l'isotrétinoïne par voie générale, cette association peut provoquer une hypertension intracrânienne (43,46,47).

L'érythromycine est plutôt bien tolérée, malgré la possibilité de troubles digestifs (43,48). Cet antibiotique peut être prescrit pendant la grossesse, si la nécessité d'utiliser un antibactérien systémique se présente (40,49–51).

Elle doit être utilisée avec précaution car c'est un inhibiteur du métabolisme des médicaments dépendant du cytochrome CYP3A4. Cette inhibition est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses (43,52).

5.4.1.5. Présentation des spécialités

Le tableau 6, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 6 : Formes galéniques et spécialités des antibiotiques anti-acnéiques systémiques (42,43)

Molécule	Dosage	Forme galénique	Spécialité
Doxycycline	50 mg ; 100 mg	Comprimés	Doxy®
			Tolexine®
	100 mg	Comprimés	Doxylis®
			Granudoxy®
			Spanor®
Lymécycline	150 mg ; 300 mg	Comprimés	Tétralysal®
Érythromycine	500 mg	Comprimés	Éry®
	500 mg ; 1000 mg	Granulés pour solution buvable	Erythrocine®

5.4.2. Isotrétinoïne

5.4.2.1. Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne per os est le seul traitement de l'acné pouvant aboutir à une rémission prolongée voire un rémission complète (22,42). Cette molécule traite l'acné par trois mécanismes (22,42) :

- atrophie de la glande sébacée, et réduction de la sécrétion du sébum (substrat essentiel à la croissance de *C. acnes*) ;
- réduction de kératinisation folliculaire, et par conséquent, des lésions rétentionnelles ;
- effet anti-inflammatoire par diminution de la densité de *C. acnes*, intéressant chez les patients ayant des lésions inflammatoires superficielles et profondes.

5.4.2.2. Indications

Du fait de ses nombreux effets secondaires, l'isotrétinoïne n'est prescrite que dans certains cas : les acnés moyennes (GEA 3), sévères (GEA 4) à très sévères (GEA 5) (40).

Dans le cas d'une acné moyenne ou sévère, l'isotrétinoïne est utilisée en deuxième intention lorsque l'acné présente une résistance au traitement d'attaque à trois mois, ou plus précocement en cas de récidive rapide ou de risque cicatriciel trop important (40).

L'isotrétinoïne peut être utilisée en première intention dans le cas d'acné très sévère, très inflammatoire avec des lésions profondes susceptibles d'entraîner des cicatrices définitives (telles que les acnés conglobata et fulminans) (42).

5.4.2.3. Effets indésirables et précautions d'emploi

Les effets indésirables sont multiples, parmi eux de nombreux troubles cutanéo-muqueux ont été référencés : chéilite, bouche sèche, irritation conjonctivale (contre-indique le port de lentille), sécheresse et irritation cutanée (22,42). Une sensibilité au soleil peut être décrite en raison de la fragilité et de la sécheresse cutanée (42,53).

Un bilan lipidique est nécessaire avant l'instauration du traitement puis tous les trois mois car celui-ci peut provoquer des dyslipidémies (42).

En début de traitement, les poussées inflammatoires avec une aggravation de l'acné sont un des effets classiques de l'isotrétinoïne. Si une acné fulminans se déclenche, il faut impérativement arrêter le traitement ou réduire les doses de moitié (54).

Ces effets sont prévisibles, précoces et réversibles à l'arrêt du traitement.

5.4.2.1. Contre-indications

Parmi les effets indésirables, son effet tératogène et embryotoxique majeur impose la contre-indication stricte de l'utilisation de ce traitement chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace, les femmes enceintes, et durant

l'allaitement (43). De ce fait, l'isotrétinoïne obéit à des règles de prescription particulières chez la femme (Annexe 1) résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Prescription et suivi de la contraception chez une femme sous isotrétinoïne (22)

La femme en âge de procréer doit obligatoirement signer un consentement après lecture d'une fiche d'information sur les risques de l'isotrétinoïne (signature des parents si patiente mineure)
Une contraception (contraception orale ou stérilet ou implant) doit être instituée un mois avant le début du traitement et poursuivie jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement
Par ailleurs, un test de grossesse quantitatif (βhCG[1] sérique) est réalisé systématiquement trois jours avant le début du traitement, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement et contrôlé dans un délai maximum de cinq semaines après l'arrêt du traitement
Pour chaque prescription d'isotrétinoïne, le test de grossesse qualitatif ne doit pas dater de plus de 3 jours après ce bilan biologique
La délivrance par le pharmacien de l'isotrétinoïne doit être faite au plus tard 7 jours après la prescription avec un suivi à l'aide d'un carnet de prescription
Sur l'ordonnance, doivent être mentionnées la date du test de grossesse et la méthode de contraception (certificat pour ligature des trompes). Le stérilet et Implanon® sont acceptés comme contraception

Son association avec les cyclines est formellement contre-indiquée car il y a un risque d'hypertension intracrânienne important (42,46).

5.4.2.2. Présentation des spécialités

Le tableau 8, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 8 : Formes galéniques et spécialités de l'isotrétinoïne (42)

Dosage d'Isotrétinoïne	**Forme galénique**	**Spécialités**
5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg	Capsules molles	Acnétrait®
		Contracné®
		Curacné®
		Procuta®

[1] gonadotrophine chorionique humaine β

5.4.3. Hormonothérapie

5.4.3.1. Mécanisme d'action

L'hormonothérapie chez la femme acnéique associe un progestatif et un œstrogène de synthèse (éthinylestradiol). L'utilisation de contraceptifs oraux oestroprogestatifs peut favoriser ou améliorer l'acné en fonction des molécules choisies (22).

Les œstrogènes ont un effet positif sur les lésions acnéiques par leur effet anti-androgénique. Ils ont une activité anti-gonadotrope diminuant la production des androgènes par les ovaires. En parallèle, ils permettent l'augmentation de la production de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), protéine de transport se fixant à la testostérone, diminuant la fraction libre d'androgène circulant (55).

Les progestatifs, pour la plupart d'entre eux, ont une activité androgénique par diminution de la quantité de SHBG et par leur effet agoniste sur les récepteurs aux androgènes, tandis que d'autres ont une activité anti-androgénique par un mécanisme inverse (6,7). Les progestatifs de première et deuxième génération ont tendance à aggraver l'acné, tandis que les progestatifs de troisième et quatrième génération semblent avoir une activité anti-androgénique améliorant l'acné. L'acétate de cyprotérone, l'acétate de chlormadinone, le dienogest, la drospirénone et le norgestimate sont les cinq progestatifs anti-androgéniques (55).

5.4.3.2. Indications

L'objectif final de l'hormonothérapie est la contraception. L'utilisation d'oestroprogestatif pour traiter l'acné, n'est recommandée qu'en cas de besoin contraceptif (2,40). Parmi les cinq progestatifs anti-androgéniques, seul le norgestimate a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en contraception chez la femme présentant une acné (55,56).

Les textes de recommandations, rédigés par la Société Française de Dermatologie (40), recommandent l'association d'éthinylestradiol avec :

- le lévonorgestrel en première intention (progestatif de 2ème génération peu androgénique);
- le norgestimate en seconde intention (progestatif de 3ème génération);

- en seconde intention en cas d'acné persistante malgré un traitement dermatologique bien conduit, d'autres options peuvent être envisagées, parmi elles : l'acétate de cyprotérone 2 mg associé à l'éthinylestradiol 35 µg (Diane 35®) (40).

5.4.3.3. Effets indésirables

Dans les premiers mois de leur prescription, il existe un risque thrombo-embolique veineux et artériel non négligeable qui nécessite d'évaluer le rapport/bénéfice risque avant l'instauration du traitement. Le risque est doublé lors de l'utilisation de contraceptif de 3ème génération et d'acétate de cyprotérone. Une hypertension artérielle, un accident cardio-vasculaire, des migraines, vertiges nécessitent l'arrêt du traitement (42).

5.4.3.4. Présentation des spécialités

Le tableau 9, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 9 : Formes galéniques et spécialités oestroprogestatives anti-androgéniques recommandées dans l'acné (42)

Molécules et dosages	Forme galénique	Spécialité
Éthinylestradiol 35 µg + Norgestimate 180-215-250 µg	Comprimés	Triafemi®
Éthinylestradiol 35 µg + Acétate de cyprotérone 2 mg	Comprimés	Diane 35®

5.4.4. Gluconate de zinc

5.4.4.1. Mécanisme d'action

Le gluconate de zinc a peu d'action sur les lésions rétentionnelles, il agit sur la composante inflammatoire de l'acné, les lésions inflammatoires superficielles (42,43).

5.4.4.2. Indications

Il est indiqué dans l'acné inflammatoire, microkystique et/ou nodulaire, de sévérité très légère (GEA 1) à moyenne (GEA 3) (57).

C'est un traitement de deuxième intention en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux (40,57).

5.4.4.3. Effets indésirables

Le gluconate de zinc a l'avantage d'entraîner peu d'effets indésirables. Cependant, il peut être à l'origine d'intolérances digestives qui se résolvent spontanément, mais le gluconate reste le sel le mieux toléré (42,57).

Contrairement à d'autres traitements, le gluconate de zinc n'est pas photosensibilisant (42,43).

5.4.4.1. Présentation des spécialités

Le tableau 10, ci-dessous, résume les différentes spécialités disponibles actuellement.

Tableau 10 : Formes galéniques et spécialités de gluconate de zinc (42)

Dosage de zinc	Forme galénique	Spécialités
15 mg	Gélules	Effizinc®
		Rubozinc®
	Ampoules buvables	Granions de zinc®

5.4.5. Traitement hors recommandation – Spironolactone

En dernier recours, la spironolactone, médicament classé parmi les diurétiques hyperkaliémiants, a tendance à être prescrite chez la femme adulte après l'échec d'un traitement sous antibiotique per os, ou une rechute après une cure d'isotrétinoïne (22). Habituellement, ce traitement est utilisé en cardiologie, notamment en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque chronique, pour son effet anti-aldostérone (42).

En 1978, la spironolactone a été utilisée pour traiter l'hirsutisme pour ses effets anti-androgènes (58) :

- inhibition de la production des androgènes par les gonades et les surrénales ;
- blocages des récepteurs aux androgènes ;
- élévation de la protéine de transport SHBG ;
- inhibition de l'activité de la 5α-réductase ;
- augmentation de la clairance de la testostérone.

En France, l'utilisation de ce médicament dans l'acné, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), est inspiré du modèle américain qui ne dispose pas de l'acétate de cyprotérone, un anti-androgène (59,60).

Une étude récente, réalisée en 2017 à Nantes, a démontré l'efficacité de la spironolactone dans l'acné de la femme adulte à des doses inférieures à 150 mg par jour (61). Cette efficacité est particulièrement retrouvée chez la femme ayant déjà suivi un traitement sous isotrétinoïne et dont la guérison de l'acné n'a pas abouti. Ainsi, cette étude suggère la spironolactone comme alternative à l'instauration d'un deuxième traitement d'isotrétinoïne en cas de récidive (59). Actuellement, un Projet Hospitalier de Recherche Clinique est en cours pour valider cette nouvelle indication de la spironolactone.

Le degré de gravité de l'acné conditionne le choix du traitement selon les recommandations établies par la Société Française de Dermatologie, reconnues par la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'acné, une explication de leur utilisation ainsi qu'un suivi régulier du patient sont indispensables. L'observance est un facteur essentiel de la réussite du traitement (6).

Partie 2 :
Rôle de *Cutibacterium acnes* dans l'acné

C. acnes est une bactérie de la flore commensale cutanée retrouvée en grande quantité au fond du follicule pilo-sébacé et en surface épidermique par l'intermédiaire du sébum. Cette bactérie, responsable de diverses infections (62), joue un rôle prédominant dans l'acné (30).

1. Caractéristiques bactériologiques de *C. acnes*

1.1. Caractéristiques morphologiques et biochimiques

C. acnes est un bacille possédant une paroi cellulaire à Gram positif, en forme de massue (avec une extrémité arrondie et l'autre effilée), asporulé et immobile (Fig. 15) (63,64). Ses dimensions varient de 0,4 à 0,7 μm de largeur et de 3 à 5 μm de longueur (65). C'est une bactérie anaérobie présentant une tolérance vis-à-vis de l'oxygène (16).

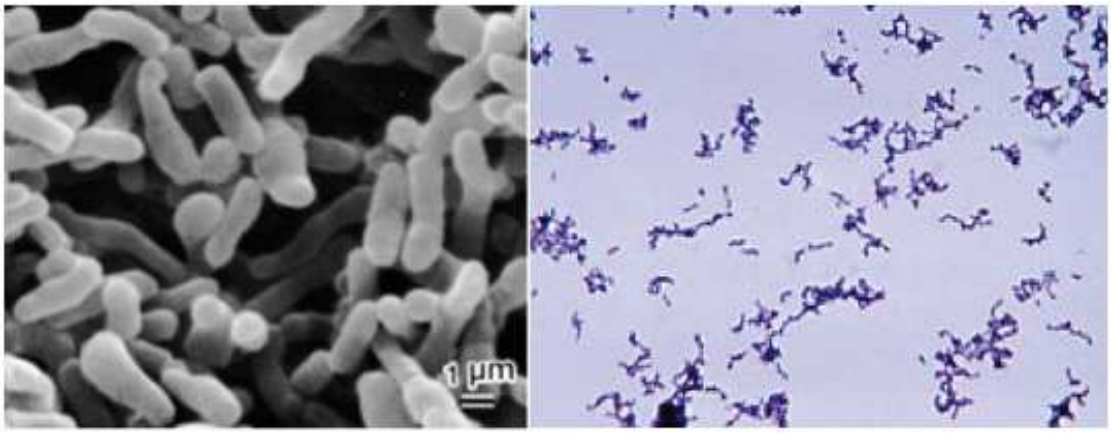


Figure 15 : *C. acnes* observé par microscopie électronique à balayage (à gauche) et observé au microscope avec un objectif 100x (à droite) (66)

Afin d'identifier une bactérie et de la différencier d'une autre, il est essentiel de connaître ses caractéristiques morphologiques mais il peut être nécessaire d'effectuer des tests biochimiques complémentaires. Les principales caractéristiques biochimiques de l'espèce *C. acnes* sont les suivantes : catalase positive, nitrate réductase positive, indole positive (dans 70 % des cas) et absence d'hydrolyse de l'esculine (16,67,68). Les bactéries du même genre fermentent toutes le lactate (acide

lactique), conduisant à la production d'acide propionique (Fig. 16) en grande quantité, d'acide acétique et de dioxyde de carbone (69,70).

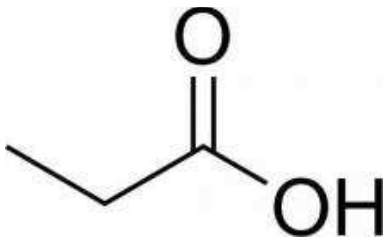


Figure 16 : Acide propionique (71)

1.2. Habitats

C. acnes est une bactérie commensale cutanée dont la niche écologique est le fond des follicules pilo-sébacés, constituant jusqu'à 70 % de la flore dans les régions riches en sébum (30). Elle est également présente dans la cavité buccale, les narines, la conjonctive, le conduit auditif externe, le tractus intestinal et les voies génito-urinaires (16,69).

Le rôle pathogène de *C. acnes* a longtemps été limité aux pathologies cutanées inflammatoires, telle que l'acné (72). Aujourd'hui, cette bactérie semble être impliquée dans d'autres pathologies [prostatite chronique, syndrome SAPHO (30) (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite), sarcoïdose] (16). Elle s'avère être, également, responsable d'infections opportunistes telles que des endocardites, des infections ostéo-articulaires, ophtalmiques et dentaires liées à la pose de dispositifs médicaux (dispositifs cardio-vasculaires, prothèses articulaires, lentilles oculaires, prothèses mammaires) (16). En cas d'infections profondes, son pouvoir pathogène est probablement lié à sa capacité à former un biofilm, capable d'augmenter l'adhérence de la bactérie aux surfaces et d'induire une tolérance/résistance aux antibiotiques (73,74).

1.3. Caractéristiques culturaux

C. acnes peut être cultivé sur différents milieux, dans des conditions anaérobies ou aérotolérantes, à une température optimale de croissance se situant entre 30 et 37°C (69). Sa culture sur gélose au sang est relativement lente, de 2 à 5 jours, laissant apparaître de petite colonies en tête d'épingle, de 1 à 2 mm de diamètre, généralement brillantes, circulaires et opaques (Fig.17) (69).

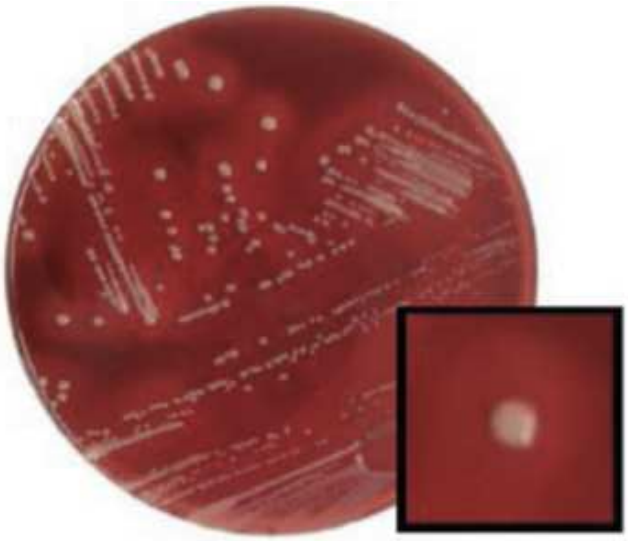


Figure 17 : Colonies de *C. acnes* cultivées sur gélose Schaedler après 3 jours d'incubation en atmosphère anaérobie (75)

En cas d'infections graves ou profondes, la croissance bactérienne semble être meilleure sur gélose chocolat et peut nécessiter une prolongation de l'incubation de la culture jusqu'à 14 jours (16). L'ensemencement d'un milieu enrichi, tel qu'un milieu Schaedler permettant le développement des faibles inocula, est recommandé afin d'améliorer la sensibilité de l'examen bactériologique dans certains contextes (16).

C. acnes est désormais rarement rencontré dans les hémocultures. La plupart du temps, l'aiguille utilisée pour le prélèvement a été contaminée au moment de traverser la peau. Le diagnostic d'une endocardite doit être envisagé si la bactérie est présente successivement dans plusieurs hémocultures d'un même patient et si la valve est également positive en culture (69,76).

1.4. Phylogénie de Cutibacterium acnes

C. acnes appartient à la classe des Actinobacteria, ordre des Propionibacteriales, famille des *Propionibacteriaceae* et genre *Cutibacterium* (77).

L'espèce *C. acnes* n'a pas toujours été classée dans le genre *Cutibacterium.* Elle est décrite pour la première fois, en 1896, comme étant le « bacille de l'acné » (16). En 1923, la bactérie est classée dans le genre *Corynebacterium* par Bergey *et al.*, en raison de sa ressemblance morphologique à une corynébactérie (70). Puis, en 1946, Douglas et Gunter ont démontré que cette espèce bactérienne était plus proche du genre *Propionibacterium* pour des raisons de similitudes morphologique et métabolique, puisqu'elle fermente l'acide lactique en acide propionique en atmosphère anaérobie, comme les autres espèces de ce genre (70,76). Elle sera alors renommée *Propionibacterium acnes (P. acnes)*.

En 2016, Scholz *et al.* proposent une reclassification des bactéries du genre *Propionibacterium* après l'analyse de séquence génomique à haute résolution. Ces travaux ont permis d'établir des divergences au sein du genre *Propionibacterium*, justifiant la répartition des bactéries en quatre genres différents : *Cutibacterium* gen. nov., *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Pseudopropionibacterium* gen. nov. et *Propionibacterium* gen. nov. (Fig. 18, page 56) (78). Ainsi, tous les ex-*Propionibacterium* d'origine cutanée sont regroupés dans un nouveau genre bactérien appelé *Cutibacterium*, dont l'espèce type est *Cutibacterium acnes* (79).

Ces modifications étant encore très récentes (80), *C. acnes* est retrouvé sous le nom de *P. acnes* dans de nombreuses publications scientifiques.

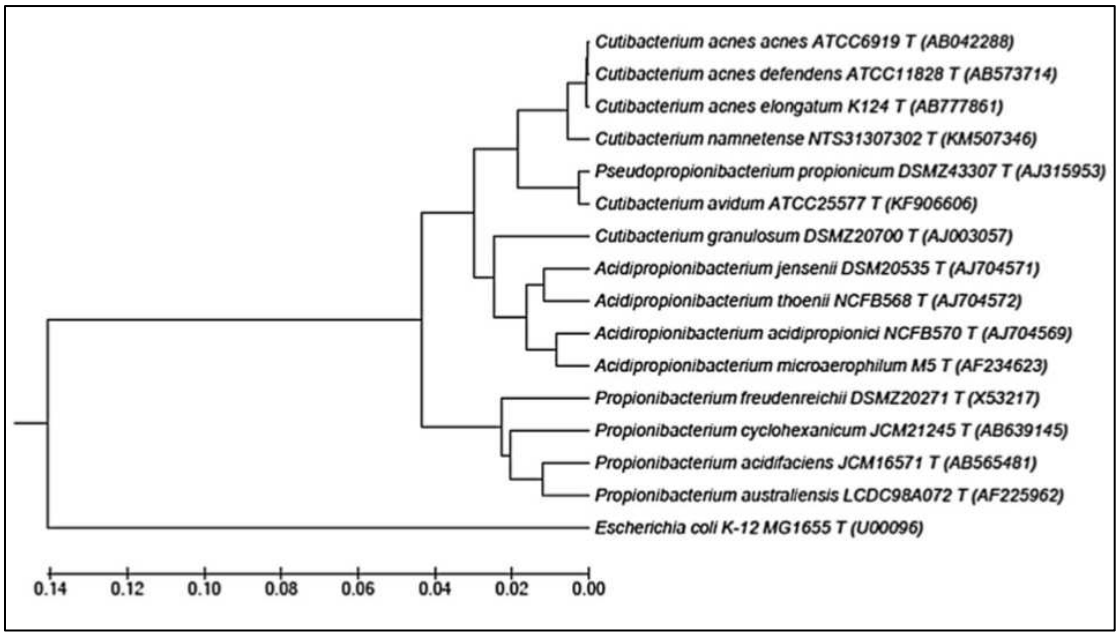


Figure 18 : Arbre phylogénétique suite à l'analyse de 16 séquences nucléotidiques du gène codant pour ARNr 16S de différents types de *Propionibacteriaceae* (72)

Au sein de l'espèce *C. acnes*, il existe six groupes phylogénétiques : IA_1, IA_2, IB, IC, II et III (81). Il a été récemment proposé que ces phylotypes soient dissociés en trois sous-espèces (Fig. 18) (72):

- *C. acnes* subsp. *acnes* pour les phylotypes I,
- *C. acnes* subsp. *defendens* pour le phylotype II
- *C. acnes* subsp. *elongatum* pour le phylotype III.

Les études génomiques et phylogénétiques ont conduit à un reclassement de l'espèce *P. acnes* dans un nouveau genre. De manière contemporaine, les études des différents phylotypes ont suggéré l'existence de trois sous-espèces de *C. acnes*.

2. Pouvoir pathogène de *C. acnes*

Malgré son appartenance à la flore commensale cutanée normale, *C. acnes* semblerait avoir un rôle prédominant dans la pathogenèse de l'acné (82,83). Certaines données confirment son implication dans la phase inflammatoire, l'hyperkératinisation et la production exagérée de sébum (84).

Une meilleure compréhension du rôle de *C. acnes* dans la physiopathologie de l'acné semble ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement de l'acné (85).

2.1. Rôle de *C. acnes* dans la phase inflammatoire de l'acné

La colonisation du follicule pilo-sébacé par *C. acnes* et sa prolifération semblent être impliquées dans la stimulation du système immunitaire de l'hôte entraînant une réponse immunitaire accrue. Cette bactérie et les produits libérés (métabolites) dans le derme initient la réaction inflammatoire et assurent sa diffusion et son maintien au niveau des lésions (12,39).

2.1.1. Rôle des enzymes

C. acnes sécrète divers enzymes, notamment des lipases intervenant dans la dégradation des triglycérides, composant majoritaire du sébum, aboutissant à la libération d'acides gras libres (AGL) (Fig. 19) à activité pro-inflammatoire et chimioattractante pour les polynucléaires neutrophiles (9).

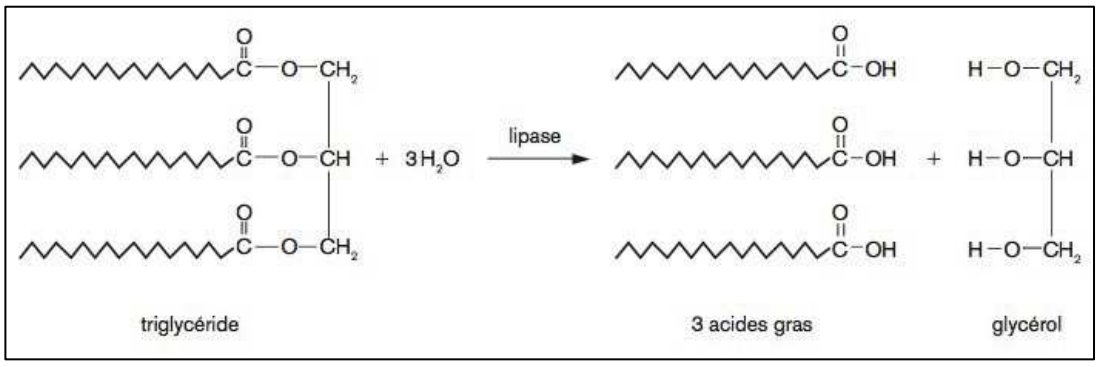


Figure 19 : Réaction d'hydrolyse d'un triglycéride en acides gras (86)

Il libère également des hyaluronidases qui hydrolysent l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire (87), et des protéases intervenant dans la dégradation de la kératine, une protéine fibreuse impliquée dans la protection de l'épiderme contre les agressions (7,88). Ces enzymes contribuent à la formation de lésions tissulaires aboutissant à la rupture des parois folliculaires et conduisant à la libération de son contenu dans le derme (88,89). L'inflammation est la réaction induite par la libération de bactéries, de cellules cornées, de lipides et de débris de poils contenus dans le follicule sébacé libérés dans le derme (7).

2.1.2. Rôle des facteurs chimiotactiques

C. acnes produit des facteurs chimiotactiques de poids moléculaire inférieur à 2 000 daltons, leur permettant de traverser les parois folliculaires sébacées. Ces facteurs ont pour rôle d'attirer et d'activer les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages à l'endroit où se situe l'invasion microbienne (9).

Les neutrophiles et les monocytes recrutés sont des cellules phagocytaires sanguines circulantes de l'immunité innée migrants vers le site localisé de l'inflammation. Dans les tissus extravasculaires, les monocytes se différencient en macrophages. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages coopèrent dans l'initiation et le déroulement de la réaction inflammatoire (90).

2.1.3. Le système du complément

Le complément est constitué d'un ensemble de protéines plasmatiques circulant sous forme inactive en l'absence d'infection. Lors de la reconnaissance de pathogènes ou d'anticorps liés à des antigènes, ces protéines interagissent les unes avec les autres pour former différentes voies d'activation (90). *C. acnes* active les voies classique et alterne du complément (notamment la fraction C3), aboutissant à la production de facteurs chimiotactiques attirant les polynucléaires neutrophiles (9,12,88,91).

2.1.4. Rôle de l'immunité innée

L'immunité innée constitue la première étape de défense contre les infections et la prolifération bactérienne. Elle est en mesure de lutter contre les pathogènes dès leur entrée dans l'organisme, contrairement à la réponse immunitaire adaptative qui est retardée (90).

2.1.4.1. Les récepteurs de type Toll

Les récepteurs de type Toll (ou *Toll-like Receptors* ou TLRs) sont des récepteurs cellulaires transmembranaires du système immunitaire inné impliqués dans la défense de l'hôte contre les bactéries, les champignons et les parasites (88). Leur activation, par reconnaissance des peptides membranaires des pathogènes, entraîne la libération de cytokines inflammatoires par les cellules immunitaires (kératinocytes et monocytes) modulant la réponse immunitaire de l'hôte (69). Actuellement, onze récepteurs toll sont rencontrés chez l'Homme (9).

Les kératinocytes expriment les récepteurs Toll 2 (TLR-2) et Toll 4 (TLR-4) entraînant la production immédiate de cytokines inflammatoires après activation. Dans la pathologie acné, *C. acnes* se fixe préférentiellement sur les récepteurs TLR-2 dont l'expression est augmentée dans l'épiderme des patients atteints d'acné (9,85,92). Les TLR-2 sont également présents à la surface des macrophages proches des follicules (88). Leur rencontre avec *C. acnes* se produit lors de la rupture de l'unité pilo-sébacée, permettant aux bactéries de se propager dans l'environnement proche et d'activer ces récepteurs (93). Enfin, l'activation du système immunitaire peut également être dépendant de TLR-9 (94,95).

L'activation de ces récepteurs permet la translocation du facteur NF-κB (*Nuclear Factor-kappa B*) jusqu'au noyau de la cellule et induit l'expression de différentes cytokines inflammatoires : TNF-α, IL-1β, IL-6 et IL-8 (Fig. 20, page 60) (69,83,88). Ainsi, *C. acnes* déclenche la production de cytokines inflammatoires en activant les TLR-2 (69,89,96).

Les cytokines sont des médiateurs solubles qui permettent l'amplification de la réponse inflammatoire au niveau du follicule pilo-sébacé en augmentant la perméabilité vasculaire, et en aidant au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles au niveau des lésions cutanées de l'acné (97).

2.1.4.2. L'inflammasome

Qin *et al* ont montré que *C. acnes* active le récepteur NLRP-3 (Nod-Like Receptor Protein 3), autre complexe moléculaire cytoplasmique présent dans les cellules monocytaires (98,99). L'assemblage de NLRP-3 à sa protéine activatrice (ACS) et à la caspase-1 est dépendant d'un signal indiquant la présence d'un pathogène, *via* l'activation des récepteurs TLRs par des produits microbiens (100). Cet assemblage forme un complexe appelé inflammasome et libère la caspase-1 active permettant le clivage de Pro-IL-1β en IL-1β active, cytokine pro-inflammatoire (Fig. 20) (93,97,98).

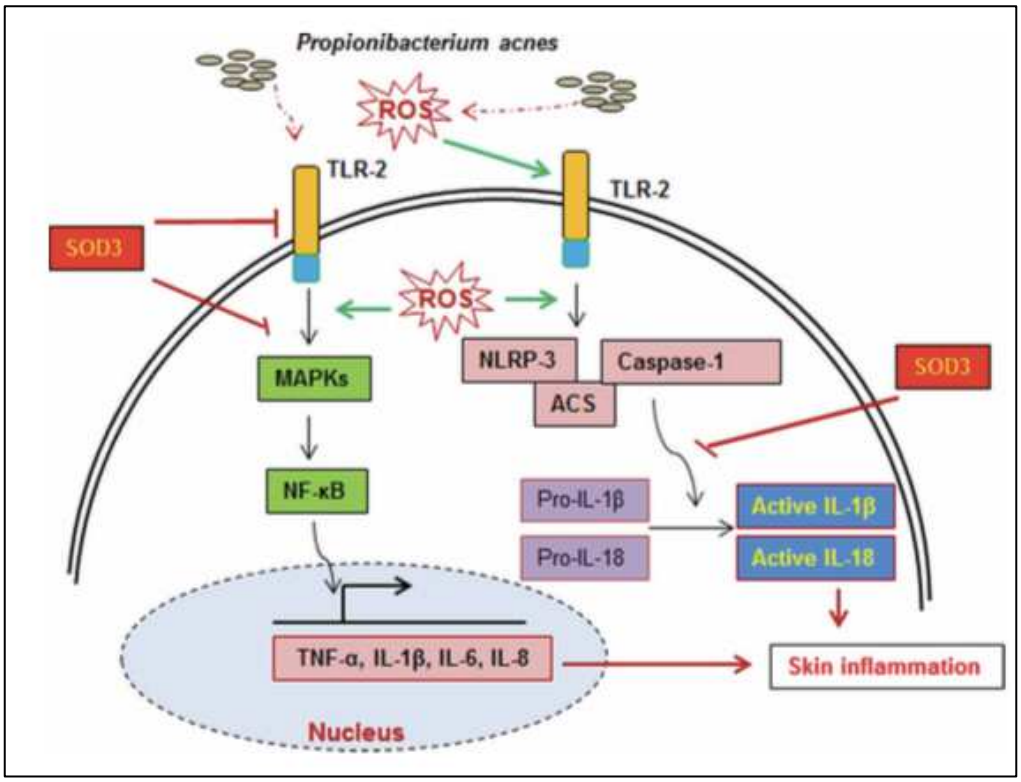


Figure 20 : Activation de l'axe TLR2/MAPKs/NF-κB et de l'expression des composants inflammasome, par *C. acnes*, qui modulent la production de cytokines pro-inflammatoires et l'inflammation cutanée (83)

Par conséquent, *C. acnes* est responsable de la production d'un médiateur clé de l'inflammation, la cytokine IL-1β. Cette dernière est retrouvée en abondance dans les lésions inflammatoires de l'acné et serait responsable de la réponse inflammatoire opérée par les polynucléaires neutrophiles (99,101). IL-1β est un puissant inducteur des cytokines IL-6 et IL-8 dans les sébocytes, suggérant son rôle clé dans les pathologies inflammatoires du follicule pilo-sébacé telle que l'acné (98).

2.1.4.3. Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens, également appelés AMP, sont des peptides de faible poids moléculaire ayant une activité antimicrobienne contre les pathogènes exogènes (12,85).

Dans l'acné, *C. acnes* favorise l'expression kératinocytaire de la β-défensine-2 (hBD2), peptide antimicrobien, par activation des récepteurs TLR-2 (12,85,97). Ces peptides ont des propriétés pro-inflammatoires et des effets chimiotactiques sur les neutrophiles (85).

La surexpression de ces hBD2 est observée *in vivo* au sein des lésions d'acné des patients (85).

2.1.4.4. Les Protease-Activated Receptors

Comme nous l'avons dit précédemment, *C. acnes* est connu pour produire des protéases exogènes. En plus de leur effet protéolytique direct, ces protéases pourraient provoquer des réponses cellulaires par l'intermédiaire de l'activation du récepteur PAR-2 (Protease-Activated Receptor-2), récepteur abondamment exprimé par les kératinocytes des follicules pilo-sébacés et connu pour jouer un rôle dans l'inflammation et la réponse immunitaire (102).

En 2010, *Lee et al.* ont cherché à déterminer si l'activité des protéases produites par *C. acnes* était capable d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires, des peptides antimicrobiens et des métalloprotéases matricielles (MMP) lors de l'activation de PAR-2 (102). Leurs résultats ont permis d'affirmer que l'activation du récepteur PAR-2, par les protéases de la bactérie, favorise l'expression

de cytokines pro-inflammatoires (IL-1α, IL-8 et TNF-α), de peptides antimicrobiens hBD2 et de métalloprotéases (85). De plus, ils ont pu constater *in vivo* une augmentation de l'activité des protéases associée à une surexpression des PAR-2 au sein les lésions acnéiques (85,102).

2.1.4.5. Les métalloprotéases

Les métalloprotéases matricielles appartiennent à la famille des protéases impliquées dans la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire (7). Certaines de ces enzymes sont produites par les kératinocytes en présence de *C. acnes*, notamment la MMP-9 (69,85,88). Une augmentation de la production de ces MMP favoriserait la rupture de la paroi du follicule pilo-sébacé, la diffusion de l'inflammation et la formation de cicatrices (12,85,103).

C. acnes et les molécules sécrétées participent à l'induction et au maintien du processus inflammatoire par leur activité enzymatique, chimioattractante, d'activation du complément et leur caractère antigénique (103).

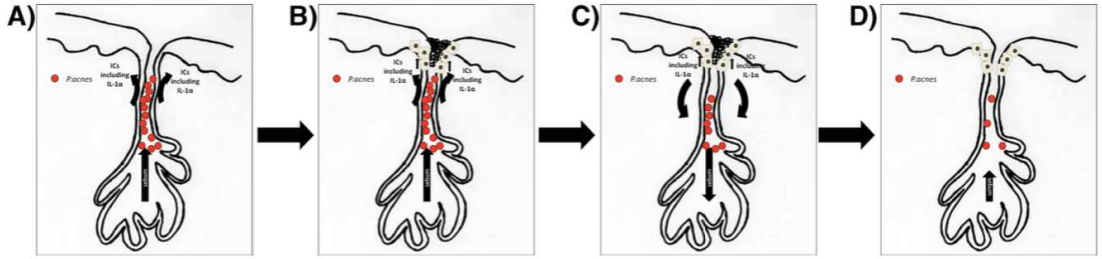
2.2. Rôle de *C. acnes* dans la formation de comédon

Des travaux récents ont également mis en évidence le rôle de *C. acnes* dans la comédogenèse des lésions cutanées. Ces dernières résultent d'une hyperprolifération kératinocytaire associée à une différenciation anormale des kératinocytes.

2.2.1. Rôle de la cytokine IL-1α

À travers leur étude, Graham *et al.* ont montré que les kératinocytes en présence de souches de *C. acnes* produisent une quantité plus élevée de cytokine IL-1α, que les kératinocytes non stimulés (104). Ces résultats ont été confirmés par les travaux de Akaza *et al.* en 2009 (105). Cette libération d'IL-1α est dépendante de l'activation des récepteurs TLR-2 situés à la surface des kératinocytes par reconnaissance des peptides membranaires du pathogène (106).

En 1996, l'ajout d'IL-1α dans une unité pilo-sébacée obtenue par microdissection, provoquait une hyperkératinisation semblable à celle observée au sein des comédons (88,107). Plus récemment, Selway *et al.* ont également suggéré que l'exposition *in vitro* à la cytokine IL-1α, de follicules pilo-sébacés microdissectés, favorisait la prolifération des kératinocytes et participait à la formation de comédons (Fig. 21) (106,108).



A) *C. acnes* colonise la glande sébacée et stimule les kératinocytes infundibulaires pour libérer des cytokines inflammatoires (ICs) dont IL-1α par activation TLR.
B) Les ICs, dont IL-1α, stimulent l'hypercornification, donc la formation du comédon.
C) La sécrétion de ICs, dont IL-1α, est également associée à une réduction de la lipogenèse dans les sébocytes basaux, réduisant ainsi les niveaux de sébum et privant *C. acnes* de nutriments.
D) La réduction des niveaux de *C. acnes* réduit la sécrétion de ICs, résout le comédon et restaure la maturation des sébocytes

Figure 21 : Un modèle d'activation TLR et le cycle de vie de l'acné (106)

2.2.2. Rôle des protéines kératinocytaires

In vitro, d'autres études ont démontré que *C. acnes* stimulait la prolifération et l'expression de protéines kératinocytaires impliquées dans la différenciation terminale de l'épiderme (l'involucrine, la filaggrine et les transglutaminases) (85,105). Akaza *et al.* suggèrent que certaines souches augmentent l'expression de ces protéines (105). D'autres travaux ont également confirmé le rôle de l'augmentation de la filaggrine (109,110).

Par ailleurs, Jarousse *et al.* ont démontré que *C. acnes* augmentait significativement l'expression des intégrines $\beta 1$, $\alpha 3$, $\alpha 6$, $\alpha V\beta 6$ (109). Les intégrines sont des protéines transmembranaires impliquées dans les interactions cellules-cellules contrôlant la migration, la prolifération et la différenciation des kératinocytes.

2.2.3. Rôle du système IGF-1/IGF-1R

Le récepteur de l'IGF-1 (IGF-1R) est exprimé sur les sébocytes et peut être activé par l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) (111). L'IGF-1 est un médiateur peptidique permettant l'induction de la prolifération des kératinocytes *in vitro* et *in vivo*. L'inhibition de son récepteur IGF-1R favorise un épiderme normal (110).

Isard *et al.* ont étudié l'impact de souches de *C. acnes*, *in vivo* et *in vitro*, sur l'expression du facteur IGF-1 et de son récepteur IGF-1R dans l'épiderme. L'augmentation d'IGF-1 et la sur-expression de son récepteur IGF1-R ont été rapportées dans l'épiderme des échantillons cutanés exposés au pathogène par rapport aux échantillons sains. Ainsi, ils supposent que la voie IGF-1/IGF-1R a un rôle dans la comédogenèse de l'acné. En effet, la surexpression de ce système est associée à la modulation de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes (Fig. 22, page 65) (110).

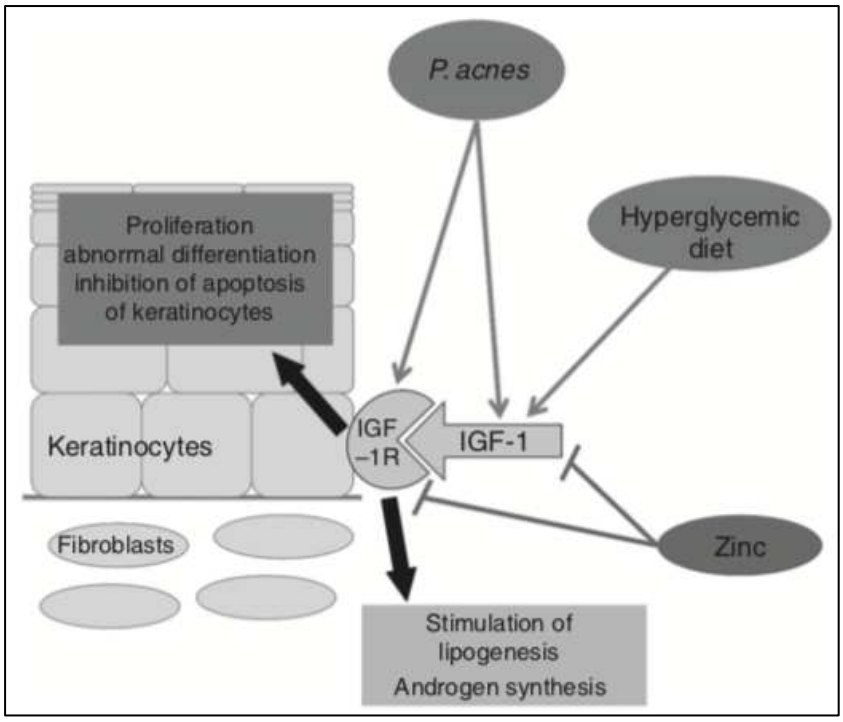


Figure 22 : Le système IGF-1/IGF-1R dans le développement des lésions d'acné (110)

C. acnes est capable de moduler la prolifération et la différentiation des kératinocytes par l'augmentation de l'expression d'IL-1α, des intégrines, des protéines de la différenciation terminale et du système IGF-1/IGF-1R.

2.3. Rôle de *C. acnes* dans l'hyperséborrhée

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'hyperséborrhée est essentiellement sous le contrôle des androgènes. Cette production accrue de sébum par les sébocytes, favorise la prolifération de *C. acnes* au sein de l'unité pilo-sébacée, celui-ci étant la principale source nutritionnelle de la bactérie.

Le sébum constitue donc une source d'énergie pour *C. acnes* par hydrolyse enzymatique des triglycérides. Il semblerait que *C. acnes* agissent également directement sur sa production (12).

2.3.1. Rôle de la Diacylglycérol AcylTransférase

En 2009, *Linuma et al.* ont démontré que *C. acnes* avait un impact sur l'augmentation de la production et l'accumulation de sébum par synthèse de triglycérides (triacylglycérol) dans les sébocytes de hamster (112).

Cette étude a révélé que *C. acnes* est responsable d'une stimulation de l'activité de la diacylglycérol acyltransférase (DGAT), une enzyme catalysant la réaction permettant la production de triglycérides par les sébocytes (Fig. 23).

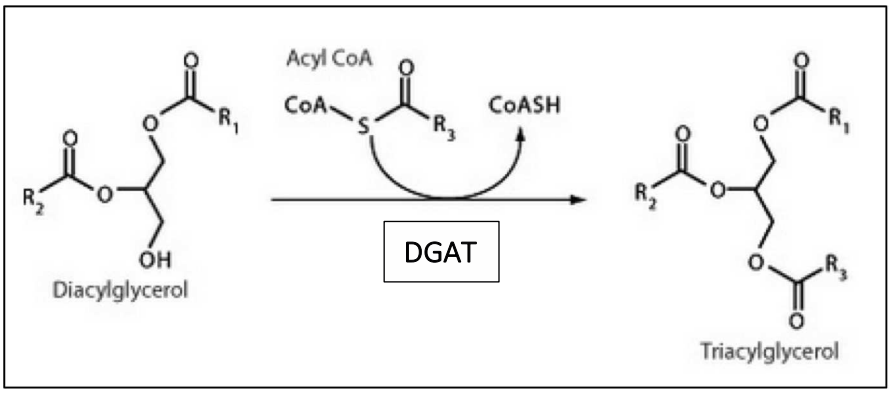


Figure 23: Synthèse d'un triglycéride (113)

L'enzyme concernée est une acyltransférase permettant le transfert d'un groupement acyl, à partir de l'acyl-CoA, sur un diglycéride afin d'obtenir un triglycéride. Cette

réaction est la dernière étape de la biosynthèse des triglycérides. Ainsi, *C. acnes* augmente directement la lipogenèse sébacée en augmentant la synthèse des triglycérides dépendant de l'activité enzymatique de la DGAT (112).

Par conséquent, lorsque les sébocytes de hamster sont mis en contact avec des fractions de *C. acnes* (soit le milieu de culture de *C. acnes*, soit des bactéries tuées de *C. acnes*), une synthèse de triglycérides et la formation de gouttelettes lipidiques *in vitro* et *in vivo* sont observées (12,112).

2.3.2. Rôle du système CRH/CRH-R

C. acnes stimule les glandes sébacées et la synthèse de sébum par l'intermédiaire du système CRH/CRH-R, voies non androgéniques régulatrices de la lipogenèse (64,85).

Il a été démontré que la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) agit sur la production de sébum en favorisant la lipogenèse sébacée (114). De plus, Gencevicienne *et al.* ont réalisé une étude à partir de biopsie de peau dont l'objectif était de détecter une modification de l'expression de la CRH et de ces récepteurs entre la peau de sujets sains et de patients atteints d'acné. Une augmentation de l'expression de l'ensemble du système CRH/CRH-R dans les glandes sébacées des patients groupe acné était observée (115).

2.3.3. Rôle du système IGF-1/IGF-1R

Comme cité précédemment, Isard *et al.* ont démontré que *C. acnes* était impliqué dans l'augmentation de la sécrétion de l'IGF-1 et de l'expression de son récepteur chez les patients atteints d'acné (Fig. 22, page 65) (110).

Le taux d'IGF-1 se révèle plus élevé à la puberté, lorsque la production de sébum débute et que les premières lésions d'acné apparaissent (116). Vora *et al.* suggèrent l'existence d'un lien entre le taux sérique d'IGF-1 et la gravité de l'acné chez les femmes (116,117). De plus, il semblerait que la quantité de sébum présente au niveau du visage, chez les hommes et chez les femmes, soit corrélée avec le taux d'IGF-1 dans le sérum (Fig. 24, page 68) (110,116).

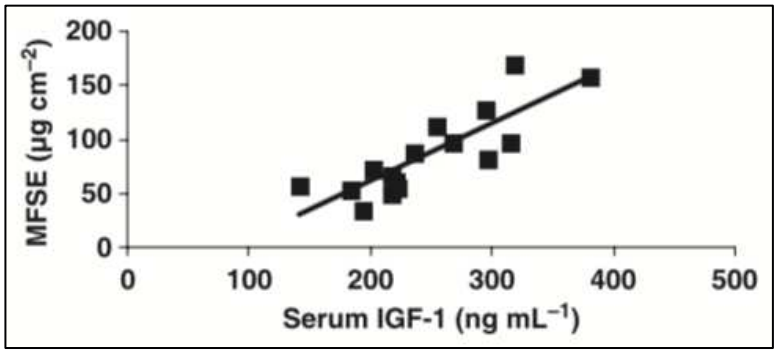


Figure 24 : Corrélation entre le facteur de croissance sérique de type insuline 1 (IGF-1) et la sécrétion de sébum du visage. MFSE : Excrétion Moyenne de Sébum Facial (116)

Ainsi, l'augmentation de l'expression du système IGF-1/IGF-1R est responsable de la sébogénèse par les sébocytes des follicules pilo-sébacés, résultant de la présence de *C. acnes* au sein de l'épiderme (111).

C. acnes est directement impliqué dans l'augmentation et l'accumulation de la production de sébum, lui même stimulé par l'hyperséborrhée des lésions d'acné.

3. Flore cutanée normale et dysbiose

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain. Elle constitue une barrière entre le milieu intérieur et l'environnement afin de préserver l'organisme d'éventuelles agressions externes (micro-organismes pathogènes, pollution, chocs, ultraviolets ….). Certaines bactéries colonisent constamment la surface de la peau, afin de constituer un écosystème complexe indispensable à notre bien être (118–120).

3.1. Flore cutanée normale

3.1.1. Définitions

Dès la naissance, la peau stérile du fœtus est colonisée par un ensemble de micro-organismes, constituant un véritable écosystème appelé flore cutanée. Les termes de « flore » et de « microflore » sont utilisés depuis l'époque où les micro-organismes étaient classés dans le règne végétal. Aujourd'hui, ils ont fait place à deux nouvelles appellations : le « microbiote » et le « microbiome » (118).

- **le microbiote** est définit comme étant un ensemble de communautés microbiennes (bactéries, archées, virus, champignons et protozoaires) dans un environnement défini (Fig. 25) (121).
- **le microbiome** désigne l'habitat entier comprenant les micro-organismes, leurs génomes et les interactions environnementales (118,121).

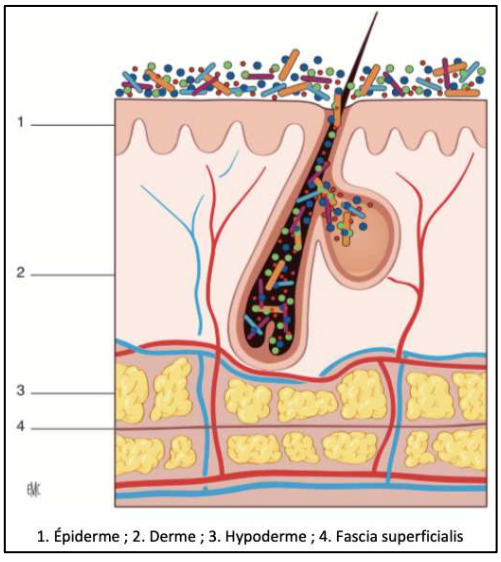


Figure 25: Microbiote cutané (118)

La surface totale de la peau est de 1,8 m^2 et accueille jusqu'à 10^6 micro-organismes/cm^2, soit un million de bactéries par centimètre carré (118,122). Parmi ces micro-organismes, la flore cutanée résidente se distingue de la flore cutanée transitoire. La flore cutanée résidente (ou flore commensale), est constituée de divers micro-organismes dont la quantité et la répartition est stable dans le temps (118,122). Cette flore a pour fonction de protéger la peau des infections en empêchant une colonisation par des micro-organismes potentiellement pathogènes (122). La flore cutanée transitoire, quant à elle, est constituée de micro-organismes pathogènes ou non, provenant de sources exogènes ou d'autres microbiotes (par exemple, le microbiote oral ou urinaire) (118,122).

3.1.2. Méthodes d'études

En 1683, Van Leeuwenhoek effectue les premières observations au microscope des micro-organismes colonisant la peau. Dans les années 1950, Kligman introduit les recherches sur la microflore par culture (118). Par la suite, les micro-organismes de la flore commensale ont longtemps été identifiés par culture et comptage des colonies vivantes à partir de prélèvement de peau (définition du microbiote) (118). Ces méthodes d'identification, favorables au développement d'une faible partie des bactéries du microbiote, ont laissé place aux nouvelles techniques de biologie moléculaire : métataxonomie 16S et shotgun (définition du microbiome) (118).

De nos jours, la majorité des études se concentrent sur le microbiome bactérien, appelé bactériome, à défaut du virome et du mycobiome (118). Le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire, notamment les techniques de séquençage à haut débit, ont permis de révéler une diversité plus importante du microbiote (118,121). Le principe de l'approche métagénomique est l'amplification, le séquençage et l'analyse du gène codant pour l'acide ribonucléique ribosomal 16S (ARNr 16S), marqueur bactérien universel (118,121). La méthode métagénomique a permis une définition plus précise des différents microbiotes humains (121).

3.1.3. Composition du microbiote cutané

Les études métagénomiques du microbiote cutané bactérien ont permis d'identifier 19 embranchements (123). Parmi eux, les quatre principaux identifiés sont : les Actinobactéries (51,8 %), les Firmicutes (24,4 %), les Protéobactéries (16,5 %) et les Bacteroidetes (6,3 %) (122,124).

Concernant les autres règnes, le genre *Malassezia spp.* représente 80 % des champignons identifiés (118), *Desmodex* est le seul parasite de la flore commensale (120,122), et pour finir les trois familles majoritaires constituant le virome selon les connaissances actuelles sont : les *Papillomaviridae*, les *Polyomaviridae* et les *Circoviridae* (118).

La peau est l'organe du corps humain le plus étendu, défini comme étant froid, acide et sec (121). Elle est formée de niches écologiques diverses dépendant de l'épaisseur de la peau, de la présence ou non de plis et de la densité en structures annexes (glandes sébacées, follicules pileux et glandes sudoripares). Ainsi, l'enveloppe cutanée est divisée en trois niches écologiques : les zones « humides », les zones « huileuses » ou « grasses », et les zones « sèches » (Fig.26) (121,122).

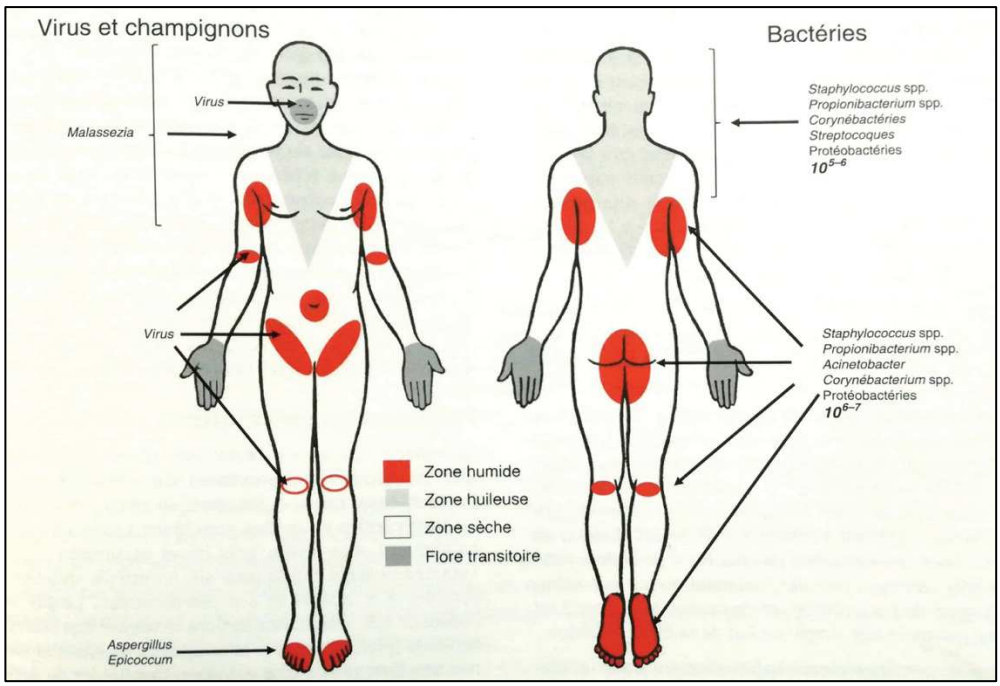


Figure 26 : Diversité régionale de la flore cutanée (les chiffres indiquent le nombre de colonie bactérienne par cm^2 de surface cutanée) (122)

Des sites physiologiquement comparable abritent des espèces bactériennes similaires (124), tandis que d'une niche à l'autre les espèces sont différentes et leur densité varie (122). Par conséquent, des variations du microbiote cutané sont observées en fonction de la localisation anatomique et des caractéristiques spécifiques cutanées (teneur en lipides, pH, sueur, sébum) (Fig.27) (119,124):

- **les sites « sébacés » ou « huileux »** sont des zones à densité élevée en glandes sébacées (notamment le dos, la poitrine, le visage). Les espèces du genre *Cutibacterium,* en particulier *C. acnes*, sont les principaux micro-organismes lipophiles colonisant ces régions. Ils résident essentiellement au sein du follicule pilo-sébacé (121,124).
- **les sites « humides »** (par exemple, plante des pieds, plis des genoux et des coudes, plis inguinaux, ombilics et aisselles) contiennent principalement des *Corynebacterium* spp. et *Staphylococcus* spp. (notamment, *Staphylococcus epidermidis*), ainsi que *Cutibacterium avidum* (75,121).
- **les sites « secs »** (mains, avant-bras, jambes, cuisses, abdomen, fesse) hébergent principalement des bactéries à Gram négatif, principalement des Protéobactéries (122).

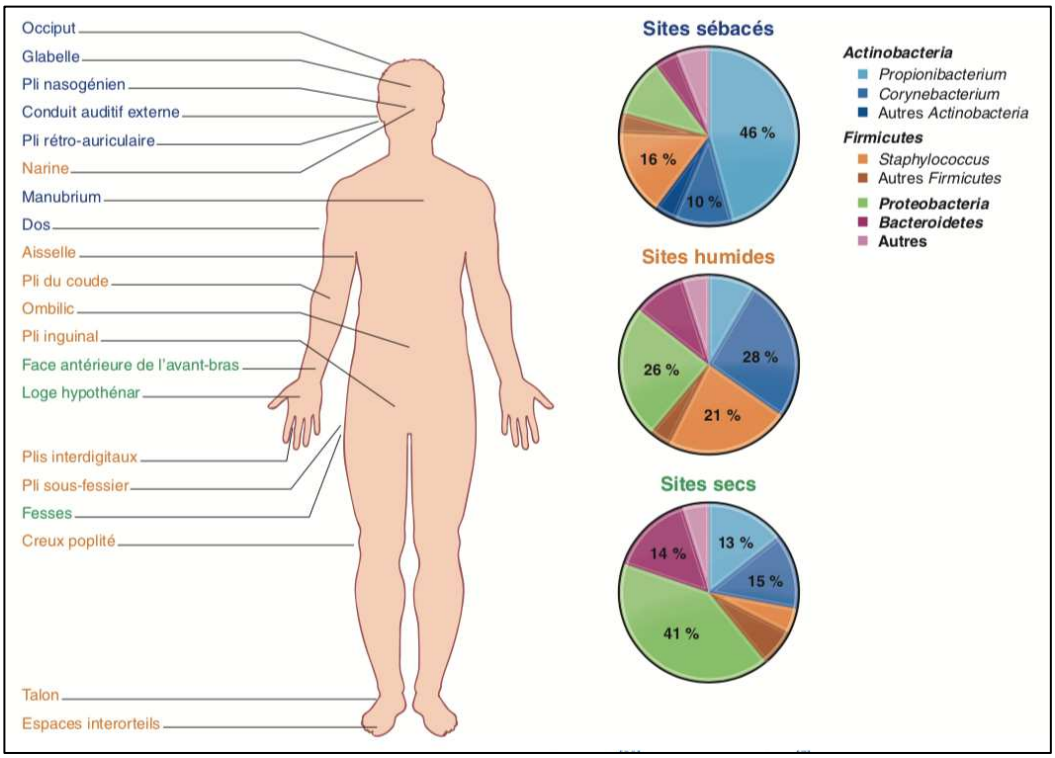


Figure 27 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau (118)

Malgré la proche répartition du bactériome d'un individu à l'autre pour une même zone (125), il existe de grandes variabilités inter-individuelles. En effet, la diversité du microbiote cutané dépend :

- **des facteurs de l'hôte** : âge, sexe, densité du follicule pileux, origine géographique et aspect culturel (119,121,122) ;
- **des facteurs environnementaux** : conditions extérieurs (température, humidité, ensoleillement), hygiène corporelle, profession, choix des vêtements et utilisation de médicaments (antibiotiques, immunosuppresseurs) ou de cosmétiques (119,121,122).

À noter, les facteurs âge et sexe sont deux facteurs pouvant participer aux variations du microbiote cutané en favorisant le développement des bactéries impliquées dans l'acné. À la puberté, la production de sébum est significativement plus élevée. Cette production intense est associée à une augmentation de la production des bactéries lipophiles, notamment *C. acnes* qui colonise l'unité sébacée (119,121). De plus, ces bactéries lipophiles sont plus abondantes chez l'homme que chez la femme (122).

C. acnes est une bactérie commensale de la peau participant à l'homéostasie du microbiote cutané normal. Il empêche la prolifération de bactéries potentiellement pathogènes comme *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes,* et permet de conserver un pH acide au sein du follicule pilo-sébacé par sa production d'acide propionique (73,119). Il représente jusqu'à 70 % de la flore commensale cutanée dans les régions séborrhéiques (30).

Des premières études ont suggéré l'implication de *C. acnes* dans la pathogenèse de l'acné car celui-ci était fréquemment isolé des follicules des patients atteints d'acné (126). En 2013, Fitz-Gibbon *et al.* ont comparé le microbiome cutané de 49 patients atteints d'acné et 52 individus sains afin de mieux comprendre l'implication de *C. acnes* dans l'acné. Leurs résultats ont démontré que *C. acnes* était la bactérie la plus abondante du microbiote des follicules pilo-sébacés, sans différence

significative entre les patients acnéiques et les individus sains (82). En 2016, Barnard *et al.* ont renouvelé l'expérience avec 38 patients acnéiques et 30 sujets sains. Les auteurs ont confirmé que *C. acnes* est la bactérie la plus abondante du follicule pilo-sébacé pour les deux types d'individus (Fig. 28). Cependant, les individus sains hébergeaient une quantité légèrement plus importante de *C. acnes* comparés aux sujets acnéiques (126).

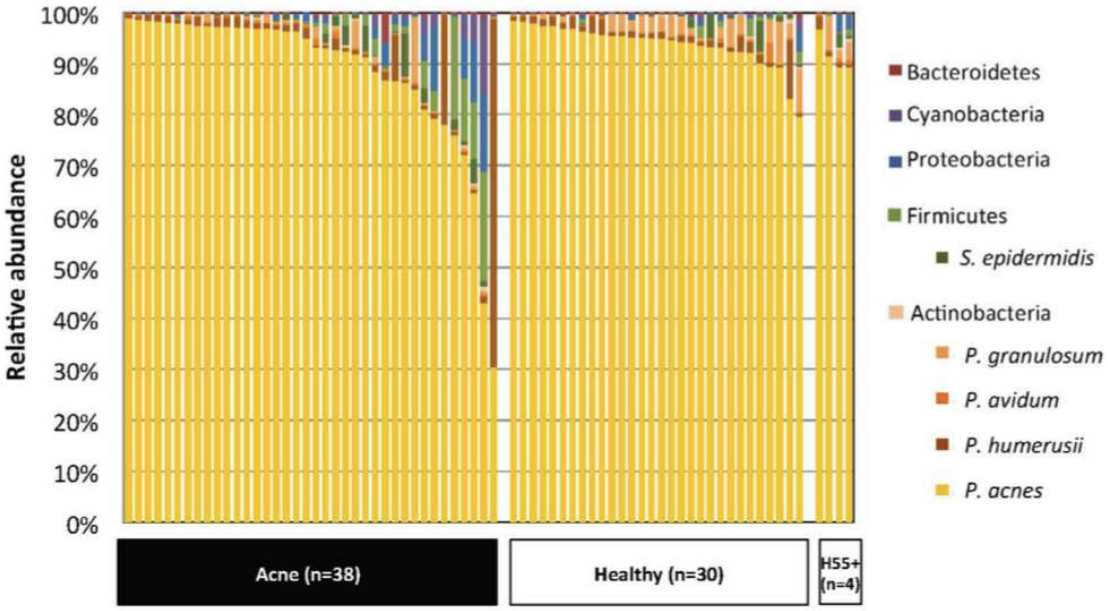


Figure 28 : Abondance relative des espèces bactériennes dans le follicule. Chaque colonne représente l'abondance relative des bactéries présentes pour chaque individu. *C. acnes* était la bactérie cutanée dominante chez tous les individus sauf un (126).

Ces études ont également comparé les différentes souches de *C. acnes* entre les patients acnéiques et les individus en bonne santé. Leurs résultats révélaient l'implication plus importante de certains phylotypes de *C. acnes* dans l'acné tandis que d'autres étaient associés à une peau saine (82,126).

La sévérité de l'acné n'est pas liée à la prolifération de *C. acnes* chez les patients acnéiques mais plus à des différences de distribution des phylotypes rencontrés, révélant une dysbiose.

3.2. Dysbiose et phylotype de *C . acnes*

Le microbiote constituant la flore résidente entretient une relation complexe avec les cellules du corps humain et le système immunitaire de l'hôte (118,127). Une dysbiose correspond à un déséquilibre du microbiote laissant place au développement abondant de micro-organismes pathogènes. Le psoriasis, la dermatite atopique la rosacée et l'acné sont des exemples de pathologies résultant d'un déséquilibre du microbiote (118,121,124).

Pendant longtemps, la prolifération de *C. acnes* a été considérée comme l'événement déclenchant de l'acné. Les études récentes du microbiome cutané (82,126), démontrent que l'abondance de la bactérie dans l'unité sébacée des patients atteints d'acné est similaire à celle des sujets sains (82,84).

Récemment, Dagnelie *et al.* ont investigué une possible différence des phylotypes de *C. acnes* localisés au niveau de lésions du dos de patients atteints d'acné sévère comparés à des volontaires sains (128). Pour répondre à cette question, dans cette étude 36 patients ont été inclus : 24 atteints d'acné et 12 volontaires sains, pour lesquels des échantillons ont été prélevés sur le visage et le dos lors de la même visite. Chaque échantillon a été mis en culture, puis les souches de *C. acnes* ont été caractérisées (73).

Dans un premier temps, il a été noté une absence de différence significative entre les microbiotes bactériens du visage et du dos, entre un patient sain et un patient atteint d'acné (73). En revanche, les phylotypes de *C. acnes* présents dans les prélèvements du visage et du dos chez les patients acnéiques semblent différents des groupes sains (73).

Leurs résultats démontrent une grande diversité des phylotypes de *C. acnes* au sein des échantillons des groupes sains, que cela soit pour le dos ou pour le visage, avec la présence de cinq des six phylotypes : IA_1, IA_2, IB, II et III, les phylotypes IA_1 et II étant prédominants (Fig. 29, page 76) (73).

Dans les échantillons des patients acnéiques, seuls quatre phylotypes sur six ont été identifiés (Fig. 29) : IA_1, IA_2, IC et II. Le phylotype IA_1 représentait 85,5 % des souches de *C. acnes* sur l'ensemble de ces deux zones (73).

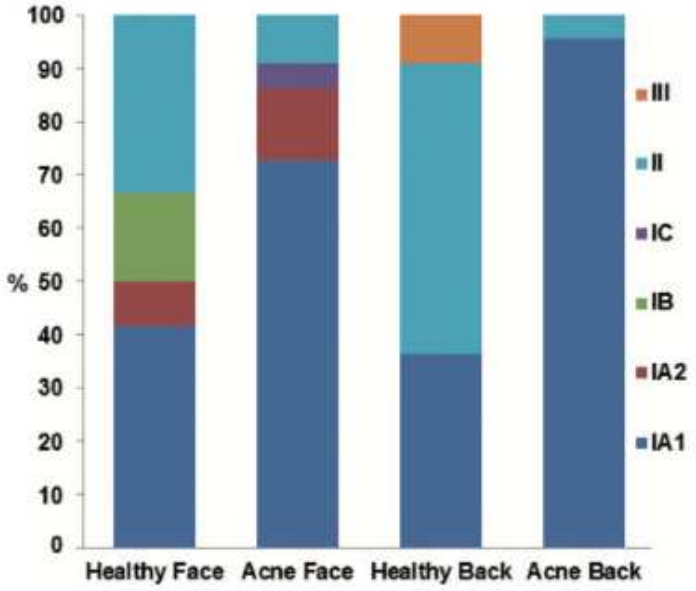


Figure 29 : Détermination des phylotypes pour toutes les souches de *C. acnes* sur le visage et le dos, de volontaires sains et de patients acnéiques (73)

Ces résultats confirment ceux de Lomholt *et al.* qui observaient, en 2010, la présence du phylotype IA dans les acnés modérées à sévères (84,129), et démontraient en 2017, que le phylotype IA_1 était dominant dans les follicules sébacés des patients acnéiques, contrairement aux sujets sains pour lesquels une hétérogénéité des souches de *C. acnes* était observée (84,130).

Une peau saine est associée à une grande diversité de *C. acnes*, alors qu'une perte de la diversité et une prédominance du phylotype IA_1 sont observées dans l'acné inflammatoire du visage et du dos (73).

3.3. Interaction C. acnes et Staphylococcus epidermidis

C. acnes et *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis)* cohabitent à la surface de la peau humaine (19). Ils appartiennent au microbiote cutané normal. Des données nouvelles ont mis en évidence une interaction entre ces deux bactéries du microbiote cutané ouvrant de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les pathologies résultant d'un déséquilibre de la flore commensale normale.

En 2013, Rajiv *et al.* ont observé une augmentation des espèces microbiennes *C. acnes* et *S. epidermidis,* au niveau de la peau de patients atteints d'acné par rapport à la peau de sujet sain (131). Dans un échantillon de peau saine, le nombre de colonies de *S. epidermidis* est plus élevé que celui de colonies de *C. acnes.* À l'inverse, à partir d'un échantillon de peau acnéique le nombre de colonies de *C. acnes* semble plus élevé que celui de *S. epidermidis* (131).

L'équilibre entre ces deux bactéries en cas d'acné, indique qu'elles jouent probablement un rôle dans le développement et la régulation de l'acné. Afin de répondre à cette interrogation, les auteurs ont mis en contact des échantillons de peau avec des souches de *C. acnes*, de *Staphylococcus capitis (S. capitis)* et de *S. epidermidis* seule ou en association en réalisant toutes les combinaisons possibles (131). Ils observent une inflammation de la peau lorsque celle-ci est en contact avec les bactéries *C. acnes* et *S. capitis*. En revanche, cette inflammation est diminuée en présence de *S. epidermidis* (131).

Wang *et al.* ont démontré par la suite que *S. epidermidis* fermente le glycérol, naturellement présent sur la peau, et produit des acides gras à chaînes courtes (acide acétique, acide butyrique, acide lactique et acide succinique) (132). L'acide succinique, un des quatre acides gras libérés dans le milieu fermenté, inhibe la croissance de *C. acnes in vitro* et *in vivo* (133).

Enfin, Christensen *et al.* ont étudié les interactions antagonistes entre les deux espèces. Dans un premier temps, leurs résultats ont mis en évidence l'activité antimicrobienne des différents phylotypes de *C. acnes* isolés de patients sains et de

patients atteints d'acné vis-à-vis de *S. epidermidis* (Tableau 11). Les souches de *C. acnes*, phylotype IB, ont inhibé en moyenne 61 % des souches de *S. epidermidis* testées. Ce qui représente une activité antimicrobienne plus élevée que les autres phylotypes (IA_1, IA_2, II et III) (19).

Tableau 11 : Activité antimicrobienne de différents phylotypes de *C. acnes* contre 12 souches de *S. epid*ermidis (19)

Phylotype	**Activité antimicrobienne en %**
IA_1 (43 souches)	32 %
IA_2 (4 souches)	42 %
IB (14 souches)	61 %
III (2 souches)	21 %
II (14 souches)	20 %

Aucune différence n'a été observée concernant l'intensité de l'activité antimicrobienne des souches de *C. acnes* isolées sur une peau normale comparativement à une peau acnéique. Ces résultats suggère que l'activité antimicrobienne de *C. acnes* contre *S. epidermidis* ne joue probablement aucun rôle dans la pathologie de l'acné (19).

En revanche, leurs résultats ont mis en évidence une activité inhibitrice de *S. epidermidis* vis-à-vis de *C. acnes*. Une gélose (boîte carrée) a été inoculée avec une suspension de *C. acnes,* et des souches de *S. epidermidis* ont été inoculées ponctuellement à la surface de la gélose. Nous pouvons observer l'inhibition de la croissance de *C. acnes* autour de plusieurs colonies de *S. epidermidis* (Fig. 30, page 79). Les zones d'inhibition de diamètres différents, autour des différentes souches de *S. epidermidis*, suggèrent que les substances antimicrobiennes produites sont de natures différentes (19).

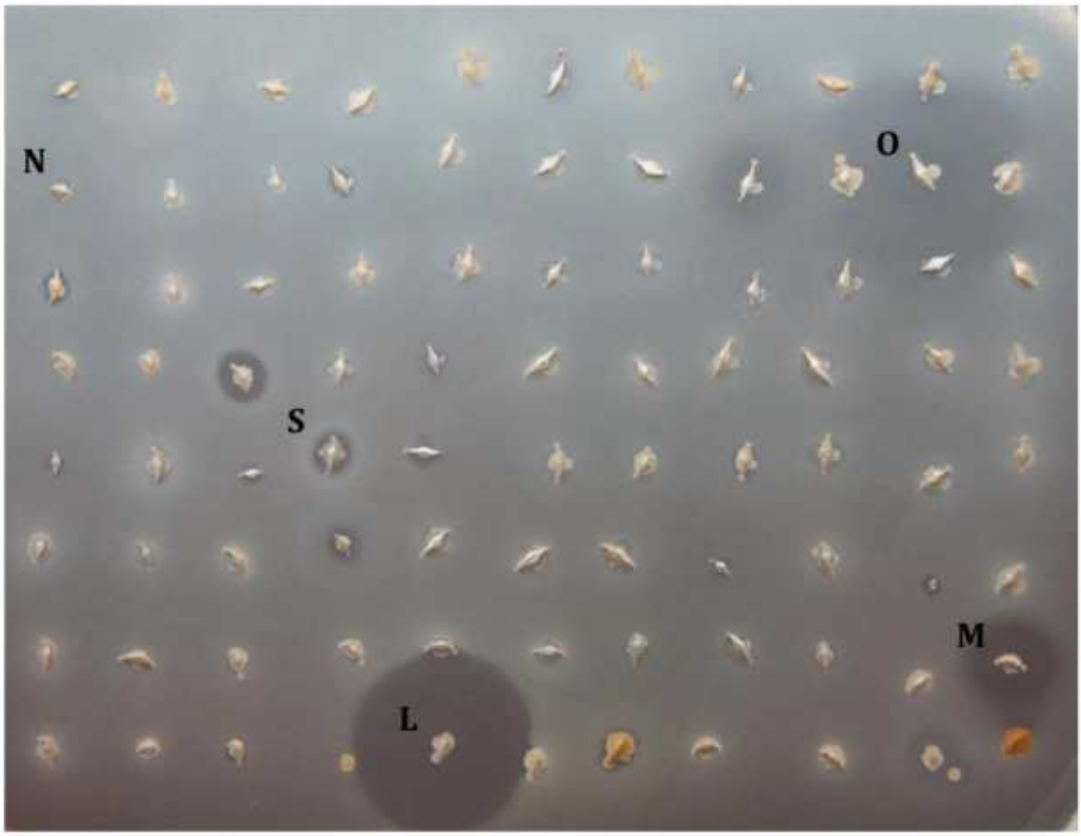


Figure 30 : Co-culture et inhibition de *C. acnes/S. epidermidis* (19)

C. acnes joue un rôle majeur dans la progression de l'acné et la génération de la maladie, alors que *S. epidermidis* régule la population de *C. acnes* et par conséquent, l'inflammation cutanée engendrée (131,133).

Cette interaction entre *C. acnes* et *S. epidermidis* pourrait être utilisée dans le développement de probiotiques pour traiter l'acné (133).

4. Sensibilité aux antibiotiques

Les antibiotiques sont caractérisés par leur spectre d'activité. Le spectre est défini par la résistance naturelle de certaines espèces bactérienne vis-à-vis de certains antibiotiques. De plus, l'existence de résistances acquises imposent l'évaluation de l'activité des antibiotiques à l'égard des bactéries isolées lors d'infections. Cette évaluation est réalisée à l'aide d'antibiogrammes permettant de choisir la bonne stratégie thérapeutique. Au cours du traitement, le comportement de la bactérie vis-à-vis de l'antibiotique peut évoluer nécessitant des tests d'évaluation complémentaire (134).

4.1. Méthodes d'étude de la sensibilité

Des techniques phénotypiques permettent d'étudier la sensibilité aux antibiotiques de souches bactériennes en déterminant (135):

- **la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)** : plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber, *in vitro*, toute croissance visible à l'œil nu (134,135). Elle définit l'effet bactériostatique inhibant la croissance de la population bactérienne (136).
- **la Concentration Minimale Bactéricide (CMB)** : plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle 99,9 % des bactéries sont éliminées (134,135). Elle définit l'effet bactéricide permettant une diminution de la population bactérienne (136).

Pour étudier la sensibilité aux antibiotiques de *C. acnes*, seules les techniques déterminant la CMI seront utilisées. Le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) 2019 recommande deux techniques (137):

- la technique par dilution (microdilution),
- la technique par diffusion (méthode Etest® et méthode des disques).

Les recommandations 2019 du CA-SFM précisent les milieux à utiliser, l'inoculum bactérien et les conditions d'incubation (137).

À l'heure actuelle, les méthodes par diffusion en milieu gélosé sont majoritairement utilisées pour *C. acnes*.

La méthode de l'Antibiogramme « standard » par diffusion en gélose s'effectue à partir d'un milieu gélosé préalablement ensemencé par un inoculum bactérien (137). Des disques en papier imprégnés d'antibiotique à une concentration fixe sont déposés, puis la gélose est incubée dans des conditions standardisées (134,137). Ces disques diffusent sur l'ensemble de la gélose, une zone d'inhibition circulaire de croissance apparaît autour du disque. Le diamètre de cette zone est mesuré donnant le diamètre critique qui permettra de définir la sensibilité de la bactérie en se rapportant aux recommandations (Fig. 31) (134,137).

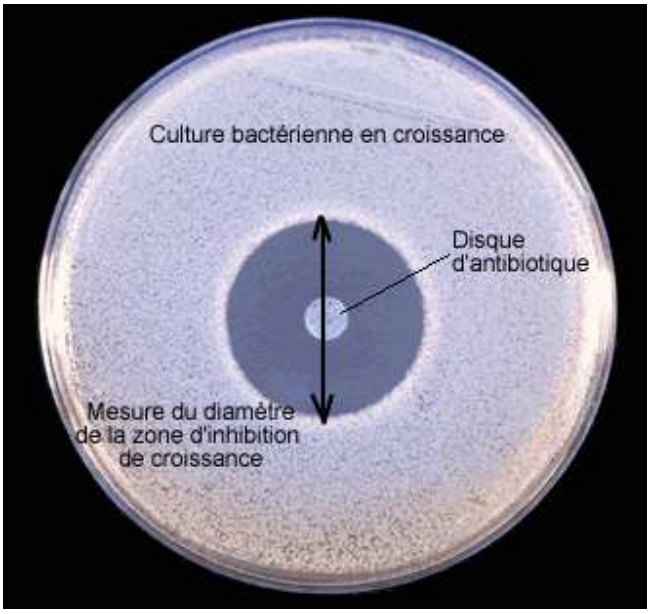


Figure 31 : Méthode de détermination de la CMI sur milieu solide par diffusion (136)

La méthode des bandelette E-test® par diffusion en gélose permet également de déterminer directement la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique. Ces bandelettes « plastiques » contiennent un gradient continu prédéfini de 15 concentrations d'antibiotiques avec l'échelle permettant l'interprétation de la CMI (138,139). La bandelette est déposée sur un milieu gélosé préalablement ensemencé d'un inoculum bactérien, puis le milieu est incubé en atmosphère anaérobie à 35 °C pendant 48 heures (137). La CMI correspond à la valeur inscrite sur

l'échelle graduée de la bandelette à l'intersection entre la forme elliptique d'inhibition et la bandelette (Fig. 32) (134,138).

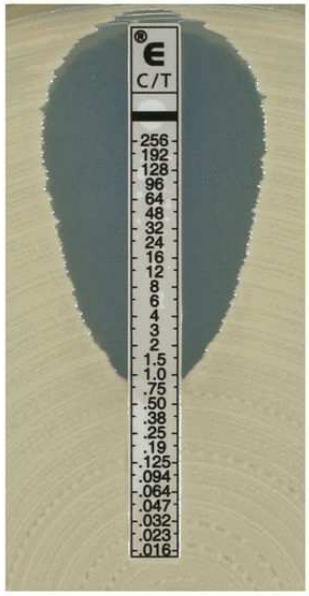


Figure 32 : Exemple de bandelette Etest ®(138)

4.2. Antibiotiques testés

Une liste officielle des antibiotiques à tester pour les bactéries à Gram positif est établie par le CA-SFM dans les recommandation 2019. Cette liste standard est la suivante (137) :

- Amoxicilline/Acide clavulanique
- Pipéracilline-tazobactam
- Imipénème
- Clindamycine
- Métronidazole
- Pénicilline G
- Amoxicilline
- Pipéracilline
- Ticarcilline
- Ticarcilline/Acide clavulanique
- Ertapénème
- Méropénème
- Linézolide
- Tigécycline
- Rifampicine
- Chloramphénicol

Cette liste n'est pas exhaustive et peut être adaptée suivant les espèces bactériennes et les pathologies mises en cause (137). En cas d'acné, il est intéressant de tester la sensibilité de *C. acnes* à l'érythromycine, la clindamycine, la tétracycline et la doxycycline, traitements les plus utilisés dans cette pathologie. La ceftriaxone et la pénicilline G sont des antibiotiques de premier choix pour une utilisation intraveineuse dans les infections graves, notamment les infections articulaires prothétiques. La rifampicine, quant à elle, est un antibiotique considéré comme étant actif sur le biofilm de *C. acnes* (62).

À noter, les espèces du genre *Cutibacterium* sont naturellement résistantes au métronidazole (137).

4.3. Recommandations pour l'interprétation

À l'heure actuelle, il existe plusieurs comités de standardisation au niveau national et international permettant l'harmonisation des méthodes de réalisation d'antibiogrammes et l'interprétation de leurs résultats (140):

- Comité français, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (141),
- Comité européen, l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (142,143),
- Comité américain, le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (144).

Pour interpréter leurs résultats et choisir un traitement adapté, chacun de ces comités utilise la catégorisation clinique. Trois catégories cliniques de sensibilité des bactéries aux antibiotiques sont définies afin d'interpréter les tests réalisés *in vitro*. Récemment, la catégorisation a été redéfinie par l'EUCAST (145) :

- **souches sensibles (S)** : pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique à posologie standard de l'antibiotique est élevée (145).
- **souches intermédiaires (I)** : pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est la conséquence d'une forte exposition de la bactérie à

l'antibiotique. Cette forte exposition résulte d'une utilisation à des posologies élevées ou une élévation des concentrations de l'antibiotique (145).

- **souches résistantes (R)** : pour lesquelles la probabilité d'un échec thérapeutique est très probable même en cas de forte exposition de la bactérie à l'antibiotique (145).

Partie 3 :
Cutibacterium acnes
et résistance aux

Bien que l'acné ne soit pas une infection, l'utilisation d'antibiotiques contre *C. acnes* est la base du traitement depuis plus de 50 ans (146). Les antibiotiques favorisent la diminution du nombre de *C. acnes* sur la peau et dans les follicules pilo-sébacés, réduisant la production de médiateurs inflammatoires et participant ainsi à l'atténuation des lésions de l'acné (147).

En 1979, des chercheurs américains mettent en évidence les premiers cas de résistances chez *C. acnes* (148). Depuis 40 ans, l'acquisition de résistance par la bactérie est signalée dans de nombreux pays du monde entier à travers des publications scientifiques (147,148). Dans cette partie, nous décrirons les résistances de *C. acnes* aux principaux antibiotiques utilisés pour lutter contre l'acné.

1. Résistance aux Macrolides

1.1. Mécanisme d'action des macrolides

En 1952, les premiers macrolides font leur apparition et avec notamment l'érythromycine, toujours disponible dans nos pharmacies (48). Cette grande famille d'antibiotiques regroupe les macrolides vrais, les lincosamides et les streptogramines. Les macrolides sont très prescrits notamment dans les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL), respiratoires, cutanées et génitales (149). Dans l'acné, cette famille est très utilisée dans le monde entier, particulièrement l'érythromycine (macrolide vrai) (Fig. 33) et la clindamycine (lincosamide) (Fig. 34), deux des antibiotiques topiques les plus utilisés et les plus couramment prescrits (147,150).

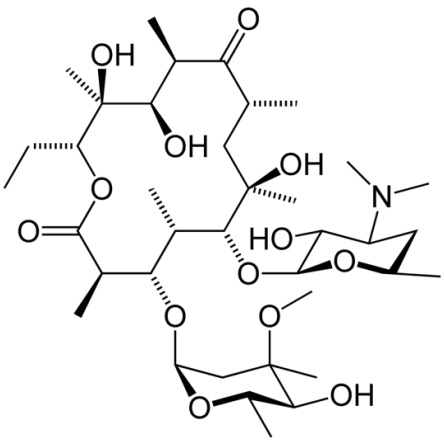


Figure 33 : Érythromycine (151)

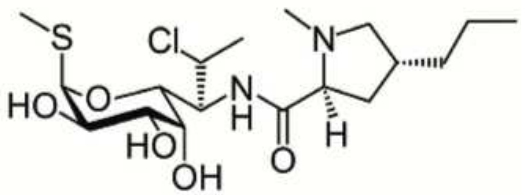


Figure 34 : Clindamycine (149)

Les macrolides empêchent la croissance bactérienne par inhibition des synthèses protéiques ARN-dépendantes. Ils se fixent sur l'ARN ribosomique (ARNr) 23S, constituant de la grande sous-unité 50S du ribosome bactérien. La fixation du macrolide au ribosome empêche la translocation peptidique aboutissant à l'inhibition de l'élongation du peptide en formation (Fig. 35) (152).

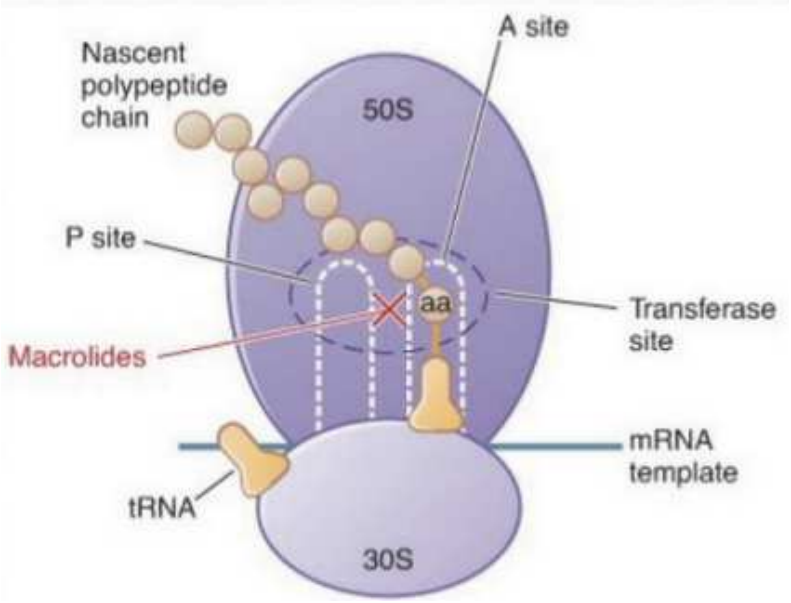


Figure 35 : Mécanisme d'action des macrolides (153)

1.2. Mécanismes des résistances acquises par *C. acnes*

Les macrolides sont les premiers antibiotiques pour lesquels une résistance à été signalée pour *C. acnes* (148). Ross *et al.* définissent quatre groupes de *C. acnes* résistant aux macrolides selon les mécanismes de résistance impliqués et leurs sensibilités aux antibiotiques (154,155) :

- Les groupes I, III et IV sont associés à des mutations ponctuelles au sein du domaine V de l'ARNr 23S, dont les positions respectives sont 2058, 2057 et 2059 (Fig. 36, page 88) (154,156).
- Le groupe II est associé à l'acquisition du gène de résistance *erm*(X), sur le transposon Tn5432, responsable de diméthylation (154,155).

Le groupe I est le plus fréquent, tandis que le groupe II est le plus rare. Les souches appartenant à ce dernier groupe présentent un niveau de résistance particulièrement élevé à l'érythromycine et à la clindamycine (16,155).

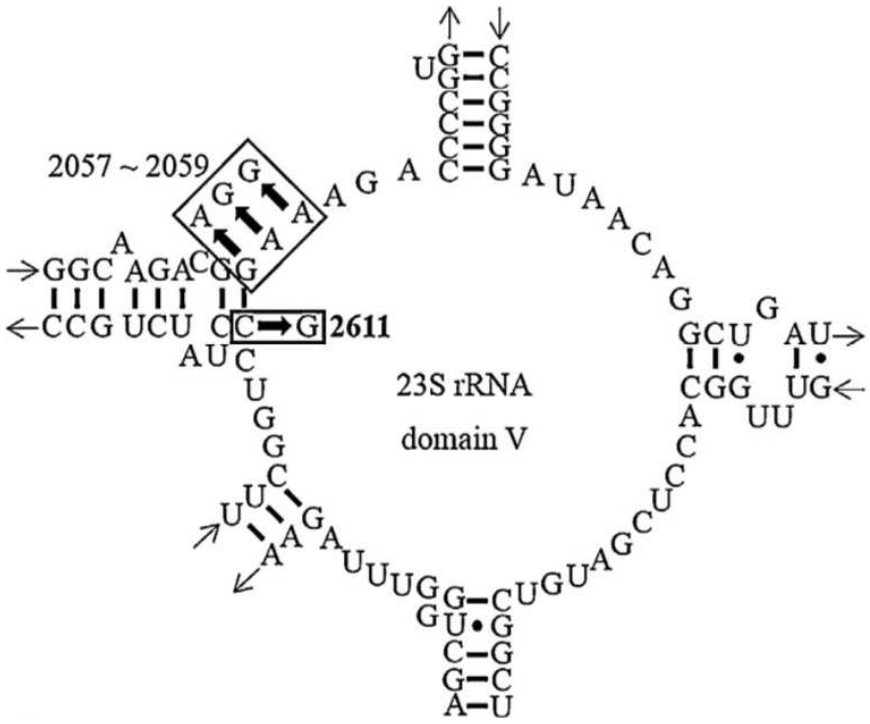


Figure 36 : Structure schématique des mutations ponctuelles dans le domaine V de l'ARNr 23S (155)

Cependant, certaines souches résistantes ne présentent aucune des mutations citées précédemment (148). D'autres mutations appartenant à aucun des groupes définis par Ross *et al.* ont été identifiées. Les mécanismes impliqués sont des mutations dans les gènes codant pour les protéines ribosomales (L4 ou L22) ou une mutation ponctuelle en position 2611 du domaine V de l'ARNr 23S (Fig. 36) (16,148,155).

Ces mutations aboutissent à une modification de la cible empêchant la fixation de l'antibiotique sur le ribosome bactérien et l'accomplissement de son activité antimicrobienne. Une résistance croisée à la clindamycine et à l'érythromycine est observée dans le monde entier (147,148).

1.3. Épidémiologie des résistances

Malgré leur efficacité modeste, l'érythromycine et la clindamycine étaient fréquemment prescrites pour leur utilisation topique car les effets secondaires sont généralement mineurs. Mais, ces antibiotiques locaux sont associés à une sélection rapide de mutants résistants de *C. acnes*. La résistance aux antibiotiques est aussi importante lors de l'utilisation des antibiotiques topiques que des antibiotiques oraux s'ils sont utilisés trop longtemps. En systémique, l'utilisation de l'érythromycine et des autres macrolides devrait être observée que lors des cas où les cyclines sont contre-indiquées ou non tolérées (147).

De nombreux pays ont signalé plus de 50 % des souches de *C. acnes* résistantes aux macrolides topiques, les rendant moins efficaces (Fig. 37 et 38, page 90) (147).

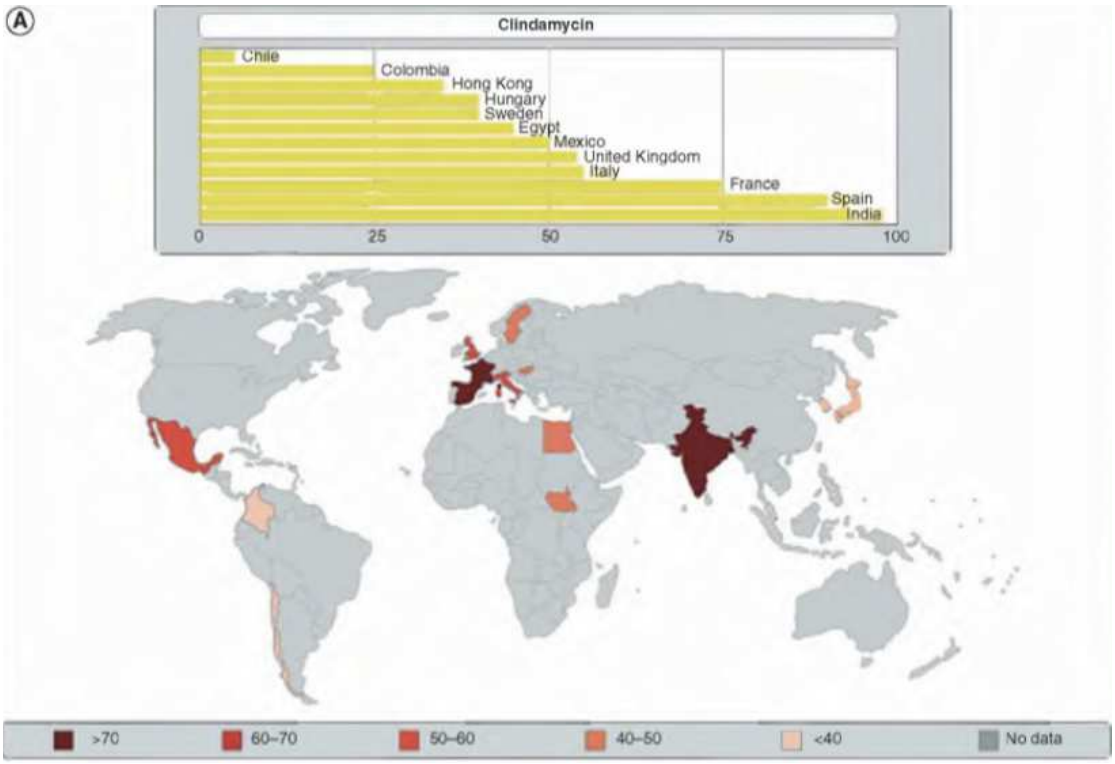


Figure 37 : Résistance mondiale à la clindamycine (en %) (148)

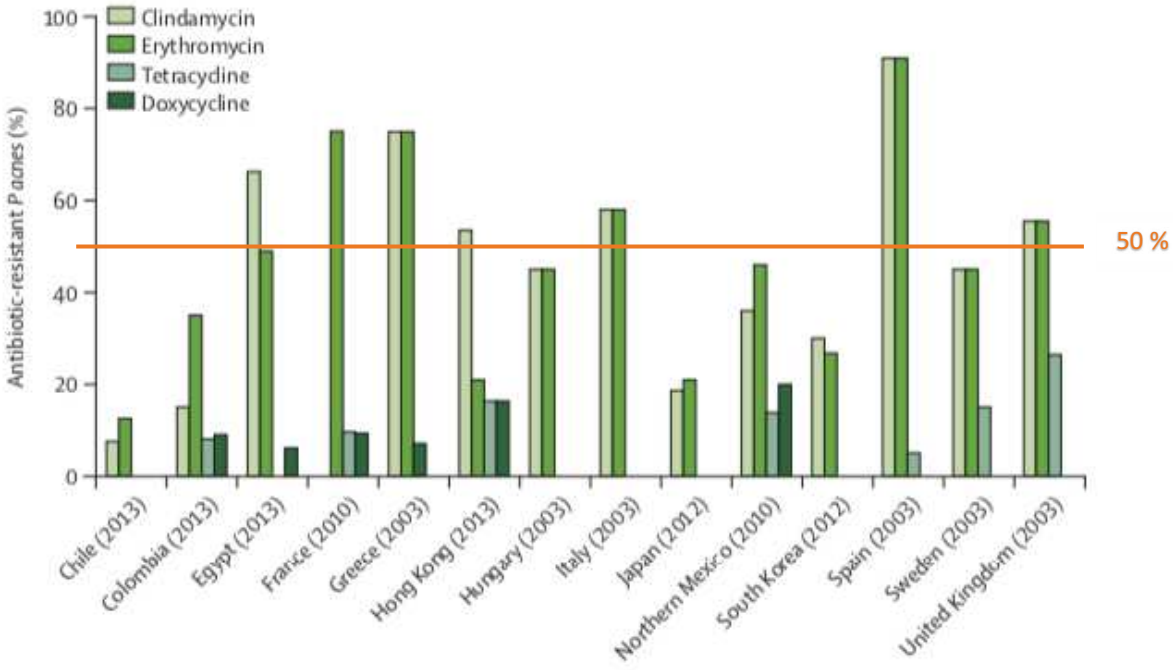


Figure 38 : Pourcentage de souches de *C. acnes* résistantes aux antibiotiques topiques et oraux isolées chez les patients atteints d'acné dans différents pays (147)

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme pouvant être impliqués dans le développement de résistance aux macrolides : l'usage antérieur d'antibiotique, la durée de la maladie, la gravité, l'âge et le sexe des patients sont décrits dans les publications (68,147,157–161).

Résistance et usage des antibiotiques

Plusieurs études suggèrent une corrélation entre l'apparition de souches de *C. acnes* résistantes et l'utilisation d'antibiotiques (147,157–161) :

⇒ En Europe, une forte résistance a été signalée, particulièrement en Grèce et en Espagne, en raison d'une utilisation généralisée de la clindamycine topique et de l'association de traitements antibiotiques oraux et topiques. Une résistance croisée à l'érythromycine et à la clindamycine est observée (148,162).

⇒ En Thaïlande, la résistance à l'érythromycine et la clindamycine a été multipliée par dix en 15 ans. La disponibilité d'une grande variété d'antibiotiques dans ce pays dont une partie en vente libre, rend l'accès à ces médicaments facile et non contrôlé. Ceci favorise une consommation excessive et une mauvaise utilisation de ces antibiotiques, chez les patients atteints d'acné (163).

⇒ En Amérique du Sud, de plus faibles niveaux de résistance sont observés probablement grâce aux restrictions d'utilisation des antibiotiques, encouragées par les politiques nationales, pour traiter l'acné (147,148,160,164,165).

⇒ Certains pays comme le Japon présentent de faibles niveaux de résistance aux antibiotiques, même si leur utilisation est systématique. L'isotrétinoïne, le peroxyde de benzoyle et l'acide azélaïque ne sont pas utilisés, ce qui rend difficilement explicable les résultats de résistance dans ce pays. Une augmentation progressive de la résistance aux macrolides est tout de même observée (148,161). À noter que les fluoroquinolones en topique sont utilisées dans ce pays (166).

Plus l'utilisation d'antibiotique est importante, plus l'apparition des résistances augmente et complique le traitement des cures suivantes (167). Toute information relative à une exposition antérieure aux macrolides devrait suggérer d'éviter la prescription de cette famille d'antibiotiques.

Résistance et âge des patients

À Hong Kong, un lien a été démontré entre le développement de souches de *C. acnes* résistantes et l'âge, en lien avec une durée prolongée de l'acné et du traitement antibiotique (68,147). Il semblerait que plus le patient est âgé, plus les chances de contracter les souches résistantes de son entourage par contact rapproché sont élevées (68).

Résistance et sévérité de l'acné

Au Japon, la résistance des souches de *C. acnes* isolées des lésions acnéiques a été associée au degré de gravité de l'acné. Plus la sévérité de l'acné est importante, plus le niveau de résistance aux macrolides des souches de *C. acnes* est élevé (Fig. 39, page 92) (147,161).

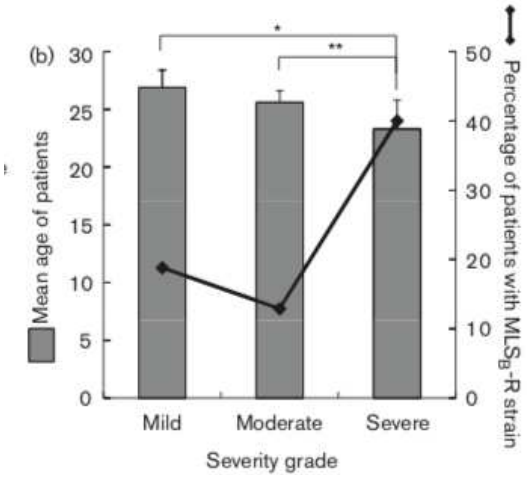


Figure 39 : Relation entre les degrés de gravité et le taux de résistances des souches de *C. acnes* aux macrolides (161)

Dans le traitement de l'acné, les macrolides topiques perdent en efficacité. Une étude a montré une réduction de l'activité de l'érythromycine sur les lésions rétentionnelles et inflammatoires au cours du temps. Les auteurs ont conclu que cette perte d'efficacité était associée à l'apparition de souches de *C. acnes* résistantes. Par conséquent, l'utilisation de l'érythromycine dans le traitement l'acné diminue (147).

2. Résistance aux Tétracyclines

2.1. Mécanisme d'action des tétracyclines

En 1948, les tétracyclines font leur apparition avec la chlortétracycline. Le noyau naphtacène-carboxamide (Fig. 40), une structure tétracyclique, est à l'origine du nom de cette classe. C'est à partir de cette base que divers radicaux vont se substituer afin de former les molécules antibiotiques de cette famille (168).

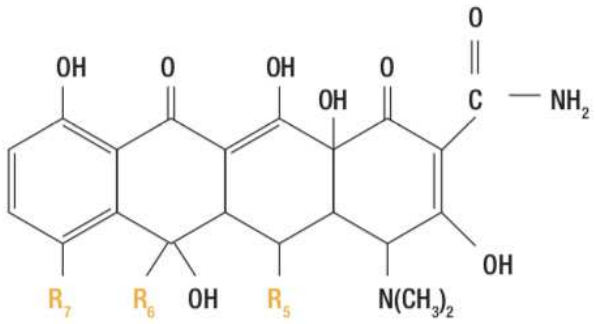


Figure 40 : Le noyau naphtacène-carboxamide, structure de base des tétracyclines (168)

Les principales molécules commercialisées à ce jour sont la tétracycline et l'oxytétracycline, pour les tétracyclines de première génération ; la doxycycline et la minocycline, pour les tétracyclines de deuxième génération (169).

Dans l'acné, les tétracyclines sont les antibiotiques oraux les plus couramment utilisés. Seules la doxycycline et la tétracycline sont prescrites pour le traitement des acnés modérées à sévères (40).

Comme les macrolides, les tétracyclines ont une activité antibactérienne par un mécanisme d'inhibition de la synthèse protéique ARN dépendante. Cependant, ces dernières se fixent sur l'ARN 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, empêchant la fixation de nouveaux peptidyl-ARNt sur le site A (site accepteur) du complexe ARNm-ribosome. La phase d'élongation de la traduction protéique est stoppée (168–170).

2.2. Mécanisme de résistance acquise de *C. acnes*

La résistance de *C. acnes* aux tétracyclines est associée à une mutation ponctuelle de l'ARNr 16S en position 1058 de la sous-unité ribosomale 30S du ribosome bactérien (16,163).

2.3. Épidémiologie des résistances

Comparativement aux macrolides, *C. acnes* présente un plus faible niveau de résistance aux antibiotiques de la famille des tétracyclines. La tétracycline et la doxycycline sont principalement utilisées pour traiter l'acné, les infections cutanées et les maladies sexuellement transmissibles. Leurs indications d'utilisation sont plus restreintes ce qui concourent à un moindre risque de sélection de résistance (157). La plupart des pays ont signalé un taux de résistance inférieur à 20 % (Fig. 41 et 42, page 95) (147,148).

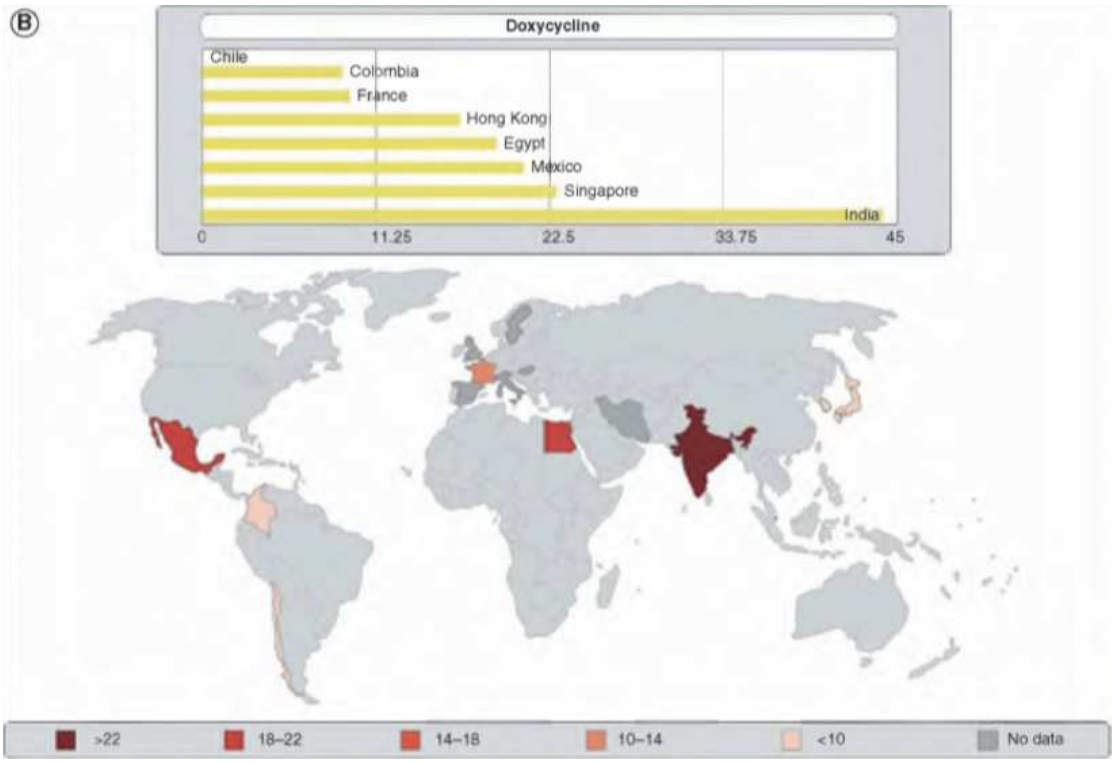


Figure 41 : Résistance mondiale à la doxycycline (en %) (148)

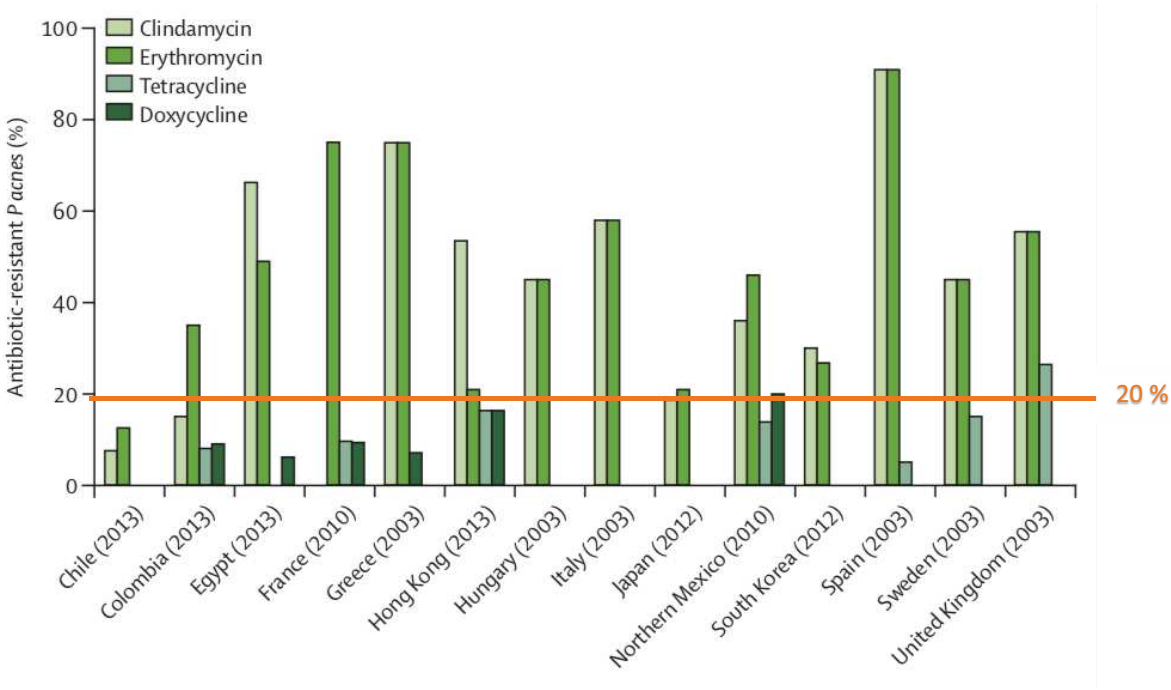


Figure 42 : Pourcentage des souches de *C. acnes* résistantes aux antibiotiques topiques et oraux isolées chez les patients atteints d'acné dans différents pays (147)

Les données européennes ont révélé un niveau de résistance aux tétracyclines très faible en Hongrie et en Italie, principalement dû à une restriction des prescriptions dans l'acné et à une utilisation des traitements antibiotiques sur de courtes durées (2 mois) (148,162). En Suède, les niveaux de résistance aux tétracyclines font partie des plus élevés d'Europe, bien que la durée et les prescriptions soient limitées (148).

Une étude réalisée en France a fait état d'une forte résistance aux macrolides et d'une faible résistance aux tétracyclines (148,171). Ces résultats sont probablement expliqués par l'absence d'utilisation de cycline topique dans notre pays, ainsi qu'une utilisation limitée des tétracyclines par voie systémique (4 mois environ) (171). Une tendance similaire du niveau de résistance est observée en Égypte, à Singapour, à Hong-Kong, en Corée et en Iran (148).

Enfin, des auteurs coréens rapportent des CMI plus élevées pour la doxycycline des souches de *C. acnes* isolées chez les patients ayant des antécédents de traitement aux antibiotiques topiques ou oraux en comparaison à ceux n'en n'ayant pas reçus (139).

3. Résistance aux Fluoroquinolones

3.1. Mécanisme d'action des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones représentent un groupe d'antibiotiques appartenant à la grande famille des quinolones. Ces antibiotiques d'origine synthétique sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire. L'utilisation abusive de ces médicaments a laissé place à l'apparition de résistances pour l'ensemble des espèces bactériennes, dans le monde entier (172).

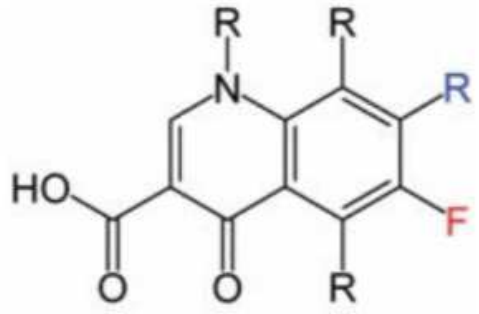


Figure 43 : Structure de base des quinolones (173)

À l'heure actuelle, les quinolones sont très majoritairement représentées par les fluoroquinolones (norfloxacine, ofloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, moxifloxacine et loméfloxacine) (174,175). En France, la fluméquine (Apurone®) est la seule quinolone de 1ère génération commercialisée à ce jour (174). Seules les bactéries à Gram négatif sont susceptibles d'être sensibles à cette dernière, limitant son utilisation dans les infections urinaires basses (173). Les fluoroquinolones ont un spectre élargi aux bactéries à Gram positif et aux anaérobies (173).

Les fluoroquinolones agissent par deux mécanismes suivant le type de bactérie (Fig. 43, page 96) (148):

- par inhibition de l'ADN gyrase (ou topoisomérase II), enzyme responsable du surenroulement de l'ADN, chez les bactéries à Gram négatif généralement ;
- par inhibition de l'ADN topoisomérase IV, enzyme responsable du déroulement nécessaire lors de la transcription en ARNm, chez les bactéries à Gram positif préférentiellement.

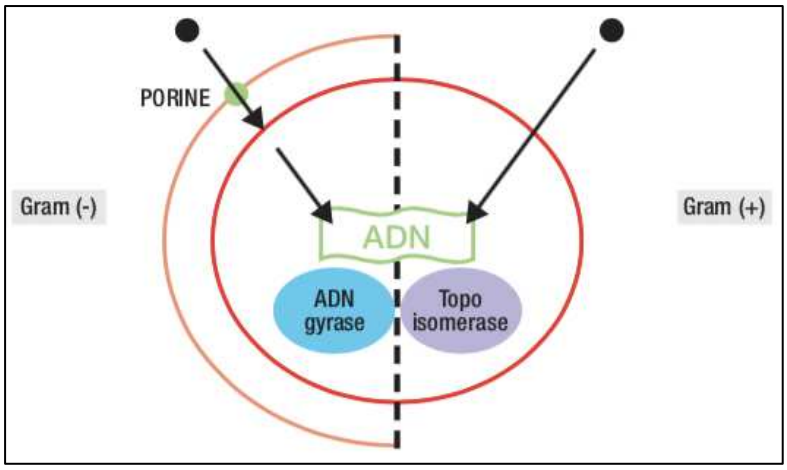


Figure 44 : Mécanismes d'action des fluoroquinolones (173)

Ces mécanismes induisent l'inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN bactérien, conduisant à un effet bactéricide (175,176).

3.2. Mécanismes de résistance acquise de *C. acnes*

En 2016, Nakase *et al*. sont les premiers à démontrer les mécanismes de résistance de *C. acnes* aux fluoroquinolones (166). Pour cela, ils ont étudié la sensibilité de 211 souches de *C. acnes* isolées de patients japonais atteints d'acné. Afin de déterminer les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones, les gènes *gyrA* et *gyrB,* codant pour l'ADN gyrase, et *parC* et *parE,* codant pour l'ADN topoisomérase IV ont été séquencés. Des substitutions d'acides aminés au sein de la protéine GyrA ont été identifiées : Ser101Leu pour quatre isolats, et Asp105Gly pour un isolat. Aucune substitution n'a été observée dans les gènes *gyrB, parC* et *parE* (166). Ces mutations ponctuelles réduisent l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

3.3. Épidémiologie des résistances

Dans le monde, les fluoroquinolones sont rarement utilisées dans le traitement de l'acné, contrairement au Japon où l'utilisation de cette famille d'antibiotique est fréquente. La nadifloxacine topique et la lévofloxacine par voie orale sont disponibles dans cette indication.

Quelques études rapportent des taux de résistances aux fluoroquinolones des souches de *C. acnes* (Tableau 12).

Tableau 12 : Taux de résistances aux fluoroquinolones chez *C. acnes*

Localisation	**Auteurs**	**Années**	**Niveau de résistance**	**Référence**
Inde	Biswal *et al.*	2016	3 %	(177)
Inde	Sardana *et al.*	2016	9,6 %	(178)
Égypte	Hassan *et al.*	2015	20 %	(179)
Japon	Nakase *et al.*	2015	4,3 %	(161)
Mexique	Gonzalez *et al.*	2010	4 %	(180)

Bien que les fluoroquinolones présentent un faible niveau de résistance, elles ne devraient pas être utilisées dans le traitement de l'acné. Cette famille d'antibiotique présente de nombreuses indications (infections urinaires, ostéo-articulaires, broncho-pulmonaires et ORL). Une utilisation généralisée et prolongée de ces molécules a pour conséquence d'augmenter les taux de résistance (148). C'est pourquoi, la nécessité d'une utilisation adéquate de ces antibiotiques est indispensable dans le traitement de l'acné mais aussi dans le traitement d'autres pathologies systémiques (166).

4. Autres antibiotiques

Au Mexique et en Égypte, une résistance élevée à l'azithromycine est observée, bien qu'il n'y ait aucune raison de prescrire cet antibiotique pour traiter l'acné. Les taux de résistance sont à peu près les mêmes que ceux observés pour l'érythromycine (148,159,180). Comme les fluoroquinolones, cet antibiotique ne devrait pas être utilisé dans l'acné, car il est indiqué dans de nombreuses pathologies importantes (angine, bronchite, urétrites, cervicites, etc.) (148).

Le cotrimoxazole par voie orale est à éviter. Un niveau élevé de résistance des souches de *C. acnes* à cet antibiotique est observé. Il ne doit pas être utilisé pour traiter l'acné car *C. acnes* est naturellement résistant aux sulfamides, par conséquent résistant au sulfaméthoxazole (146,148,180).

La résistance des souches de *C. acnes* à la minocycline est moins observée dans certains pays d'Europe et d'Amérique latine (177). Ainsi, aucune résistance n'a été signalée au Chili (164), au Mexique (180), au Japon (161) et en Inde (177), suggérant que la minocycline pourrait être utile pour traiter l'acné. Cependant, un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) restreint son utilisation en raison d'un risque de syndrome d'hypersensibilité grave et d'atteintes auto-immunes (181).

D'autres antibiotiques présentent de faibles CMI et restent très actifs sur les souches de *C. acnes* : la pipéracilline, l'imipénem, la ceftriaxone, le céfotaxime, le linézolide, la vancomycine et la fosfomycine. Cependant, ces thérapeutiques présentent d'autres indications médicales importantes, sont coûteuses et ne sont pas lipophiles, ce qui les rend non adaptées au traitement de l'acné (147).

5. Les thérapeutiques à l'ère de la résistance

Actuellement, l'ensemble des résultats au niveau international montre que l'utilisation d'une antibiothérapie dans le traitement de l'acné favorise le développement de résistances aux antibiotiques (147). L'apparition de souches résistantes est associée à un échec thérapeutique (148).

Ces résistances favorisent une réponse lente de l'organisme, des rechutes et le développement de pathogènes opportunistes (147,148). Le risque de développer une infection courante est 2 à 15 fois plus important pour un patient atteint d'acné sous antibiothérapie que pour un patient non traité par antibiotique (147,148). Une corrélation très forte existe entre la quantité d'antibiotiques consommés et la résistance des bactéries impliquées dans ces infections (167).

La clindamycine et la doxycycline sont couramment utilisées pour traiter l'acné, mais sont aussi des traitements utilisés pour d'autres pathologies (infections cutanées, génitales, ostéo-articulaires, bronchopulmonaires, hématologiques, etc.). L'apparition de résistance à ces antibiotiques, pourrait limiter leur efficacité dans l'acné mais aussi dans d'autres indications importantes, pouvant aboutir à de graves conséquences (147).

Pour limiter l'apparition de la résistance antimicrobienne, le groupe *Global Alliance to Improve Outcome in Acne* a renforcé les consignes d'utilisation des antibiotiques dans l'acné par l'établissement de points de recommandations (157,182):

1) Combiner un traitement antibiotique oral ou topique avec un rétinoïde topique, le peroxyde de benzoyle ou une combinaison à dose fixe de rétinoïde topique et de peroxyde de benzoyle pour augmenter l'effet bactéricide et minimiser le risque de résistance ;
2) Bannir l'utilisation d'antibiotiques topiques ou per os en monothérapie ;
3) Proscrire la combinaison d'antibiotiques oraux et topiques ;
4) Limiter l'utilisation des antibiotiques à de courtes périodes (3 mois maximum) et interrompre le traitement lorsqu'il n'y a plus d'amélioration ou que celle-ci est faible ;

5) Ne pas changer d'antibiotique sans justification adéquate ;
6) Éviter les antibiotiques comme traitement d'entretien ;
7) Utiliser des rétinoïdes topiques comme traitement d'entretien, associé à du peroxyde de benzoyle pour un effet antimicrobien si nécessaire.

Comme le laisse entendre Bernard Kouchner, *« Les antibiotiques sont une ressource limitée qu'il convient de préserver en l'utilisant avec intelligence »* (167).

Le peroxyde de benzoyle, les rétinoïdes, les produits combinés (peroxyde de benzoyle/adapalène, trétinoïne/clindamycine, etc.) en utilisation locale , et le zinc et l'isotrétinoïne par voie orale constituent une alternative intéressante au traitement de l'acné (148). Ces molécules présentent peu ou pas de résistance, peuvent aider à réduire la dépendance aux antibiotiques et ainsi prévenir l'apparition de résistance (148).

La hausse de la résistance des souches de *C. acnes* aux antibiotiques est devenue un problème mondial. L'utilisation d'alternatives efficaces aux antibiotiques, comme l'association de peroxyde de benzoyle et d'un rétinoïde topique, devient une nécessité. Cependant, si un traitement antibiotique est nécessaire, on préférera l'utilisation des tétracyclines à conditions de respecter les recommandations (147,148).

Partie 4 :
Conseil à l'officine

Le pharmacien, comme le médecin, est un acteur de santé privilégié pouvant mettre en garde le patient et lui procurer des conseils utiles. Son rôle de conseil se limitera aux patients atteints d'acné polymorphe juvénile (183):

- n'ayant pas consulté de médecin ;
- ou suivant un traitement contre l'acné.

Pour chaque situation, il peut intervenir de façon utile, en prodiguant certains conseils d'hygiène et en orientant le patient vers l'utilisation de produits cosmétiques adaptés. Lors de la présentation d'une ordonnance, il expliquera au patient l'évolution de l'acné, la durée prévisible des traitements (de plusieurs mois à plusieurs années) et leurs effets indésirables (184).

De plus, il doit d'être capable de répondre à la demande des patients cherchant à atténuer les symptômes de leur acné à l'aide de médecines alternatives. Seules les acnés rétentionnelles, débutantes et légères, prédominantes sur le visage, pourront faire l'objet d'une éventuelle prise en charge à l'officine. Toutes acnés importantes nécessitent une consultation médicale, le patient devra être orienté vers un médecin dermatologue.

1. Règles d'hygiène

Les règles d'hygiène sont valables quels que soient la sévérité de l'acné et le type de traitement mis en place. Il est recommandé (183,185):

- D'éviter de triturer les points noirs et les boutons, cela entretient l'inflammation avec un risque de surinfection et de cicatrice ;
- D'utiliser les bons produits d'hygiène (nettoyants doux et crèmes hydratantes non comédogènes adaptés aux peaux acnéiques) ;
- D'utiliser un maquillage léger, non comédogène ;
- D'utiliser des mousses à raser adoucissantes, hydratantes et antiseptiques pour les hommes adeptes du rasoir mécanique (l'utilisation du rasoir électrique ou de la tondeuse reste à privilégier) (186) ;
- D'éviter les expositions au soleil et d'utiliser une protection solaire élevée.
- De ne jamais interrompre prématurément un traitement médicamenteux instauré par un dermatologue.

2. Conseils sur les produits cosmétiques

L'usage de cosmétiques adaptés aux peaux acnéiques permet une toilette douce, de réduire l'aspect luisant et les lésions cutanées, de lutter contre le dessèchement et les irritations engendrés par les traitements. Leur association avec un traitement favorise les bénéfices de ce dernier et permet au patient de mieux vivre au quotidien avec son acné.

2.1. Les produits de toilette

Une toilette de la peau quotidienne ou biquotidienne permet d'éliminer le sébum, la sueur et les impuretés accumulées au cours de la journée. Il conviendra d'utiliser des produits d'hygiène appropriés (pain dermatologique, gel moussant, eau micellaire) à l'aide d'un coton ou de ses mains propres, et d'éviter l'utilisation de gants de toilette, de brosses ou de produits abrasifs pouvant aggraver l'acné (17,186,187). Les solvants comme l'éther ou l'acétone, les cosmétiques alcoolisés (après-rasages), les savons alcalins (savon de Marseille) sont à proscrire. Ils dessèchent la peau et provoquent une hyperséborrhée réactionnelle (186).

2.1.1. Syndets

Les syndets sont connus sous le nom de pains dermatologiques ou pains sans savon (Fig 45, page 105). Leur formulation respecte le pH cutané naturellement acide. Une étude a démontré les bénéfices de l'utilisation du pain dermatologique par rapport à celle du savon classique. Les patients utilisant un syndet présentent moins d'acné que les autres. Les savons, souvent trop détergents, sont mal tolérés. Certains syndets ont l'avantage de contenir des agents hydratants et apaisants intéressants pour les patients sous traitements anti-acnéiques (186).

(a) (b) (c)

Figure 45 : Quelques exemples de syndets disponibles à l'officine : *(a) Hyfac Original pain nettoyant purifiant Hyfac® (188), (b) Dermo-pain crème Klorane® (189), (c) Sébium pain Bioderma® (190), Hyséac pain dermatologique Uriage ® (191), etc.*

2.1.2. Gels moussants ou crèmes lavantes

Les gels nettoyants ou crèmes lavantes (Fig. 46) sont des produits de toilette liquides appréciés des adolescents. Ils sont à appliquer sur peau humide, bien faire mousser et rincer abondamment. Les produits réservés aux peaux grasses et acnéiques peuvent contenir des actifs contribuant à la diminution des lésions inflammatoires, comme : des antiseptiques, de l'acide salicylique, des α-hydroxyacides (AHA), des sels de zinc, etc. (186).

Pour les patients sous traitements médicamenteux irritants et desséchants, les crèmes lavantes sont privilégiées pour leurs propriétés nourrissantes et apaisantes.

(a) (b) (c) (d) (e)

Figure 46 : Quelques exemples de gels moussants et crèmes lavantes disponibles à l'officine : *(a) Normaderm gel purifiant intense Vichy® (192), (b) Effaclar gel moussant La Roche Posay® (193), (c) Phys-AC gel moussant A-derma® (194), (d) Cleanance hydra crème lavante Avène® (195), (e) Hyséac crème nettoyante Uriage® (191), etc.*

2.1.3. Eaux micellaires

Les eaux micellaires (Fig. 47) permettent une toilette douce et sans rinçage à l'aide d'un coton. Elles contiennent des micelles permettant de capter les salissures et le sébum à la surface de la peau. Certains produits adaptés aux peaux séborrhéiques et acnéiques peuvent contenir du cuivre et du zinc (186).

(a) (b) (c) (d)

Figure 47 : Quelques exemples d'eaux micellaires disponibles à l'officine : (*a) Sébium H2O Bioderma® (190), Sebiaclear eau micellaire SVR® (196), Exfoliac eau micellaire purifiante Noreva® (197), Effaclar eau micellaire ULTRA La Roche Posay® (193), etc.*

2.1.4. Eau thermale

L'utilisation d'une eau thermale après la toilette pour ses propriétés apaisantes est intéressante chez les sujets à peau sensible ou sous traitement asséchant et irritant (Eau thermale de Saint-Gervais Mont Blanc®, Spray d'eau thermale Avène®, etc.). Elle se pulvérise sur une peau propre et sèche après la toilette. Un temps de pose de deux à trois minutes est nécessaire, puis sécher délicatement le visage (186,198).

2.2. Les crèmes hydratantes

Les crèmes hydratantes n'apportent pas d'eau directement dans les cellules, mais permettent son maintien dans l'épiderme et le derme (186). Elles évitent la déshydratation, restaurent le film hydrolipidique de surface et protègent des agents extérieurs (bactéries, pollution, soleil, variation thermique, etc.) (199). Dans le cas d'acné, l'utilisation de produits non comédogènes est essentielle.

2.2.1. Brillance persistante

Les sujets présentant une peau luisante associée à une hyperséborrhée préféreront l'utilisation de crèmes matifiantes (Fig. 48). Ces crèmes peuvent contenir un séborégulateur (gluconate de zinc, vitamine B6, carnitine etc.) associant des poudres matifiantes et/ou absorbantes (copolymère de méthacrylate, poudre de kaolin, de talc, de perlite, etc.) (186,187,200).

(a) (b) (c) (d) (e)

Figure 48 : Quelques exemples de crèmes matifiantes disponibles à l'officine : *(a) Cleanance Mat émulsion matifiante Avène® (195), (b) Dermopure Mat fluide matifiant Eucerin® (201), (c) Sébium Mat Control Bioderma® (190), (d) Keracnyl matifiant Ducray® (202), (e) Concentré magnifica Certifié Bio Sanoflore® (203), etc.*

Avant l'hydratation, l'utilisation d'une lotion matifiante à l'aide d'un coton pourrait favoriser l'effet astringent *(Cleanance Mat lotion matifiante Avène®, Effaclar lotion astringente La Roche Posay ®, Keracnyl lotion purifiante Ducray®, etc.).*

2.2.2. Peaux fragilisées par les traitements irritants et desséchants

L'usage quotidien de rétinoïdes locaux et de peroxyde de benzoyle favorise l'apparition d'irritations cutanées. Les antibiotiques topiques, toutefois mieux tolérés, peuvent conduire à un dessèchement cutané et des irritations induites par la présence d'alcool utilisé comme excipient dans les formules. Quant à la prise d'isotrétinoïne *per os*, une sécheresse de la peau associée à une fragilité cutanée est largement observée (43). C'est pourquoi, l'utilisation de crèmes hydratantes adaptées aux peaux déshydratées par des traitements asséchants est indispensable (fig.49, page 108).

Ces crèmes, non comédogènes, contiennent des émollients (beurre de karité, glycérol, sorbitol, propylène glycol, céramides etc.), et parfois des agents apaisants et anti-inflammatoires (eau thermale, énoxolone, extrait de racine de réglisse, allantoïne, nicotinamide, α-bisabolol, etc.) (186,187,200). L'objectif final est de calmer les sensations d'irritation et de tiraillement, permettant une meilleure tolérance au traitement et certainement une meilleure observance.

(a) (b) (c) (d) (e)

Figure 49 : Quelques exemples de crèmes hydratantes et apaisantes disponibles à l'officine : *Phys-AC crème compensatrice A-Derma® (194), Effaclar Mat La Roche Posay® (193), Cleanance Hydra crème apaisante Avène® (195), Keracnyl Repair crème Ducray® (202), Hyséac R soin restructurant Uriage® (191), etc.*

Comme les rétinoïdes locaux sont photodégradables et le peroxyde de benzoyle photosensibilisant, l'application des traitements locaux s'effectue le soir et la crème hydratante d'accompagnement, le matin. Pour les patients sous isotrétinoïne par voie orale, une application biquotidienne (matin et soir) de la crème hydratante est préconisée, ainsi qu'une crème pour les *lèvres (Bariéderm Cica lèvres Uriage®, Cicaplast lèvres La Roche Posay®, etc.)* et des larmes artificielles en gel *(Lacrinorm®, Gel-larmes®, etc.)* pour hydrater la cornée au cours de la journée (186,187).

2.3. Soins complémentaires

À l'officine, des crèmes disponibles sans ordonnance revendiquent une efficacité sur la disparition des lésions d'acné par leurs effets kératorégulateurs et antibactériens (Fig. 50, page 109).

Ces soins, considérés comme des cosmétiques « actifs », peuvent contenir (186,200):

- des α-hydroxyacides (AHA) (acide glycolique, acide lactique, acide citrique, acide malique, etc.) : hydratant à faible concentration et diminuant l'adhérence cornéocytaire ce qui favorise la régression des lésions rétentionnelles ;
- des β-hydroxyacides (BHA) (acide salicylique) : kératolytiques pénétrant dans l'épiderme et les follicules pileux ;
- des dérivés de la vitamine A (rétinol, propionate de rétinyle, rétinaldéhyde), précurseurs des rétinoïdes : hydratants à faible concentration, anti-inflammatoires favorisant la diminution de papulo-pustules et la disparition des cicatrices inflammatoires à plus haute concentration ;
- des anti-inflammatoires et antibactériens (piroctone olamine, nicotinamide, lipobactol, triclosan…).

Ces soins ne sont pas toujours bien tolérés et doivent être conseillés avec précaution, notamment lorsqu'ils sont associés à un traitement médicamenteux. Il est déconseillé de les appliquer sur des peaux sensibles et irritées. Cependant, ils peuvent être conseillés chez les jeunes adolescents lors des premières apparitions de comédons (186).

(a) (b) (c) (d) (e) (f)

Figure 50 : Quelques exemples de soins disponibles à l'officine : *(a) Hyséac 3-Regul Uriage® (191), (b) Sebiaclear active SVR® (196), (c) Effaclar DUO+ La Roche Posay® (193), (d) Sébium sérum Bioderma® (190), (e) Dermopure K10 Eucerin® (201), (f) Soin rééquilibrant multi-correcteur Bio Beauté® (204), etc.*

Ponctuellement sur les boutons, l'utilisation d'un stick peut être utilisé pour favoriser l'élimination des imperfections localisées *(Effaclar A.I. La Roche Posay®, Cleanance spot soin localisé Avène®, Normaderm Hyaluspot Vichy®, etc.)* (187).

2.4. Photoprotection

Le soleil est un « faux ami » pour les acnéiques. Il améliore de façon passagère les lésions inflammatoires de l'acné en les asséchant. Cependant, un épaississement de la couche cornée est observé, aggravant la formation de lésions rétentionnelles. Un effet rebond après la période estivale est responsable d'une flambée de boutons à la rentrée scolaire (187). Par conséquent, les expositions sont à éviter car le soleil est responsable d'une aggravation de l'acné et une coloration des lésions. De plus, certains traitements de l'acné sont photosensibilisants (184).

Le pharmacien conseillera une photoprotection qui associera un indice de protection solaire élevé et une formulation adaptée aux peaux acnéiques (Fig. 51). Certaines contiennent des agents apaisants et matifiants. L'été, elles peuvent remplacer la crème hydratante lors d'expositions solaires mais doivent être appliquées au dernier moment avant de sortir à l'extérieur et non après la toilette (186). Une protection solaire se révèle efficace si elle est renouvelée toutes les deux heures.

(a) (b) (c) (d) (e)

Figure 51 : Quelques exemples de photoprotections pour peau acnéique disponibles à l'officine : *Sensitive face SPF 50+ Gel Daylong® (205), Protect AC SPF 50+ A-Derma® (194), Exfoliac SPF 50+ fluide solaire matifiant Noreva® (197), Anthelios XL SPF 50+ gel-crème toucher sec anti-brillance La Roche Posay® (206), Sebiaclear crème SPF50 SVR® (196), etc.*

2.5. Produits d'hygiène d'utilisation ponctuelle

Les produits gommants, les masques et les patchs pour peaux acnéiques sont des produits d'hygiène particulièrement appréciés des patients (186). Le pharmacien d'officine se doit de les connaître.

2.5.1. Produits gommants

Les produits gommants, ou exfoliants, ont pour objectif de se débarrasser des cellules mortes en surface afin de donner une peau plus lisse et lumineuse. Ce sont des gels contenant des microbilles d'oxyde d'alumine ou des microsphères de polyéthylène, parfois associés à des acides de fruits (AHA et/ou BHA) pour renforcer l'effet kératolytique *(Gelée gommante douceur Avène®, Crème nettoyante gommante Bio Beauté®, Dermopure gommage Eucerin®, etc.).* Ils sont à appliquer sur peau humide à l'aide d'un massage doux pendant quelques minutes, puis rincer abondamment. Ces soins peuvent aggraver l'acné s'ils sont utilisés trop souvent. C'est pourquoi il est préconisé de les utiliser une à deux fois par semaine seulement (186).

Les soins gommants sont trop agressifs pour les peaux fragilisées sous traitement à l'isotrétinoïne, à déconseiller aux adolescents.

2.5.2. Masques

Les masques purifiants appartenant aux gammes destinées aux patients acnéiques renferment des produits comme l'argile, le kaolin et le talc aux propriétés absorbantes. Les lipides de surface sont absorbés et la peau est matifiée (Fig.52, page 112). Certains associent AHA et BHA pour obtenir une peau plus lisse (186).

Ces soins sont à laisser agir pendant 5 minutes après une application sur peau sèche. Puis rincez abondamment et séchez. Une à deux utilisations hebdomadaires sont suffisantes au risque de provoquer une hyperséborrhée réactionnelle ou une aggravation de l'acné comme pour les produit gommants.

(a) (b) (c) (d) (e)

Figure 52 : Quelques exemples de masques purifiants disponibles à l'officine *: (a) Keracnyl masque Ducray® (202), (b) Masque purifiant Caudalie® (207), (c) Masque rééquilibrant matifiant express Bio Beauté® (204), (d) Masque magnifica Sanoflore®(203), (e) Purefect Skin Masque 2 en 1 Biotherm® (208), etc.*

2.5.3. Patchs

Les patchs n'ont d'intérêt que pour les patients atteints d'acné légère. Leur objectif est d'accélérer la disparition des lésions de l'acné en les appliquant sur ces dernières durant la nuit. Le plus souvent, ils contiennent de l'acide salicylique et des antiseptiques (186).

L'utilisation de la dermocosmétique dans l'acné permet une toilette douce et efficace, de réduire l'excès de sébum, de prévenir ou de soulager les sécheresses et irritations cutanées engendrées par les traitements anti-acnéiques, de masquer et corriger certaines imperfections ou cicatrices, et de protéger la peau des effets délétères du soleil.

3. Médecines alternatives

La phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie tiennent une place importante dans le conseil officinal. Bien qu'elles présentent de nombreux avantages, elles ne peuvent se substituer aux traitements classiques. On les utilisera pour les acnés de gravité modéré, en prévention, en traitement de fond ou en complément d'un traitement classique afin d'optimiser ce dernier.

3.1. Conseil en phytothérapie

La phytothérapie utilise diverses parties de plante (racines, feuilles, fleurs, bourgeons, écorces, tiges, etc.) en fonction de la plante utilisée, des indications et de la forme galénique. Les plantes sont vendues à l'officine sous formes de : comprimés, gélules, crèmes, teintures, tisanes, etc.

Le traitement de l'acné par les plantes vise à utiliser des plantes dépuratives comme la Bardane (*Arctium lappa*) pour ces racines et/ou la Pensée sauvage (*Viola tricolor*) pour ces parties aériennes, qui ont une activité stimulante des fonctions hépatiques et rénales. Elles sont toutes les deux utilisées par voie orale ou en application locale dans les affections dermatologiques comme la séborrhée ou l'acné modérée (209).

- **La Bardane** présente des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, mais aussi dépuratives et sudorifiques. Elle facilite le drainage et stimule l'élimination des toxines par les voies cutanées. Son utilisation permet l'amélioration de la qualité de la peau, notamment pour les éruptions cutanées suintantes et productives (acné, eczémas suintants, hyperséborrhée du cuir chevelu, etc.). À noter, qu'en début de traitement les symptômes peuvent s'exacerber (209,210).
- **La Pensée sauvage** est une plante dépurative aux propriétés cicatrisantes par la présence de mucilage dans sa composition la rendant adoucissante (210).

3.2. Conseil en aromathérapie

Les huiles essentielles (HE) sont obtenues par expression à froid ou distillation par entraînement à la vapeur d'eau (210). Composés d'un grand nombre de molécules complexes, ces produits sont puissants et peuvent vite se révéler dangereux si une mauvaise utilisation est faite.

En règle générale, les huiles essentielles sont déconseillées avant l'âge de 7 ans et contre-indiquées chez la femme enceinte, allaitante, mais aussi chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions. Pour les patients asthmatiques, les huiles essentielles sont fortement déconseillées (211).

Parmi les ouvrages, trois huiles essentielles sont principalement citées pour leurs propriétés avantageuses dans l'acné (210,212,213) :

- **Tea-tree** (*Melaleuca alternifolia*) est un antibactérien puissant, à large spectre d'action ;
- **Palmarosa** (*Cymbopogon martinii*) est également utilisée pour ses propriétés anti-infectieuses à large spectre et cicatrisantes ;
- **Lavande aspic** (*Lavandula angustifolia*) possède un pouvoir antalgique sur les boutons douloureux et des propriétés cicatrisantes.

En pratique, ces huiles essentielles peuvent être appliquées sur le visage en respectant les posologies et précautions d'emplois définies dans les ouvrages de conseils et d'aromathérapie. Voici trois exemples :

⇒ une goutte de lavande aspic et une goutte de palmarosa dans une noisette de crème de jour au quotidien, régulent la sécrétion de sébum, hydratent la peau et favorisent le renouvellement cutanée (213);

⇒ une goutte d'HE de tea-tree et une goutte d'HE de lavande aspic dans une noisette de crème de jour soulageront l'acné douloureuse (210) ;

⇒ une goutte d'HE de tea-tree pure appliquée sur chaque bouton à l'aide d'un coton tige aura des propriétés anti-bactériennes (183).

Ces HE peuvent être incorporées à la dilution de 5 % à 10 % dans des huiles végétales (HV) non comédogènes. Il conviendra d'éviter les huiles à pouvoir comédogène comme les HV d'Amande douce, d'Abricot ou de Coco (214). On préférera (212,215):

- **HV de Jojoba** (*Simmondsia chinensis*) pour ces propriétés séborégulatrices utiles chez les patients présentant une peau grasse ;
- **HV de Nigelle** (*Nigella sativa*) se présentant comme un analgésique et anti-inflammatoire aux propriétés anti-microbiennes et immunostimulantes ;
- **HV de Rose musquée** (*Rosa rubiginosa*) pour ses propriétés réparatrices dans les cicatrices d'acné en augmentant la régénération cutanée par accélération de la différenciation kératinocytaire, en augmentant la micro-vascularisation et en atténuant les tâches.

3.3. Conseil en homéopathie

Le nombre d'utilisateurs de l'homéopathie a doublé en 20 ans. Quatre patients sur dix sont des utilisateurs réguliers et trois sur dix sont prêts à utiliser l'homéopathie (216). Les principes de l'homéopathie sont basés sur la loi des similitudes et d'infinitésimalité. Une substance pharmacologiquement active provoque chez un sujet sain, à dose toxique, un ensemble de symptômes caractéristiques de cette substance. Pour guérir, le malade doit prendre, sous forme homéopathique (diluée et dynamisée), la substance capable de provoquer l'ensemble des symptômes qu'il présente (216,217). Les principales formes galéniques utilisées sont les granules, les doses, les gouttes, les suppositoires et les ampoules buvables ; disponibles à basses dilutions (4 et 5 CH), moyennes dilutions (7 et 9 CH) et hautes dilutions (15 et 30 CH) (217).

Les granules ou les doses sont à administrer en dehors des repas par voie orale, et sont à laisser fondre sous la langue. Les granules se prennent généralement cinq par cinq et les doses sont à prendre en une prise (218).

En cas d'acné plusieurs souches peuvent être indiquées (217,219):

Les remèdes de terrains :

- ***Natrum muriaticum* 15 CH** est proposé aux patients présentant une acné polymorphe juvénile avec une peau grasse, des microkystes et des comédons ouverts sur le front et les tempes.

  Posologie : 1 dose par semaine
- ***Sulfur iodatum* 15 CH** indiqué dans l'acné papuleuse du front et du dos aggravé par la chaleur.

  Posologie : 1 dose par semaine

Les remèdes symptomatiques :

- ***Kalium bromatum* 9 CH** est proposé dans l'acné indurée, pustuleuse de la face, des épaules, du dos et du thorax.

  Exemple de posologie : 5 granules matin et soir pendant 3 mois
- ***Selenium metallicum* 9 CH** est proposé aux patients présentant une peau grasse et huileuse, parsemée de comédons et de kystes aggravés par la chaleur et le soleil.

  Exemple de posologie : 5 granules matin et soir pendant 3 mois
- ***Eugenia jambosa* 5 CH** est le médicament des acnés prémenstruelles, aggravées avant les règles et régressantes dès leur apparition.

  Exemple de posologie : 3 granules au coucher du 5^{e} au 25^{e} jour du cycle
- **Graphites 7 CH** agit sur les cicatrices chéloïdes de l'acné.

  Exemple de posologie : 5 granules matin et soir pendant 6 mois

Les médecines alternatives peuvent potentialiser un traitement ou améliorer les symptômes d'une acné légère, à condition de ne pas se substituer à un traitement médicamenteux et de les utiliser avec précautions.

4. Mini-enquête

4.1. Objectifs

Un patient qui consulte un médecin généraliste ou un dermatologue pour de l'acné sortira de son rendez-vous avec une ordonnance dans la majorité des cas. Les médicaments prescrits sont délivrés à la pharmacie par le pharmacien d'officine, ou les préparateurs et étudiants sous le contrôle de celui-ci. Son rôle est de donner des conseils sur les médicaments prescrits, leurs effets indésirables, et des conseils sur l'hygiène et les produits d'accompagnement permettant une meilleure adhésion au traitement et de meilleurs résultats. L'objectif de cette mini-enquête était d'identifier, auprès des patients, les conseils qui ont été délivrés par le pharmacien d'officine lors de la présentation de leur ordonnance de traitement anti-acnéique.

4.2. Matériel et méthode

Afin de recueillir les informations, nous nous sommes tournés vers les patients en faisant une enquête sous forme de questionnaire (Annexe 2) à remplir au comptoir lors de la délivrance de leur traitement contre l'acné. Ce questionnaire a été réalisé avec l'aide de mon directeur de thèse, Stéphane Corvec.

Le recueil des résultats a été réalisé lors de mon stage officinal de pratique professionnelle d'une durée de 6 mois (du 1er décembre 2017 au 31 mai 2018). Ce questionnaire a été proposé aux patients (ou leurs parents pour les plus jeunes) de la pharmacie Quancard, située au cœur du quartier Breil-Malville à Nantes.

4.3. Résultats

Cette enquête a permis de recueillir 17 réponses. Ce nombre restreint de retours s'explique par le fait que les opportunités de présenter le questionnaire étaient occasionnelles et que certains patients ne souhaitaient pas participer.

Parmi les patients ayant répondu, 64,7 % sont des femmes et 35,3 % des hommes. L'âge moyen est de 21,5 ans, avec un âge médian de 17 ans.

Seuls 41,2 % font suivre leur acné par un dermatologue contre 58,8 % par un médecin généraliste. Une majorité présente une histoire d'acné familiale : 76,5 % des patients interrogés ont signalé qu'un ou plusieurs membres de leur famille sont ou ont été touchés par la pathologie.

Concernant le point « Date début de votre acné », deux personnes n'ont pas su répondre. Le calcul de la moyenne des réponses a permis d'établir un âge moyen d'apparition de l'acné à 16,6 ans. L'âge médian est de 14 ans, ce qui signifie que la moitié des personnes interrogées ont vu leur acné émerger avant l'âge de 14 ans. Pour la question « Date début de traitement de l'acné », une personne n'a pas su répondre. Les résultats révèlent la mise en place d'un traitement vers l'âge de 17,7 ans, avec un âge médian de 14 ans.

À propos du traitement en cours, une majorité des patients interrogés présentait une ordonnance avec du peroxyde de benzoyle (64,7 %), 35 % utilisaient un rétinoïde topique et 11,8 % un traitement antibiotique local. Concernant les traitements oraux, 41,2 % des patients étaient traités par un antibiotique, 23,5 % étaient sous gluconate de zinc, 11,8 % sous traitement hormonal et pour terminer aucun des patients interrogés ne présentait d'ordonnance d'isotrétinoïne. L'ensemble des résultats sont présentés ci-dessous (Fig. 53, page 119).

Dans la majorité des cas les traitements oraux étaient associés à un ou deux traitements locaux. Les antibiotiques oraux étaient systématiquement associés à du peroxyde de benzoyle et/ou un rétinoïde local. Cependant, parmi les résultats, une personne utilisait ponctuellement un antibiotique par voie orale en monothérapie, et une autre était traitée par un antibiotique oral associé à un traitement antibiotique local, traitements non recommandés par la HAS.

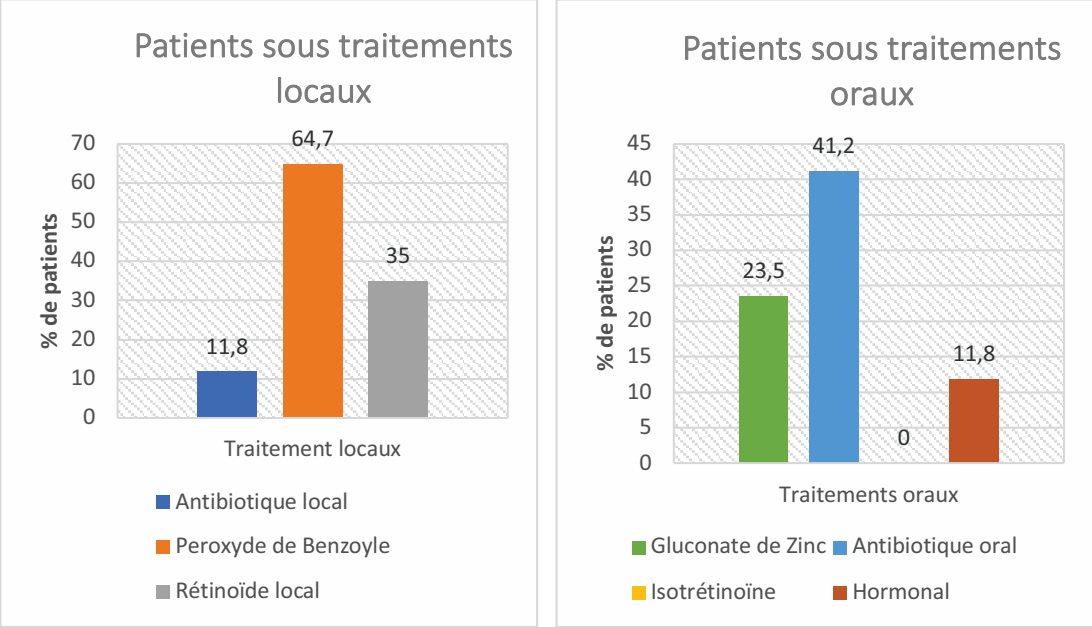


Figure 53 : Pourcentage de patients interrogés sous chaque traitement contre l'acné

La deuxième partie de l'enquête présente les conseils délivrés par le pharmacien lors du retrait des médicaments à l'officine. Quatre questions étaient posées, dont deux concernaient uniquement les patients présentant un traitement local, soit 88,2 % des patients interrogés :

- À la question « Avez-vous eu des conseils sur la fréquence d'application des traitements ?», l'ensemble des patients ont répondu « oui » ;
- À la question « Avez-vous eu des conseils sur les modalités d'application des traitements ? », une personne a répondu « non » contre une majorité de « oui » (93,3%).

Concernant les modalités de nettoyage et d'hydratation de la peau, qui s'adressent à l'ensemble des patients, 88,2 % ont répondu avoir été conseillés par le pharmacien sur les produits à utiliser pour la toilette et seulement 52,9 % sur les modalités d'hydratation de la peau.

La troisième partie traite des conseils délivrés pour éviter l'aggravation de la pathologie. Une majorité des patients ont été conseillés sur la nécessité de ne pas triturer les boutons (82 %), de ne pas frotter sa peau (58 %) et d'éviter les expositions au soleil (58 %). Aucun patient n'a été informé des risques d'aggravation de l'acné lors de l'utilisation de gommages et de masques.

4.4. Discussion

Nos résultats ont mis en évidence un âge d'apparition de l'acné proche du pic de fréquence qui se situent aux alentours de 15-16 ans (3). Il semblerait que l'acné ne soit pas traitée dès l'apparition des premières lésions car l'âge moyen du début du traitement de l'acné, identifié dans notre enquête, est proche de 17-18 ans.

Le pharmacien est le professionnel de santé en première ligne que le patient voit tous les mois pour renouveler son traitement. C'est pourquoi, il doit tenir un rôle important de conseil à propos du traitement mais aussi concernant les soins d'accompagnement. La plupart des patients qui présentent une acné utilisent quotidiennement un traitement local pour atténuer les lésions. D'après nos résultats, le pharmacien apporte un conseil sur la fréquence et les modalités d'application d'un traitement local.

Cependant, les conseils sur les modalités de nettoyage de la peau et les modalités d'hydratation semblent être moins fréquents selon les patients. Pourtant le choix d'un produit nettoyant adapté aux peaux acnéiques fait partie intégrante du traitement de l'acné. Le pharmacien se doit de conseiller une toilette biquotidienne à l'aide de produits nettoyants non détergents, et contenant des actifs participants à la régulation de l'acné et/ou des agents apaisants pour les peaux sous traitements asséchants. De même, les modalités d'hydratation doivent être définies avec le patient, en particulier, si un traitement local est mis en place. Les traitements locaux étant photodégradables, photosensibilisants ou irritants, leur application est recommandée le soir, 15 à 20 minutes après la toilette. C'est pourquoi l'application d'une crème hydratante doit être conseillée le matin. En cas de traitement oral, une application biquotidienne peut être conseillée après la toilette.

Ces deux points clés du traitement de l'acné qui ne nécessitent pas de prescription médicale peuvent être oubliés lors du conseil officinal ou ne pas être transmis compte tenu d'une connaissance imparfaite du mécanisme de l'acné et des besoins d'accompagnement lors de la mise en place d'un traitement.

Conclusion

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui touche 80 % des adolescents lors de la puberté et de plus en plus de personnes à l'âge adulte. Cette dermatose est la première cause de consultation en dermatologie dans les pays occidentaux, nécessitant une bonne connaissance de son mécanisme physiopathologique pour agir efficacement avec des traitements combinés.

La pathogénie de l'acné s'explique par trois mécanismes physiologiques : l'hyperséborrhée, condition préalable au développement des lésions de l'acné ; l'hyperkératinisation, responsable de l'apparition des lésions rétentionnelles ; et l'inflammation du follicule pilo-sébacé, aboutissant à la formation de lésions inflammatoires. Une évaluation clinique par un médecin dermatologue permettra d'établir la sévérité de l'acné et d'en déduire le traitement à suivre selon les recommandation de l'HAS 2015.

C. acnes représente jusqu'à 70 % de la flore commensale cutanée dans les régions sébacées. C'est la bactérie la plus abondante du microbiote des follicules pilo-sébacés chez le patients acnéiques ainsi que chez les sujets sains. Cependant, elle joue un rôle prépondérant dans la pathogenèse de l'acné. *C. acnes* induit la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6 et IL-8) ainsi que l'expression de facteurs chimiotactiques à l'origine de l'induction et du maintien de l'inflammation du follicule. Son implication dans les autres phases de l'acné a également été démontrée.

De plus, un déséquilibre du microbiote cutané est observé avec une prédominance du phylotype IA_1 dans l'acné inflammatoire, tandis qu'une grande diversité des différents phylotypes de *C. acnes* colonise les follicules d'individus sains. Des études ont également montré qu'en présence de *S. epidermidis* la prolifération de *C. acnes* est contrôlée et l'inflammation diminuée.

Les antibiotiques, longtemps considérés comme traitement de premier choix dans l'acné, se révèlent moins efficaces. L'émergence de souches de *C. acnes*

résistantes a été signalée dans le monde. Une meilleure compréhension de l'implication de *C. acnes* dans le mécanisme de l'inflammation, ainsi que la mise en évidence d'une dysbiose et de l'interaction entre *S. epidermidis* et *C. acnes,* ouvrent de nouvelles stratégies thérapeutiques : la vaccination afin de prévenir la réponse inflammatoire à l'origine du développement de lésions cutanées, l'utilisation de probiotiques pour moduler le microbiote et maintenir la peau en bonne santé.

Enfin, ce travail m'a permis d'approfondir mes connaissances sur l'acné et mon approche sur les conseils à apporter lors de ma pratique professionnelle à l'officine.

Bibliographie

1. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. Clinics in Dermatology. mars 2017;35(2):163-7.
2. Roy-Geffroy B, Gaudin F. Acné : quand et comment la traiter ? 20 oct 2015;
3. Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. Ann Dermatol Venereol. 2010;137:S49–S51.
4. Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen J-M, Le Moigne M, Boisrobert A, Khammari A, et al. Adult acne in women is not associated with a specific type of *Cutibacterium acnes*. Journal of the American Academy of Dermatology. mars 2019;
5. Comité de rédaction SFD. L'Acné [Internet]. Site grand public de la Société Française de Dermatologie. 2010. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/acne
6. Revuz J. Acné - Données nouvelles et prise en charge. Springer. France; 2010.
7. Mélissopoulos A, Levacher C. La peau - Structure et physiologie. TEC & DOC. Lavoisier; 2012.
8. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Törőcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. Dermato-Endocrinology. janv 2017;9(1).
9. Dréno B. Physiopathologie de l'acné. La Presse Médicale. 1 avr 2005;34(7):537-9.
10. CEDEF. Item 109 - UE 4 Dermatose faciales : acné, rosacée, dermatite séborrhéique. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2018;
11. Saint-Jean M, Frenard C, Le Bras M, Aubin GG, Corvec S, Dréno B. Testosterone-induced acne fulminans in twins with Kallmann's syndrome. JAAD Case Rep. 18 oct 2014;1(1):27-9.
12. Auffret N. Avancées physiopathologiques dans l'acné. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. nov 2010;137:S52-6.
13. Lovászi M, Mattii M, Eyerich K, Gácsi A, Csányi E, Kovács D, et al. Sebum lipids influence macrophage polarization and activation. British Journal of Dermatology. déc 2017;177(6):1671-82.
14. Haftek M. Kératinisation épidermique. EMC - Dermatologie. janv 2010;5(4):1-12.

15. Réaction inflammatoire : aspect biologiques et cliniques [Internet]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm

16. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance. Médecine et Maladies Infectieuses. juin 2014;44(6):241-50.

17. Sayag J, Koeppel M, Aquilina C. Les Cahiers de Médecine Esthétique - Acné. SOLAL; 1992.

18. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and *acne vulgaris* : *Staphylococcus*, a new actor in acne. Experimental Dermatology. sept 2017;26(9):798-803.

19. Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. BMC Genomics. déc 2016;17(1).

20. Société Française de Dermatologie. SFD-RECO [Internet]. Disponible sur: http://reco.dermato-sfd.org/acne

21. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. The Lancet. 2012;379(9813):361–372.

22. Saint-Jean M, Dreno B. Acné. EMC - Dermatologie. août 2016;11.

23. Facial acne images | DermNet NZ [Internet]. Disponible sur: https://www.dermnetnz.org/topics/acne-face-images/

24. Sinrich J. This Is How to Treat Every Type of Acne [Internet]. Reader's Digest. Disponible sur: https://www.rd.com/health/beauty/how-to-treat-types-of-acne/

25. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitement de l'acné par voie locale et générale - Argumentaire. 2007.

26. Acne nodules [Internet]. Disponible sur: https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?3/14/3298

27. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitement de l'acné par voie générale. 1999.

28. Bergis M. Dermatologie. 2e éd. Elsevier Masson; 2011. (Cahiers des ECN).

29. Dr Varlet. Acné [Internet]. Disponible sur: http://www.drvarlet.net/DERMATOLOGUE/acne-enfant.html

30. Dréno B, Saurat J-H. Maladies des glandes sébacées - Acné. In: Dermatologie

et infections sexuellement transmissibles. 6e éd. Elsevier Masson; p. 875-87.

31. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. Nature Reviews Disease Primers. 17 sept 2015;1:15029.

32. Hamroun S, Garofoli R. Dermatologie. S-EDITIONS; 2017. (SARO).

33. Humbert P. Les formes sévères de l'acné. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 130(1-C2).

34. Cambazard F. L'acné néonatale, infantile et pré-pubertaire. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. janv 2003;130(1-C2).

35. Plantin P. Acné du nouveau-né et du nourrisson. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. juin 2008;135(6-7):518-20.

36. Zobiri S, Ammar-Khodja. Évaluation du rôle des androgènes dans l'acné de la femme entre 25–45 ans. déc 2017;144(12S):S129-30.

37. Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen J-M, Moigne ML, Boisrobert A, Khammari A, et al. L'acné de la femme adulte n'est pas liée à un phylotype particulier de Propionibacterium acnes. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. déc 2017;144(12S).

38. Loddé B, Roguedas A-M. Dermatoses professionnelles. EMC - Dermatologie. août 2014;9(3).

39. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe: Global Acne Assessment Scale. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. janv 2011;25(1):43-8.

40. Société Française de Dermatologie. Traitement de l'acné par voie locale et générale - Texte des recommandations. 2015.

41. GALDERMA. Évaluer la sévérité de l'acné rapidement et simplement.

42. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments 2019. 38e édition. Paris Maloine 2018; 2018.

43. VIDAL - Acné - Traitements [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1504/acne/traitements/#d1048e268

44. Aoki S, Nakase K, Hayashi N, Noguchi N. Transconjugation of erm(X) conferring high-level resistance of clindamycin for *Cutibacterium acnes*. Journal of Medical Microbiology. 2019;68(1):26-30.

45. Tanghetti E. The impact and importance of resistance. Cutis. juill 2007;80(1 Suppl):5-9.

46. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. Cutis. mars 1995;55(3):165-8.

47. Kingston H. Tetracyclines and Benign Intracranial Hypertension - a headache rare but real [Internet]. 2001. Disponible sur: https://medsafe.govt.nz/profs/puarticles/bih.htm

48. Rammaert B, Alfandari S. Macrolides. EMC - Maladies infectieuses. 2006;

49. Régnier S, Aractingi S. Dermatoses de la grossesse. EMC - Traité de médecine AKOS. 2009;7.

50. Isnard V, Bongain A, Gillet J. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). 1998;3.

51. Timour A, Jemmali B, Timour Q, BenYahya I. Conduite à tenir devant une femme enceinte en matière de prescription médicamenteuse. EMC - Médecine buccale. 2018;13(2):7.

52. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2018.

53. Dréno B, Hervé N. Le soleil doit-il modifier notre prescription d'isotrétinoïne orale ?

54. Chivot M. Poussées inflammatoires et aggravations d'acné sous isotrétinoïne orale. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. avr 2001;128(3).

55. Faure M, Drapier-Faure E. Acné et contraception hormonale. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2010;137(11).

56. SFD. SFD-RECO [Internet]. 2018. Disponible sur: http://reco.dermato-sfd.org/fr/contraception_acn%C3%A9-et-hormonoth%C3%A9rapie

57. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - zinc (gluconate de). 2017.

58. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B. Les traitements anti-androgènes. Annales d'Endocrinologie. 24 févr 2010;71(1):e20-6.

59. Isvy-Joubert A, Nguyen J-M, Gaultier A, Saint-Jean M, Le Moigne M, Boisrobert E, et al. Acné de la femme adulte traitée par spironolactone : analyse rétrospective de 70 cas. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. déc 2016;143(12S):S263.

60. Saint-Jean M, Ballanger F, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. Importance of spironolactone in the treatment of acne in adult women: Letters to the Editor. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. déc 2011;25(12):1480-1.

61. Isvy-Joubert A, Nguyen J-M, Gaultier A, Saint-Jean M, Le Moigne M, Boisrobert E, et al. Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. Eur J Dermatol. 1 août 2017;27(4):393-8.

62. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. *Propionibacterium acnes* : An Underestimated Pathogen in Implant-Associated Infections. BioMed Research International. 2013;2013:1-10.

63. Willey, Sherwood, Woolverton. Microbiologie de Prescott. 5e éd. De Boeck Supérieur; 2018.

64. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. F1000Research. 19 déc 2018;7:1953.

65. Sinha P, Srivastava S, Mishra N, Yadav NP. New Perspectives on Antiacne Plant Drugs: Contribution to Modern Therapeutics. BioMed Research International. févr 2014;

66. Abate ME. Shedding New Light on Acne: The Effects of Photodynamic Therapy on « *Propionibacterium acnes* ». Inquiries Journal. 2013;5(09).

67. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. 2017.

68. Luk N-M t., Hui M, Lee H-C s., Fu L h., Liu Z h., Lam L y., et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1 janv 2013;27(1):31-6.

69. Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirtliff ME. *Propionibacterium acnes*: from Commensal to Opportunistic Biofilm-Associated Implant Pathogen. Clinical Microbiology Reviews. 1 juill 2014;27(3):419-40.

70. Douglas HC, Gunter SE. The taxonomic position of *Corynebacterium acnes*. 20 févr 1946;

71. Acide propionique [Internet]. Mémento chimique à l'usage des biologistes et des biochimistes. 2013. Disponible sur: https://www.grenoble-sciences.fr/pap-ebooks/marouf-tremblin/fiche_produit/acide-propionique

72. Corvec S, Dagnelie M-A, Khammari A, Dréno B. Taxonomy and phylogeny of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* in inflammatory skin diseases. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. janv 2019;146(1):26-30.

73. Dagnelie M, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen J, Khammari A, et al. Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. Acta Dermato Venereologica. 2018;98(2):262-7.

74. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, Tucker E, Clement R, Clayton J, et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* on biomaterials in vitro and in vivo: Impact on diagnosis and treatment. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 1 juin 2007;81A(3):705-9.

75. Corvec S. Clinical and Biological Features of *Cutibacterium* (Formerly *Propionibacterium*) *avidum* , an Underrecognized Microorganism. Clinical Microbiology Reviews. 30 mai 2018;31(3).

76. Le Minor L, Véron M. Bactériologie médicale. 2e éd. Paris Flammarion; 1989.

77. Taxonomy Browser [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?name=Propionibacteriaceae

78. Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 1 nov 2016;66(11):4422-32.

79. Barka EA, Vatsa P, Sanchez L, Gaveau-Vaillant N, Jacquard C, Klenk H-P, et al. Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. Microbiology and Molecular Biology Reviews. mars 2016;80(1):1-43.

80. Dagnelie M-A, Khammari A, Dréno B, Corvec S. *Cutibacterium acnes* molecular typing: time to standardize the method. Clinical Microbiology and Infection. 1 nov 2018;24(11):1149-55.

81. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An Expanded Multilocus Sequence Typing Scheme for *Propionibacterium acnes*: Investigation of 'Pathogenic', 'Commensal' and Antibiotic Resistant Strains. PLOS ONE. 30 juill 2012;7(7):e41480.

82. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol. sept 2013;133(9):2152-60.

83. Nguyen CT, Sah SK, Zouboulis CC, Kim T-Y. Inhibitory effects of superoxide dismutase 3 on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. Scientific Reports. déc 2018;8(1).

84. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018;32(S2):5-14.

85. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel J-P, Leccia M-T, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes* : an update on its role in the pathogenesis of acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. mars 2014;28(3):271-8.

86. Réaction d'hydrolyse d'un triglycéride en acides gras | Le monde en images [Internet]. Disponible sur: http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=54279

87. Nazipi S, Stødkilde-Jørgensen K, Scavenius C, Brüggemann H. The Skin Bacterium *Propionibacterium acnes* Employs Two Variants of Hyaluronate Lyase with Distinct Properties. Microorganisms. 12 sept 2017;5(3).

88. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. Clinics in Dermatology. janv 2010;28(1):2-7.

89. Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. The Journal of Immunology. 1 août 2002;169(3):1535-41.

90. Abbas AL, Lichtman AH, Pillai S. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 5e éd. Elsevier Masson; 2016.

91. Scott DG, Cunliffe WJ, Gowland G. Activation of complement-a mechanism for the inflammation in acne. British Journal of Dermatology. 1979;101(3):315-20.

92. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. British Journal of Dermatology. déc 2005;153(6):1105-13.

93. Contassot E, French LE. New Insights into Acne Pathogenesis: *Propionibacterium acnes* Activates the Inflammasome. Journal of Investigative

Dermatology. févr 2014;134(2):310-3.

94. Tchaptchet S, Gumenscheimer M, Kalis C, Freudenberg N, Hölscher C, Kirschning CJ, et al. TLR9-dependent and independent pathways drive activation of the immune system by *Propionibacterium acnes*. PLoS ONE. 2012;7(6):e39155.

95. Kalis C, Gumenscheimer M, Freudenberg N, Tchaptchet S, Fejer G, Heit A, et al. Requirement for TLR9 in the Immunomodulatory Activity of *Propionibacterium acnes*. The Journal of Immunology. 1 avr 2005;174(7):4295-300.

96. Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, et al. TLR-2 Recognizes *Propionibacterium acnes* CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. PLoS ONE. 2016;11(11):e0167237.

97. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Immunologie - Le cours de janis Kuby. 7e éd. Dunod; 2014.

98. Qin M, Pirouz A, Kim M-H, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. *Propionibacterium acnes* induces IL-1β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. J Invest Dermatol. févr 2014;134(2):381-8.

99. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-1β Drives Inflammatory Responses to *Propionibacterium acnes* In Vitro and In Vivo. J Invest Dermatol. 1 mars 2014;134(3):677-85.

100. Bauernfeind F, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. NF-kB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. J Immunol. 15 juill 2009;183(2):787-91.

101. Thiboutot DM. Inflammasome Activation by *Propionibacterium acnes*: The Story of IL-1 in Acne Continues to Unfold. J Invest Dermatol. 1 mars 2014;134(3):595-7.

102. Lee SE, Kim J-M, Jeong SK, Jeon JE, Yoon H-J, Jeong M-K, et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. Arch Dermatol Res. déc 2010;302(10):745-56.

103. Shaheen B, Gonzalez M. Acne sans *P. acnes*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. janv 2013;27(1):1-10.

104. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with

Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. British Journal of Dermatology. mars 2004;150(3):421-8.

105. Akaza N, Akamatsu H, Kishi M, Mizutani H, Ishii I, Nakata S, et al. Effects of *Propionibacterium acnes* on various mRNA expression levels in normal human epidermal keratinocytes *in vitro*. The Journal of Dermatology. avr 2009;36(4):213-23.

106. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. BMC Dermatol. 6 sept 2013;13:10.

107. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling Acne in Vitro. Journal of Investigative Dermatology. janv 1996;106(1):176-82.

108. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? British Journal of Dermatology. juill 2015;172:13-9.

109. Jarousse V. Rôle de *P. acnes* dans la différenciation kératinocytaire et l'immunité innée kératinocytaire. Nantes; 2006.

110. Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, et al. *Propionibacterium acnes* Activates the IGF-1/IGF-1R System in the Epidermis and Induces Keratinocyte Proliferation. Journal of Investigative Dermatology. janv 2011;131(1):59-66.

111. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-Like Growth Factor-1 Induces Lipid Production in Human SEB-1 Sebocytes Via Sterol Response Element-Binding Protein-1. J Invest Dermatol. 1 juin 2006;126(6):1226-32.

112. Linuma 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. Journal of Investigative Dermatology. sept 2009;129(9):2113-9.

113. WikiPremed [Internet]. WikiPremed MCAT Course. Disponible sur: https://www.wikipremed.com/03_organicmechanisms.php?mch_code=030209_b030

114. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 14 mai 2002;99(10):7148-53.

115. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the

corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. British Journal of Dermatology. févr 2009;160(2):345-52.

116. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakrabortty A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. British Journal of Dermatology. oct 2008;159(4):990-1.

117. 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. Arch Dermatol. mars 2005;141(3):333-8.

118. Souissi A, Mokni M. Microbiome cutané. EMC - Dermatologie. févr 2019;14(1).

119. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. avr 2011;9(4):244-53.

120. Grice EA, Segre JA. The Human Microbiome: Our Second Genome. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012;13:151-70.

121. Cattoir V. Microbiotes humains. In: Bacteriologie Médicale - Techniques usuelles. 3e édition. Elsevier Masson; 2016. p. 5.

122. Boulanger N, Jaulhac B, Lipsker D. Dermatoses microbiennes. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6e éd. Elsevier Masson; p. 92.

123. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. Revue Francophone des Laboratoires. févr 2015;2015(469):51-8.

124. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. Science. 29 mai 2009;324(5931):1190-2.

125. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. Genome Res. juill 2008;18(7):1043-50.

126. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. Scientific Reports. 21 déc 2016;6:39491.

127. Szabó K, Erdei L, Bolla BSz, Tax G, Bíró T, Kemény L. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. British Journal of Dermatology. févr 2017;176(2):344-51.

128. Dagnelie M-A. Étude d'acquisition de connaissances sur l'acné nodulaire du dos. Nantes; 2018.

129. Lomholt HB, Kilian M. Population Genetic Analysis of *Propionibacterium acnes* Identifies a Subpopulation and Epidemic Clones Associated with Acne. Bereswill S, éditeur. PLoS ONE. 19 août 2010;5(8):e12277.

130. Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H, Tettelin H, Kilian M. A comparative study of *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* clones from acne patients and healthy controls. Anaerobe. oct 2017;47:57-63.

131. Rajiv P, Nitesh K, Raj K. Staphylococcus epidermidis in Human Skin Microbiome associated with Acne: A Cause of Disease or Defence? Research Journal of Biotechnology. 2013;8:6.

132. Wang Y, Kao M-S, Yu J, Huang S, Marito S, Gallo R, et al. A Precision Microbiome Approach Using Sucrose for Selective Augmentation of *Staphylococcus epidermidis* Fermentation against *Propionibacterium acnes*. International Journal of Molecular Sciences. 9 nov 2016;17(11):1870.

133. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. Applied Microbiology and Biotechnology. janv 2014;98(1):411-24.

134. Reynaud A, Pineau A. Abord bactériologique et dosage des antibiotiques. 2013.

135. Tigaud S. Techniques phénotypiques. In: Antibiogramme. 2e éd. ESKA; 2006.

136. Point scientifique : Antibiotiques et antibiogrammes — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/ressources-logicielles/college/point-scientifique-antibiotiques-et-antibiogrammes/point-scientifique

137. Société Française de Microbiologie. Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres critiques des zones d'inhibition. In: CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie. 2019. p. 38-126.

138. ETEST® [Internet]. bioMérieux France. Disponible sur: https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/etestr

139. Song M, Seo S-H, Ko H-C, Oh C-K, Kwon K-S, Chang CL, et al. Antibiotic

susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris in Korea: Antibiotic susceptibility of *P. acnes*. The Journal of Dermatology. juill 2011;38(7):667-73.

140. Demoré B, Grare M, Duval R. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 5e édition. Elsevier Masson; p. 755-89.

141. Société Française de Microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Recommandations 2019, V.1.0 Janvier. CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie. 2019;

142. Kahlmeter G, Brown DFJ, Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Österlund A, et al. European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. J Antimicrob Chemother. 1 août 2003;52(2):145-8.

143. EUCAST: EUCAST [Internet]. Disponible sur: http://www.eucast.org/

144. M100-S11, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology Newsletter. mars 2001;23(6):49.

145. Société Française de Microbiologie. Définition des catégories cliniques. CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie. 2019;

146. Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and Propionibacterium acnes antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics in Kerman, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2011;

147. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. The Lancet Infectious Diseases. mars 2016;16(3):e23-33.

148. Sardana K, Gupta T, Garg VK, Ghunawat S. Antibiotic resistance to *Propionibacterium acnes*: worldwide scenario, diagnosis and management. Expert Review of Anti-infective Therapy. 3 juill 2015;13(7):883-96.

149. Buxeraud J, Faure S. Les macrolides et les cyclines. Actualités Pharmaceutiques. sept 2016;55(558):7-12.

150. Faure S. Les macrolides et apparentés. Actualités Pharmaceutiques. oct 2008;478:51.

151. De Cazes M, Belleville M-P, Petit E, Salomo M, Bayer S, Czaja R, et al. Erythromycin degradation by esterase (EreB) in enzymatic membrane reactors.

Biochemical Engineering Journal. 1 juin 2016;114.

152. Leconte-Astruc V, Gaudy C, Gerondeau N, Foliot P, Ratsimbazafy V. MLS : macrolides, lincosamides, synergistines. In: Antibiotiques : Pharmacologie et thérapeutique. Elsevier. Gregg Colin; 2005. (Collection PHARMA).

153. Dr. Md Yaqub. Macrolides [Internet]. Healthcare présenté à; Disponible sur: https://www.slideshare.net/mdyaqub16/macrolides-58015324

154. Ross JI, Eady EA, Carnegie E, Cove JH. Detection of transposon Tn5432–mediated macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance in cutaneous propionibacteria from six European cities. J Antimicrob Chemother. 1 janv 2002;49(1):165-8.

155. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N. A novel 23S rRNA mutation in *Propionibacterium acnes* confers resistance to 14-membered macrolides. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 1 sept 2016;6:160-1.

156. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller YW, et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. mai 1997;41(5):1162-5.

157. Zhu T, Zhu W, Wang Q, He L, Wu W, Liu J, et al. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne in a public hospital in Southwest China: prospective cross-sectional study. BMJ Open. févr 2019;9(2):e022938.

158. Grech I. Susceptibility profiles of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. Journal of Global Antimicrobial Resistance. mars 2014;2(1):35-8.

159. Abdel Fattah NSA, Darwish YW. In vitro antibiotic susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: an Egyptian university hospital-based study. J Eur Acad Dermatol Venereol. déc 2013;27(12):1546-51.

160. Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia: Antimicrobial susceptibility of *P. acnes* in Colombia. International Journal of Dermatology. juin 2013;52(6):688-92.

161. Nakase K, Kawashima M, Hayashi N, Takenaka Y, Nakaminami H, Nogushi N. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. Journal of Medical Microbiology. 1 mai 2014;63(5):721-8.

162. Ross JI, Snelling A, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: Lessons from Europe. The British journal of dermatology. 1 avr 2003;148:467-78.

163. Laochunsuwan A, Taweechotipatr M, Udompataikul M. In vitro Study of Antibiotic Susceptibility of *Propionibacterium acnes* Strains Isolated from Acne Vulgaris Patients. J Med Assoc Thai. 2017;100:8.

164. Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. International Journal of Dermatology. 1 avr 2013;52(4):418-25.

165. Rodríguez-Cavallini E, Vargas-Dengo P. Etiología bacteriana y susceptibilidad a antibióticos en pacientes con acné. Revista Biomédica. 1 avr 2004;15(2):101-6.

166. Nakase K, Sakuma Y, Nakaminami H, Noguchi N. Emergence of fluoroquinolone-resistant Propionibacterium acnes caused by amino acid substitutions of DNA gyrase but not DNA topoisomerase IV. Anaerobe. déc 2016;42:166-71.

167. Andremont A, Muller S, Kouchner B. Antibiotiques l'overdose. Bayard; 2017.

168. Faure S. Les tétracyclines. Actualités Pharmaceutiques. nov 2008;479:41.

169. N'Guyen Y, Baumard S. Tétracyclines. Glycylcyclines. EMC - Traité de médecine AKOS. oct 2012;7(4):1-6.

170. Lucht F. Tétracyclines. EMC - Maladies infectieuses. 2000;

171. Dumont-Wallon G, Moyse D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. International Journal of Dermatology. mars 2010;49(3):283-8.

172. Cattoir V. Quinolones : de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. Revue Francophone des Laboratoires. sept 2012;2012(445):79-87.

173. Faure S. Les quinolones et fluoroquinolones. Actualités Pharmaceutiques. 2008;(480):5.

174. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

175. Buxeraud J, Faure S. Les quinolones et les sulfamides. Actualités Pharmaceutiques. sept 2016;55(558):17-22.

176. Gaudy C, Buxeraud J. Quinolones. In: Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Elsevier SAS. 2005. p. 159-90. (Collection PHARMA).

177. Biswal I, Gaind R, Kumar N, Mohanty S, Manchanda V, Khunger N, et al. In vitro antimicrobial susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. 1. 31 oct 2016;10(10):1140-5.

178. Sardana K, Gupta T, Kumar B, Gautam HK, Garg VK. Cross-sectional Pilot Study of Antibiotic Resistance in Propionibacterium Acnes Strains in Indian Acne Patients Using 16S-RNA Polymerase Chain Reaction: A Comparison Among Treatment Modalities Including Antibiotics, Benzoyl Peroxide, and Isotretinoin. Indian J Dermatol. 2016;61(1):45-52.

179. Hassan IAS, Hassan MA, Embarek MS. Antibiotic Susceptibility Patterns of Propionibacterium Acnes Isolated from Acne Vulgaris in Assiut University Hospitals , Egypt. The Egyptian Journal of Medical Microbiology. 2015;24(4):67-72.

180. González R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. Report: In vitro antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne patients in northern Mexico: P. acnes resistance in Mexico. International Journal of Dermatology. 30 août 2010;49(9):1003-7.

181. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Restriction d'utilisation de la minocycline en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes. juin 2012;2.

182. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. Journal of the American Academy of Dermatology. mai 2009;60(5):S1-50.

183. Belon J-P, Guerriaud M. Maladies dermatologiques. In: Conseils à l'officine - Le pharmacien prescripteur. 8e éd. Elsevier Masson; 2016.

184. Couteau C, Coiffard L. L'acné et le soleil sont-ils de bons amis ? In: Réponse à 50 questions sur le soleil et la peau. Le Moniteur des pharmacies; 2019. (PRO-OFFICINA).

185. Traitement | Tout sur L'acné | Acné et traitement, toutes les informations sur

les boutons [Internet]. Disponible sur: http://www.toutsurlacne.tn/traitement

186. Poli F, Revuz J. Cosmétique de la séborrhée et de l'acné. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique. oct 2014;9(1).

187. Bontemps F, Guilloux D. Le conseil à l'officine dans la poche. 10e éd. Les Éditions Le Moniteur des pharmacies; 2017. (PRO-OFFICINA).

188. HYFAC ORIGINAL - Gamme de soins pour peaux jeunes à imperfections [Internet]. Hyfac. Disponible sur: https://hyfac.fr/nos-gammes/hyfac-classique/

189. Laboratoires Klorane [Internet]. Laboratoires Klorane. Disponible sur: https://www.klorane.com/fr-fr

190. Sébium [Internet]. BIODERMA France. Disponible sur: https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/sebium

191. HYSÉAC [Internet]. Uriage. Disponible sur: https://www.uriage.com/FR/fr/gammes/hyseac

192. Normaderm : anti imperfection, lotion purifiante, peau saine - Vichy [Internet]. Vichy. Disponible sur: https://www.vichy.fr/site/pages/RangePage.aspx?RangeId=388

193. Effaclar: soin peau grasse, anti imperfections [Internet]. La Roche-Posay. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/site/pages/rangePage.aspx?RangeId=95

194. PHYS-AC [Internet]. A-derma. Disponible sur: https://www.aderma.fr/fr-fr/gammes/phys-ac

195. Cleanance [Internet]. Eau Thermale Avène. Disponible sur: https://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-specifiques/cleanance

196. Sebiaclear - Crème Matifiante | Gel Purifiant | Séborégulateur - SVR [Internet]. SVR. Disponible sur: https://www.labo-svr.com/fr/gammes/sebiaclear

197. Exfoliac : soins anti-imperfection contre l'acné - Noreva [Internet]. Disponible sur: https://noreva-laboratoires.com/gamme/exfoliac/5

198. Moreddu F. Le conseil associé. Les Éditions Le Moniteur des pharmacies; 2015.

199. Ledreney-Grosjean L. Le conseil dermocosmétique à l'officine. Le Moniteur des pharmacies. Le Moniteur des pharmacies; 2018. 256 p. (PRO-OFFICINA).

200. Martini M-C, Seiller M. Actifs et additifs en cosmétologie. 3e éd. Lavoisier; 2006. (Tec & Doc).

201. Produit peau à tendance acnéique - DermoPure [Internet]. Eucerin. Disponible sur: https://www.eucerin.fr/nos-produits/eucerin-dermopure

202. Keracnyl [Internet]. Ducray. Disponible sur: https://www.ducray.com/fr-fr/soins/peau/keracnyl

203. Gamme anti-imperfections - Magnifica [Internet]. Sanoflore. Disponible sur: https://www.sanoflore.fr/gamme/Magnifica/Liberer-la-peau-des-imperfections-r37.aspx

204. Soins anti-imperfections - Bio-Beauté® [Internet]. Nuxe. Disponible sur: https://fr.nuxe.com/bio-beaute-soins-visage-soins-reequilibrants

205. Protection solaire haute précision [Internet]. Daylong. Disponible sur: https://www.daylong.ch/fr/sensitive.html

206. Anthelios [Internet]. La Roche-Posay. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/site/pages/rangePage.aspx?RangeId=93

207. Masques et gommages Caudalie - Caudalie [Internet]. Disponible sur: https://fr.caudalie.com/visage/produits/masques-gommages.html

208. Perfect skin - Lutte contre les imperfections et l'excès de sébum [Internet]. Biotherm. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: https://www.biotherm.fr/soins-femme/visage/preoccupations/peau-grasse-et-imperfections

209. Fleurentin J, Hayon J. Du bon usage des plantes qui soignent. Ouest-France; 2016. (Beau livre).

210. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Phytothérapie et homéopathie : conseils et associations possibles. Pays-Bas: Les Éditions Le Moniteur des pharmacies; 2016. (PRO-OFFICINA).

211. Ferey D. Conseils du pharmacien en Homéopathie, Phytothérapie, Aromathérapie, Nutrithérapie. 2e éd. Maloine; 2017.

212. Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale. 2015. (Sang de la Terre).

213. Baudoux D, Breda ML. Huiles essentielles chémotypées. Amyris. 2018. (Aromathérapie Scientifique).

214. Chaumont J-P, Millet-Clerc J. Traitements phyto-aromathérapiques des affections dermatologiques. In: Phyto-aromathérapie appliquée à la dermatologie. TEC & DOC; 2011.

215. Baudoux D, Kaibeck J, Malotaux A-F. Huiles végétales. J.O.M. 2017.

216. Rousseau P. Cours d'Homéopathie. 2017; Nantes.

217. Pinto R. Conseil en homéopathie. 4e éd. Pays-Bas: Les Éditions Le Moniteur des pharmacies;

218. Comment prendre mon médicament homéopathique ? Boiron répond à vos questions ! [Internet]. Disponible sur: https://www.boiron.fr/comment-prendre-mon-medicament-homeopathique

219. Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, Saint-Jean Y. Pharmacologie & matière médicale homéopathique. 3e éd. CEDH International; 2003.

Annexe 1

Prescription de l'isotrétinoïne

Conformément à la lettre aux professionnels de santé adressée en mai 2009 par l'Afssaps :

« L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes susceptibles de procréer, excepté lorsque toutes les conditions énoncées dans le programme de prévention des grossesses sont réunies.

- Avant de débuter le traitement, les patientes doivent :
  - être informées et comprendre le caractère tératogène de l'isotrétinoïne et la nécessité d'éviter toute grossesse,
  - recevoir un carnet patiente rappelant les conditions du programme de prévention des grossesses et une brochure d'information sur la contraception,
  - lire attentivement et signer un accord de soins et de contraception dont un exemplaire est à conserver dans leur carnet,
  - utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines,
  - présenter un test sérologique de grossesse négatif réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription.
- Pendant et 1 mois après l'arrêt du traitement, les patientes 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,
  - effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription mensuelle d'isotrétinoïne.

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'isotrétinoïne devra avoir lieu **au plus tard 7 jours après la prescription** et **au vu du 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 pendant le traitement par isotrétinoïne, celui-ci doit être immédiatement interrompu. La patiente doit être adressée à un médecin spécialiste compétent en tératologie qui pourra évaluer le risque pour l'enfant à naître et la conseiller.

Dans une lettre du 13/05/2015 l'ANSM informe les professionnels de santé de la décision suivante :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues ;
- les renouvellements d'ordonnance sont possibles par tout médecin.
- http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Lettre-aux-professionnels-de-sante

Annexe 2

THESE D'EXERCICE SONIA HEGRON

THESE EXT EN PHARMACIE – ACNE et résistance aux antibiotiques, rôle de conseil du Pharmacien

Sexe = M / F **Age =** ans

Suivi acné par médecin traitant = OUI / NON **Suivi acné par dermatologue =** OUI / NON

Notion d'acné dans la famille : OUI /NON

Date début de votre acné = **Date début de traitement de l'acné =**

1 - Traitement actuel =

ATB local = OUI / NON si oui lequel = depuis quand =…….

Peroxyde de Benzoyle = OUI / NON.....depuis quand = ……

Rétinoide local = OUI / NON.....depuis quand = ……

TTT Zinc = OUI / NON.....depuis quand =…….

ATB per os = OUI / NON si oui lequel = depuis quand =…….

TTT Isotrétinoine per os = OUI / NON.....depuis quand = ……

TTT Hormonal = OUI/ NON.....depuis quand = ……

Autre = …….

2 - Conseil de votre Pharmacien pour le traitement de l'acné :

Avez-vous eu des conseils sur la fréquence d'application des traitements ? OUI / NON

Avez-vous eu des conseils sur les modalités d'application des traitements ? OUI / NON

Sur les boutons = OUI / NON Sur tout le visage = OUI / NON

☐ Matin ☐ Soir ☐ Les deux

Avez-vous eu des conseils sur les modalités de nettoyage de la peau ? OUI/ NON

☐ Lait ☐ Savon ☐ Gel nettoyant Autre préciser = …….

Avez-vous eu des conseils sur les modalités d'hydratation de la peau ? OUI / NON Si oui :

Matin = OUI / NON Soir = OUI / NON

3 - Conseil de votre Pharmacien pour éviter l'aggravation de l'acné :

☐ Absence exposition au soleil

☐ Ne pas toucher vos boutons ☐ Ne pas faire de masque

☐ Ne pas faire de gommage ☐ Ne pas frotter sa peau

Vu, le Président du jury,

Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de thèse,

Stéphane CORVEC

Vu, le Directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance 2019**

Nom – Prénoms : HÉGRON Sonia, Maryse, Julie

Titre de la thèse : Impact de *Cutibacterium acnes* dans l'acné et résistances aux antibiotiques : rôle de conseil du pharmacien d'officine

---

Résumé de la thèse :

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'impact de *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*) dans l'acné et rapporter l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques ce dernier.

C. acnes joue un rôle prépondérant dans les trois phases de l'acné (hyperséborrhée, hyperkératinisation et inflammation), particulièrement dans la phase inflammatoire. Elle représente près de 70 % des bactéries de la flore commensale cutanée dans les régions sébacées. Un déséquilibre de cette flore est apprécié sur la peau de patients atteints d'acné. Aucune différence, en termes d'abondance, n'est observée entre un sujet sain et un sujet acnéique. Cependant, le phylotype IA_1 prédomine dans les acnés inflammatoires tandis qu'une grande diversité des phylotypes colonise les peaux sans troubles cutanées. De plus, une interaction entre S. epidermidis et C. acnes est observée.

Depuis plusieurs années, de nombreuses études font état de l'apparition de résistances de *C. acnes* aux traitements antibiotiques, notamment aux macrolides. Le pharmacien d'officine joue un rôle de conseil pour les patients n'ayant pas consulté pour des acnés les plus légères, ou en cas d'acné plus sévère afin d'améliorer la tolérance et l'adhésion aux traitements utilisés.

MOTS CLÉS : ACNÉ, *CUTIBACTERIUM ACNES*, PHYLOTYPES, RÉSISTANCES, ANTIBIOTIQUES

JURY

PRÉSIDENT : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mr Stéphane CORVEC, Maître de Conférences de Bactériologie
Service de Bactériologie-Hygiène, CHU de Nantes

Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien d'officine, Nantes

Adresse de l'auteur : 20 rue Louis Blanc, 44200 Nantes