



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESES 2016 / TOU3 / 2071

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Shaneze MESTARI

ALIMENTATION ET ACNE

Le 13 septembre 2016

Directeur de thèse : Cendrine CABOU DI BARADAT

JURY

Président : Gérard CAMPISTRON, Professeur Emérite de physiologie

1er assesseur : Cendrine CABOU DI BARADAT, Maître de conférences en physiologie

2ème assesseur : Aurélie BORDES, Docteur en pharmacie

3ème assesseur : Yvon GALL, Dermatologue

PERSONNEL ENSEIGNANT

**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. Olichon A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

A mon jury,

A ma directrice de thèse, Madame Cabou, pour l'honneur que vous me faites à diriger ce travail. Pour votre disponibilité, les nombreux mails échangés et vos conseils avisés lors de la rédaction de ce travail. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Au Président Monsieur Campistron et au Docteur Gall, qui me font l'honneur de siéger dans ce jury et de juger mon travail.

A Madame Bordes. Aurélie, merci sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de mon jury en ce jour important qui concrétise la fin de mes études. Merci pour ta disponibilité. Ce fût un réel plaisir de travailler avec toi, tu es un exemple pour moi.

A ma famille,

Papa, maman (mes « poucs » adorés), ce travail est pour vous. L'accomplissement de nombreuses années de labeurs (mais pas que)... (Bon papou faut se l'avouer c'est surtout mamoune qui en a bavait avec moi...) Mamoune, je pense notamment au bus que tu as pris avec moi le matin très tôt (en plus !) pour nous rendre au concours, la frayeur du jour des résultats (coquine tu es venue en douce !), les cafés pris ensemble avant que je me rende à mes cours de soutien, les bons petits plats que tu m'amenais jusqu'à l'appartement pour m'éviter de faire à manger... J'en passe. Bref, une maman qui donne tout ce qu'elle a et plus, comme toi y en n'a pas deux c'est sûr. Le poulpe t'inquiète je t'oublie pas. Par ta présence rassurante tu m'as beaucoup aidé aussi. Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Vous le savez... « grand comme l'univers ».

Unni et kikine, mes deux sœurs, mes meilleures amies, mes moitiés. Que dire. On se comprend, on se connaît mieux que personne. Les fous rires. Les innombrables whatsapp. Il me tarde que l'on soit réunies pour la vie (oui oui on y arrivera).

To Andrew, my dear brother in law. I am so glad you joined the family. Like reeally. You match so well my beloved sister. You guys form a beautifull family, I care so much for you. Thank you for being... you (you are actually awesome !). You are someone anyone would enjoy being around with.

Jimmy, le dernier arrivé dans la famille (bon non la dernière c'est Sofia mais on se comprend). Quelle joie de voir ma sœur si bien avec toi. Tu es un vrai rayon de soleil.

A mon Doudou,

Je ne sais pas où te placer. Amis ? Famille ? Tu es tout à la fois et bien plus. Merci d'être à mes côtés quoiqu'il arrive. Ça y est nous devenons des grands poussins ! J'espère devenir une vieille poule à tes côtés (enfin un peu plus belle que celles que l'on voit au Jardin des Plantes quand même... !).

Merci à ta famille d'être comme elle est, tout simplement géniale. Florent, Jeanne, je ne saurais vous remercier assez pour les superbes vacances passées en votre compagnie, et tous les bons moments. Merci de vos conseils avisés pour nous aider à grandir et merci pour votre soutien. Merci à Mamo, pour son regard bienveillant et son affection.

A mes amis,

Ma bibi, Sophie. J'ai adoré ces années passées avec toi. Je regrette que le temps nous ait éloignées...

Ma Sara, copine depuis le début de la fac, on a tout de suite accroché. On a d'abord parlé maquillage... puis des années après nous voilà toujours amies, et j'espère pour encore longtemps. Merci d'être là et de ton amitié qui m'est très précieuse.

Diana, j'ai fait ta connaissance en cours de route et j'en suis très heureuse. C'est un réel plaisir d'apprendre à te connaître et j'espère que l'on continuera sur cette voie. Adri, merci d'ailleurs de l'avoir amené parmi nous, c'est grâce à toi qu'elle a intégré la

bande ! Merci pour ton humour et tes blagues. Merci à vous deux pour ces supers soirées passées avec vous (allez on remet ça pour l'Euro 2020 !!).

Clément, Dan, Hugo, Rob, François. La belle bande de copains. Merci pour tous ces moments partagés sur les bancs de la fac, pour les soirées d'anniversaire ou de nouvel an... J'espère que même aux quatres coins de l'Europe (hein Hugo !) on continuera comme ça. Surtout ne changez rien.

Aux équipes officinales,

Merci à Mme Aubaret et Mr Marty de la Pharmacie Marty de m'avoir accueillie dans leur officine pour mon stage de 6^e année. Merci à Mme Aubaret pour sa disponibilité au comptoir, sa gentillesse et le savoir qu'elle m'a transmis. Nathalie, Sylvie (je taierai le surnom que je te donne, ça reste entre nous !) et Aurélie vous avez été des collègues géniales. Damien, Géraldine, Alexia, Anne-Marie et Florence, perchés du haut du premier étage (ou deuxième) je vous ai moins vus, mais c'était toujours un plaisir d'échanger avec vous.

A mes dernières collègues en date de la Pharmacie de la Halle aux grains. Marie, copine, grasse à toi j'ai découvert les squats, (et surtout les dures courbatures le lendemain !!)... Merci pour ton aide et ta bonne humeur. Marion, tu es la douceur incarnée. On s'est découvert beaucoup de points communs, merci pour ce qu'on partage. Samira, ma petite « maman » de la pharmacie. Tu ne t'en rends pas compte mais tu m'as été d'un grand soutien et d'une aide très précieuse, merci. Laeti, j'aime toujours discuter avec toi et profiter de ton expérience. On en a soigné des blessures à la pharmacie toi et moi ! Merci pour ton aide et tes conseils. Je vous adore tout simplement. Les filles, promis quand j'ouvre ma pharmacie, je pense à vous ! Je n'oublie pas Séverine que je remercie pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Table des matières

Introduction.....	12
-------------------	----

I. La peau – Rappels de physiologie	14
1. Généralités	15
1.1 Variations régionales de la peau	15
1.2 Fonctions de la peau	15
1.3 Composition	15
1.4 Les différents compartiments de la peau	16
2. L'Épiderme.....	17
2.1 Les différentes couches de kératinocytes dans l'épiderme	18
2.1.1 La couche basale (<i>stratum basale</i>)	19
2.1.2 La couche épineuse (<i>stratum spinosum</i> ou <i>corps de Malpighi</i>)	20
2.1.3 La couche granuleuse (<i>stratum granulosum</i>)	20
2.1.4 La couche cornée (<i>stratum corneum</i>)	21
2.2 Autres types cellulaires de l'épiderme.....	22
2.2.1 Les mélanocytes	23
2.2.2 Les cellules de Langerhans	25
2.2.3 Les cellules de Merkel.....	25
2.3 Rôles.....	26
3. La lame basale	27
3.1 Structure histologique	27
3.2 Rôles.....	28
4. Le derme.....	28
4.1 Derme papillaire et réticulaire.....	29
4.2 Les cellules du derme	30
4.2.1 Les fibroblastes	30
4.2.2 Les macrophages.....	31
4.2.3 Les mastocytes	32
4.3 La matrice extracellulaire	33
4.3.1 Les fibres de collagène et d'élastine	33
4.3.1 La substance fondamentale	35
4.4 Rôles du derme.....	36
5. L'hypoderme	36
5.1 Structure histologique	37
5.2 Rôles.....	38

6.	Les annexes cutanées	38
6.1	Les glandes sudoripares	39
6.2	Les glandes sébacées	39
7.	Le système de vascularisation cutané	40
7.1	Rôles	42
II.	L'acné et sa physiopathologie	43
1.	Epidémiologie	43
2.	Physiopathologie de l'acné et mécanismes impliqués dans la formation des lésions	43
2.1	L'hyperséborrhée	44
2.1.1	<i>Le sébum</i>	44
2.1.2	<i>Le contrôle de la sécrétion sébacée</i>	45
	Les hormones androgènes	45
	L'IGF-1 (<i>Insuline-like growth factor</i>)	48
	Le complexe mTORC1	55
	Neurohormones et neuropeptides	57
2.1.3	<i>Les lipides du sébum</i>	59
	Modification de la composition du sébum	59
	Le squalène	63
	Le cholestérol et dérivés	64
2.1.4	<i>Conclusion sur l'hyperséborrhée</i>	66
2.2	L'hyperkératinisation	68
2.2.1	<i>Causes</i>	70
2.2.2	<i>Conclusion sur l'hyper kératinisation</i>	72
2.3	L'inflammation	73
2.3.1	<i>Action de Propionibacterium acnes</i>	73
2.3.2	<i>Autres causes de l'inflammation</i>	76
2.3.3	<i>Chimiotactisme des polynucléaires</i>	77
2.3.4	<i>Conclusion sur l'inflammation</i>	78
2.4	Conclusion sur la physiopathologie de l'acné	79
III.	Implication de l'alimentation dans le développement, l'entretien et le traitement de l'acné	80
1.	Historique	81
2.	L'équilibre alimentaire et la peau : les dermatoses carencielles	83

3.	Les facteurs favorisant l'acné.....	86
3.1	Le lait	86
3.1.1	<i>Implication du lait : les données de la littérature.....</i>	86
3.1.2	<i>Le lait et l'acné : mécanismes impliqués</i>	87
	Les hormones exogènes.....	87
	Les facteurs de croissance	88
	L'insuline	90
	La kinase mTORC1.....	91
	Les microARNs (ou miRNA)	91
3.1.3	<i>Le lait et l'acné : conclusion</i>	93
3.2.	Les aliments et la charge glycémique	93
3.1.1	<i>Aliments à charge glycémique élevée et acné : les données de la littérature</i>	96
3.1.2	<i>La charge glycémique et l'acné : mécanismes impliqués.....</i>	101
	L'insuline et l'IGF-1	101
	Les microARNs	101
3.1.3	<i>La charge glycémique et l'acné : conclusion</i>	102
3.3.	La carence en antioxydants	102
3.3.1	<i>La vitamine E</i>	102
3.3.2	<i>Le glutathion.....</i>	104
3.4.	Le rôle de l'alimentation occidentale	105
4.	Les facteurs protecteurs	107
4.1.	Les vitamines A, C, D et E	108
4.2.	Les oligoéléments : le zinc et le sélénium	114
4.3.	Le lien intestin-peau et les probiotiques	116
4.3.1	<i>Le lien intestin-peau ou « gut-skin axis »</i>	117
4.3.3.	<i>Conclusion sur le lien intestin-peau et les probiotiques.....</i>	120
4.4.	Les acides gras essentiels	121
4.4.1.	<i>Les acides gras et l'acné.....</i>	123
4.4.2.	<i>Les acides gras, l'acné et la santé mentale</i>	123
4.4.3.	<i>Conclusion sur les acides gras.....</i>	124
5.	Une alimentation anti-acné?	124
	Conclusion.....	129
	Bibliographie.....	131

Annexes.....	158
Annexe 1 : Tableau des index glycémiques de divers aliments.....	158

Liste des abréviations principales

AG : acide gras

AL : acide linoléique
AO : acide oléique
AP : acide palmitique
BCAAs : *branched-chain amino acids*
CG : charge glycémique
CRH : *corticotropine-releasing hormone*
DHA : docosahéxaénoïque
DHEA : déhydroépiandrostérone
DHT : déhydrotestostérone
 Δ 4A : Δ -4-androstènedione
 Δ 6D : Δ -6-désaturase
EPA : eicosapentaénoïque
GAGs : glycosaminoglycanes
GS : glande sébacée
GH : *growth hormone*
GSH : forme réduite du glutathion
IGF-1 : *insuline-like growth factor*
IGF1BP : *IGF-1 binding protein*
IGF-1R : *IGF-1 receptor*
LXR : *liver X receptor*
mTORC1 : *mammalian target of rapamycine*
MEC : matrice extra-cellulaire
MMP : métalloprotéase matricielle
PTEN : phosphatase et homologue de la tensine
PI-P3 : phosphatidyl-inositol-triphosphate
PI-3K : phosphatidyl-inositol-3 kinase
PN : polynucléaire neutrophile
PPAR : récepteur d'activation et de prolifération du peroxysome
RA : récepteur aux androgènes

SHBG : *sex hormone binding globulin*

SIBO : *small intestine bacterial overgrowth*

SREBP : *sterol response element-binding protein*

SCD : stéaryl-coA désaturase

TAD : *transcription activation domain*

T : testostérone

Trp : tryptophane

Introduction

L'acné, dont le terme désigne des lésions folliculaires, est une des dermatoses les plus courantes dans nos sociétés occidentales. Il existe plusieurs stades de sévérité, allant de quelques comédons à des formes graves atteignant tous les follicules. Cette affection se manifeste par des lésions inflammatoires ou non inesthétiques le plus souvent localisées sur le visage.

Il est estimé que seulement moins de 50 % des sujets acnéiques consultent un spécialiste [1]. En tant que professionnel de santé de proximité, maillon intermédiaire entre les patients et les médecins, le pharmacien d'officine a le devoir de rediriger le patient vers une consultation médicale quand la situation n'est pas de son ressort (formes sévères d'acné par exemple). En revanche, quand la situation le permet et au cas par cas (formes légères à modérées, accompagnement d'un patient suivi médicalement etc.) le pharmacien a de précieux conseils à fournir pour la prise en charge de l'acné et l'amélioration du bien-être, ils concernent : l'hygiène, le mode de vie et l'alimentation. L'acné implique en effet de nombreux facteurs qui sont le plus souvent interdépendants.

De nos jours une alimentation « anti-acné » n'a pas encore été prouvée. Cependant, de plus en plus de papiers scientifiques traitent de cette problématique et nous mènent à des pistes de réflexion qui valent le coup d'être approfondies, afin de venir en aide aux patients atteints de cette dermatose dont le retentissement psychologique peut être important, à l'adolescence comme à l'âge adulte. Ce travail consiste à faire le point sur les données scientifiques de la littérature reliant l'alimentation et l'acné.

Aussi, après un rappel sur la physiologie cutanée, une partie sera consacrée à la compréhension de la physiopathologie en expliquant les processus impliqués (l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation, la colonisation par *P. acnes* et l'inflammation).

Par la suite, nous verrons quels sont les facteurs alimentaires potentiellement favorisants, et le cas échéant les mécanismes impliqués. Ces facteurs pouvant être les laitages, les aliments à index glycémique élevés, ou encore une carence en éléments antioxydants.

Enfin nous traiterons ceux qui peuvent protéger de l'acné ou en améliorer les symptômes, comme les vitamines, les oligoéléments, les probiotiques en abordant le lien « intestin/peau » (the *gut-skin connection*) et les acides gras essentiels. Nous terminerons par résumer ce que serait une alimentation idéale, « anti-acné ».

I. La peau – Rappels de physiologie

La peau est l'interface entre l'organisme et le monde extérieur. Appelée aussi tégument (du latin *tegumentum*, couverture), elle constitue l'organe¹ le plus lourd et le plus étendu du corps humain : elle pèse 3 kg chez un adulte de 70 kg et a une surface d'environ 1.8 m² chez l'adulte [2].

1. Généralités

1.1 Variations régionales de la peau

Selon la zone du corps, son épaisseur varie : de la plus fine au niveau des paupières (0.3 mm), à la plus épaisse sur la plante des pieds (de 1.2 à 4.7 mm) ; sur le reste du corps elle est environ de 0.6 mm [2].

1.2 Fonctions de la peau

La cohésion des cellules de l'épiderme lui confère la fonction de barrière qui protège l'organisme des agressions extérieures (mécanique, radiations UV, agents chimiques, pollution etc.). La peau exerce de nombreuses autres fonctions : régulation de la perte en eau, de la température du corps (fonctions d'homéostasie), ainsi qu'un rôle sensoriel (le toucher, la douleur) grâce à la présence de nombreux récepteurs spécifiques. Sous l'action des radiations UVB, elle est le lieu de **synthèse de la vitamine D** (fonction métabolique). De plus, en relation étroite avec le SNC, la peau constitue un véritable médiateur qui transmet un grand nombre d'informations sur le milieu extérieur au cerveau. A l'inverse, elle peut être le reflet de nos émotions : un stress intense pourra se manifester par une sécrétion abondante de sueur, ou encore un moment gênant par « la montée du rouge aux joues ». Enfin, elle joue un rôle de défense contre les infections et les agents pathogènes, cette fonction étant désignée système immunitaire cutané. Elle représente de ce fait le premier site de réponse et d'activation de l'immunité.

1.3 Composition

¹ Structure différenciée composée de cellules et de tissus qui exercent des fonctions spécifiques.

D'un point de vue chimique, elle se compose en moyenne de [3] :

- 70 % d'eau
- 27.5 % de protéines
- 2 % de matière grasse
- 0.5 % de sels minéraux et oligo-éléments.

1.4 Les différents compartiments de la peau

La peau est un organe stratifié qui s'organise en trois couches de tissus distincts :

- l'épiderme, la couche la plus superficielle (protection)
- la jonction dermo-épidermique (ou lame basale, lien entre épiderme et derme)
- le derme, la couche intermédiaire (soutien et nutrition)
- l'hypoderme, la couche la plus profonde (réserve de graisses).

Enfin, la peau contient des annexes : les glandes cutanées, qui sont de type sudoripares ou sébacées, et les phanères (cheveux, poils et ongles) (Figures 1 et 2).

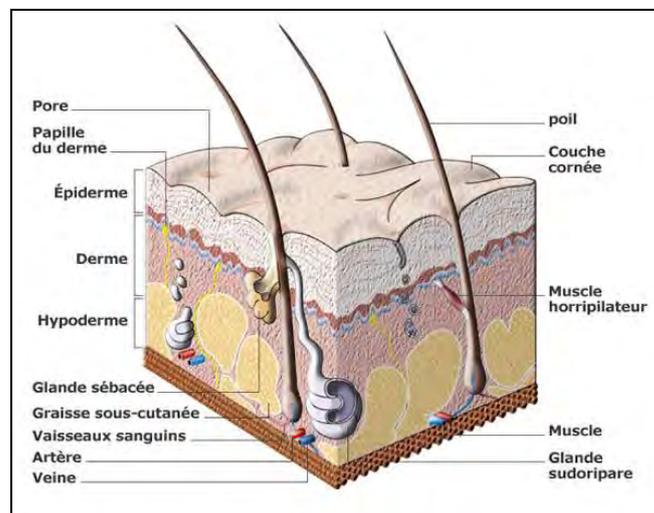


Figure 1 [4] : Coupe de la peau

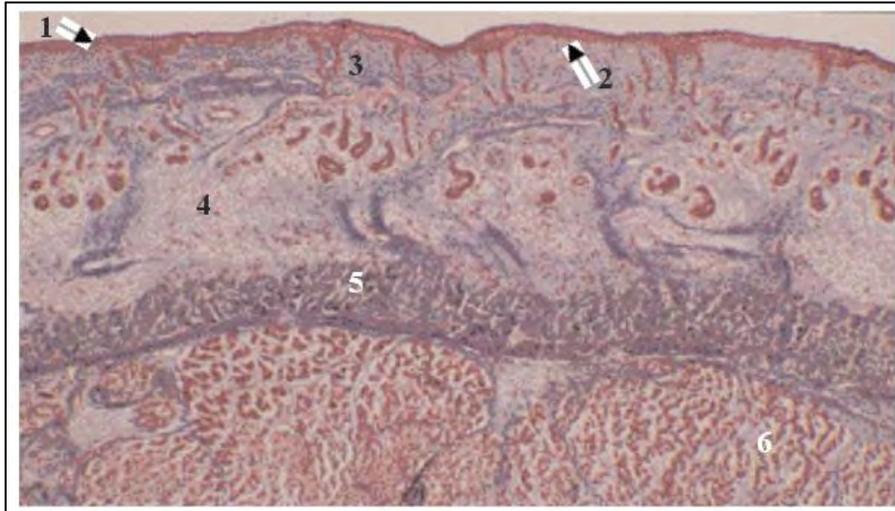


Figure 2 [9] : Les 4 régions de la peau.
 Légende : 1 = épiderme, 2 = jonction dermo-épidermique (lame basale), 3 =
 derme, 4 = hypoderme, 5 = aponévrose, 6 = tissu musculaire.

2. L'Epiderme

L'épiderme est un **épithélium pavimenteux² pluristratifié kératinisé** en perpétuel renouvellement. Contrairement au derme il n'est pas vascularisé (ne contient ni vaisseau sanguin ni lymphatique), mais possède de nombreuses terminaisons nerveuses. Il comprend plusieurs types de cellules disposées en couches qui dérivent de différentes origines embryonnaires : **les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel** (Figure 3). Son épaisseur est très mince, environ 1 mm (une feuille de papier).

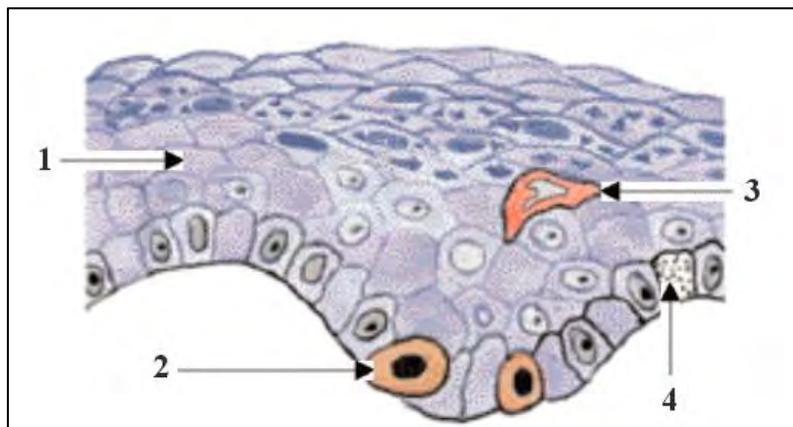


Figure 3 [9] : Les 4 types de cellules de l'épiderme.
 Légende : 1 = kératinocytes (4 couches), 2 = mélanocytes, 3 =
 cellule de Langerhans, 4 = cellule de Merkel.

² Les cellules de sa surface sont plates.

On distingue deux faces : la face profonde qui correspond à la jonction dermo-épidermique et la face superficielle qui laisse apparaître des irrégularités de relief :

- les **orifices pilo-sébacés** (sécrétion de sébum et émergence des poils)
- les **pores** (écoulement de la sueur)
- le **RmD** (Réseau micro Dépressionnaire de surface) : forme des sillons plus ou moins profonds qui creusent l'épiderme de formes géométriques variées, et constitue une « réserve » d'étirement
- les **dermatoglyphes** : ce sont des crêtes séparées par des sillons qui dessinent des courbes géométriques visibles à l'œil nu au niveau de la paume des mains et de la pulpe des doigts. Ils constituent les empreintes digitales [5].

2.1 Les différentes couches de kératinocytes dans l'épiderme

Présents à 85% [6], ils constituent le type cellulaire principal de l'épiderme. Ils sont organisés en différentes couches : **basale**, **épineuse (ou corps muqueux de Malpighi)**, **granuleuse** et **cornéocytaire**. Ce processus continu de différenciation progressive qui s'effectue de la couche basale vers la surface cornéocytaire, appelé aussi **kératinisation**, aboutit à la constitution de la couche cornée, résistante et relativement imperméable à l'eau [7]. Durant ce processus d'environ quatre semaines, les cellules s'aplatissent (Figure 4), s'entourent d'un film lipidique important pour la régulation de la perte en eau, puis meurent. La dernière étape est celle du dessèchement de la couche superficielle qui élimine les cellules mortes par **desquamation** [8].

La particularité de ces cellules est de fabriquer de la **kératine** : une protéine fibreuse insoluble dans l'eau qui confère à l'épiderme, et donc à la peau, sa fonction de protection. La cohésion des kératinocytes entre eux est permise par les desmosomes³ et participent également à la « solidité » de l'épiderme.

³ Jonctions intercellulaires les plus nombreuses et les plus solides, conférant à l'épiderme ses propriétés biomécaniques d'élasticité et de résistance exceptionnelles.

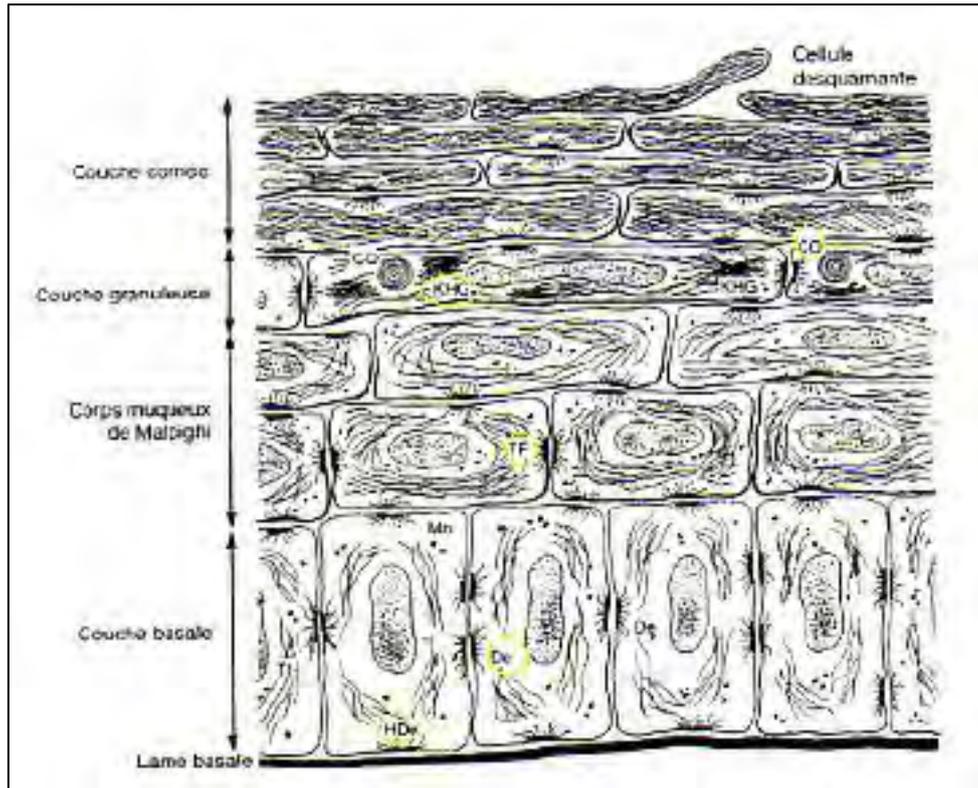


Figure 4 [10]: Les différentes couches de kératinocytes qui s'aplatissent au fur et à mesure de leur progression vers la surface.

Légende : HDe = Hémidesmosome, De = Desmosome, TF = Tonofilament, KHG = grain de kératohyaline, CO = Corps d'Odland

2.1.1 La couche basale (stratum basale)

Elle est constituée d'une monocouche de kératinocytes indifférenciés cubiques ou cylindriques ancrés perpendiculairement sur la lame basale par des hémidesmosomes (Figure 4). Ils forment des paquets peu denses de filaments de kératine.

Cette strate porte aussi le nom de **couche germinative** car à juste titre elle est la seule à produire de nouvelles cellules. L'activité mitotique y est intense et les cellules souches sont en constante division [11,12] : un kératinocyte en donne deux identiques, l'un migre dans la couche épineuse pour commencer le processus de différenciation (ou kératinisation), l'autre reste dans la couche germinative pour continuer les divisions. Il s'écoule environ deux semaines entre deux divisions [13].

2.1.2 La couche épineuse (*stratum spinosum* ou *corps de Malpighi*)

Contrairement à la couche basale, elle est formée de quatre à huit assises de kératinocytes polyédriques reliés entre eux par des de nombreux desmosomes qui sont à l'origine de l'appellation de cette couche car ils donnent une allure « épineuse » à l'observation en microscopie optique. A ce stade de différenciation, le cytoplasme de ces cellules se charge de nombreux paquets de tonofilaments (Figure 4) de kératine. Dans les couches supérieures, les cellules contiennent des **kératinosomes** (ou corps d'Odland, voir Figure 4) qui font partie d'un système sécrétoire relié à l'appareil de Golgi, ils sont remplis de **sécrétion lipidique** et **d'enzymes** [14]. Les cellules épineuses s'aplatissent progressivement pour donner naissance à la couche suivante.

2.1.3 La couche granuleuse (*stratum granulosum*)

Elle est organisée d'une à trois assises de cellules aplaties distinguées par leur cytoplasme riche en granules denses polygonaux ou ovoïdes, basophiles (grains de kératohyaline, voir Figure 4), contenant de la profilaggrine, précurseur de la **filaggrine**⁴.

Au fur et à mesure de la différenciation, les kératinosomes décrits précédemment augmentent de volume et libèrent leur contenu dans les espaces intercellulaires (lipides + enzymes), comblant l'espace entre les cellules granuleuses et les cornéocytes [7], formant ainsi **un ciment** qui renforce la cohésion intercellulaire, avec les desmosomes toujours très nombreux. C'est une couche semi-imperméable et hydrophobe qui limite le passage de substances étrangères et sert de revêtement pour réduire la perte en eau. Ce processus s'intensifie lors du passage des kératinocytes granuleux en cornéocytes.

⁴ Protéine matricielle des cornéocytes.

2.1.4 La couche cornée (stratum corneum)

On y observe l'aplatissement maximal des cellules et une kératinisation complète. On parle désormais de **cornéocytes** : il s'agit de cellules anuclées dépourvues d'organites du fait de l'autolyse ; ces cellules sont mortes et la membrane cellulaire fait place à une enveloppe lipidique ; à l'intérieur il ne subsiste que la kératine, et, dans l'enveloppe lipidique d'autres éléments comme les acides gras et les céramides.

Comme vu dans le paragraphe précédent, l'espace intercellulaire est occupé par des lipides, qui sous l'action des enzymes (rappelons-le, provenant de l'exocytose des kératinosomes ou corps d'Odland) situées dans le compartiment intercellulaire, vont se transformer et s'organiser en structures lamellaires auxquelles viennent se rajouter **les lipides du sébum** (produit par les glandes sébacées) ; ces structures lamellaires forment à la surface de la peau une barrière hydrophobe efficace. Dans la peau normale on retrouve en moyenne 45% à 50% de céramides, 25% de stérols, de 10 à 15% d'acides gras et d'environ 5% d'autres lipides [15].

La couche cornée a une **teneur en eau de 10 à 20%**, qui provient de la diffusion de l'eau issue des couches cutanées plus profondes. La couche cornée peut s'enrichir en eau selon l'humidité de l'air ambiant. Cette eau va pénétrer dans les cornéocytes et plastifier la kératine (protéine insoluble dans l'eau mais hydrophile), ce qui confère à la couche cornée sa résistance et sa souplesse.

Elément important dans la captation de l'eau, **le NMF** (Natural Moisturizing Factor, ou facteur naturel d'hydratation) : il est formé à l'intérieur du cornéocyte à partir de la dégradation de la filaggrine (qui provient des cellules de la couche granuleuse) et du métabolisme des kératinocytes. Ce sont **des substances capables de retenir et de s'entourer d'eau** environnante pour hydrater les couches supérieures de l'épiderme [16] (Figure 5).

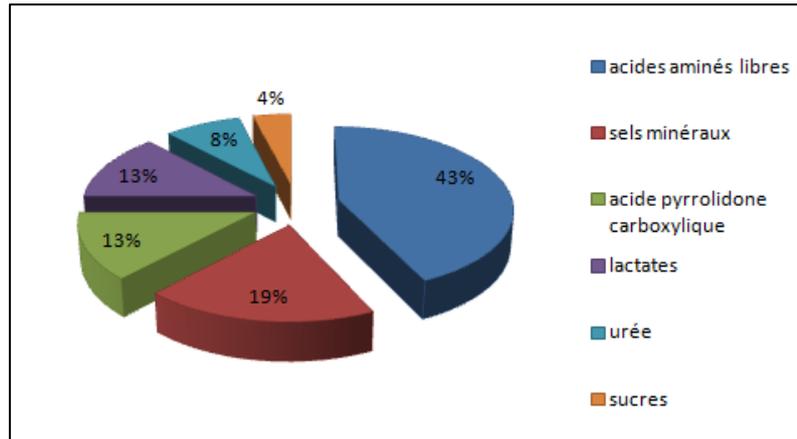


Figure 5 [16] : Composition du NMF

Cependant, si la peau est soumise à une pression hydrique trop importante (bain...) la perméabilité des cornéocytes est augmentée et on observe alors sur le court-terme une augmentation de la perte en eau trans-épidermique (soit une déshydratation) de la couche cornée [17] ainsi qu'une diminution de sa fonction barrière [18].

La cohésion de ces cellules aplaties est permise grâce aux jonctions issues **des desmosomes** des cellules vivantes, nommés cornéodesmosomes. Cependant, plus on se rapproche de la surface et moins ces jonctions sont viables (dégradation protéolytique). Associé à la lyse enzymatique du ciment intercellulaire, la cohésion disparaît et les cornéocytes desquament [19], il s'en détache en deux semaines environ [13]. Au total, avec le renouvellement des kératinocytes des couches sous-jacentes (28 jours environ), l'épiderme se renouvelle en six semaines.

Il existe des pathologies cutanées dans lesquelles le noyau des cornéocytes subsiste et où la desquamation est anormalement rapide, comme c'est le cas dans le psoriasis. On parle de « parakératose » [20].

2.2 Autres types cellulaires de l'épiderme

Nous avons vu que les kératinocytes peuplent majoritairement l'épiderme, mais il existe trois autres types de cellules aux rôles tous les uns plus importants que les autres. Les kératinocytes grâce à leur organisation et la kératine qu'ils

contiennent, offrent une résistance mécanique qui permet notamment sa « solidité » à la peau. Nous aborderons maintenant les rôles des mélanocytes, des cellules de Langerhans ainsi que des cellules de Merkel.

2.2.1 Les mélanocytes

D'une toute autre fonction, les mélanocytes (5% des cellules de l'épiderme [6]) participent grandement à la fonction de protection de l'épiderme : ils sont à l'origine de **la pigmentation cutanée**, élément majeur de défense contre les effets délétères **des rayonnements UV** qui nous entourent constamment. Le pigment responsable s'appelle **la mélanine**. Les différences de pigmentation que l'on peut observer au niveau de la peau, des yeux et des cheveux dépendent des variations quantitatives et qualitatives de cette mélanine.

Ce type cellulaire est retrouvé majoritairement dans la couche basale de l'épiderme (Figure 5) au niveau des zones de peau constamment exposées à la lumière du soleil, ainsi qu'à la base des follicules pileux [21].

La synthèse et la répartition de ce pigment s'appelle la **mélanogénèse**. Sous l'action des UV, la synthèse débute dans des organites spécialisés, les **mélanosomes** ; puis il y aura transfert du pigment via les dendrites mélanocytaires pour gagner les kératinocytes environnants, ce qui assurera leur protection (Figure 5). En effet, grâce à leurs prolongements, les mélanocytes s'immiscent dans les couches de kératinocytes (environ trois) formant ainsi des « unités épidermiques de mélanisation » (UEM), comprenant un mélanocyte entouré de 36 kératinocytes [21].

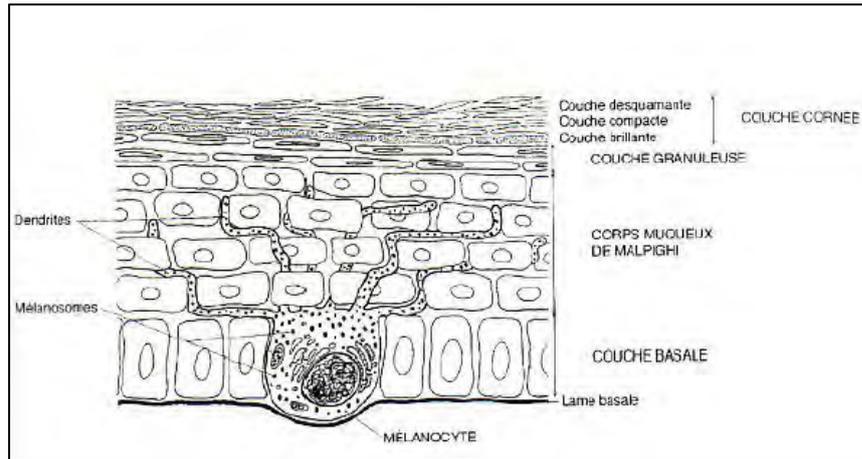


Figure 6 [10]: Le mélanocyte dans l'épiderme

Il existe deux types de pigments mélaniques : **l'eumélanine** (brune ou noire) et **la phéomélanine** (jaune orange). C'est la proportion des deux qui détermine la pigmentation de la peau d'une personne. Cette pigmentation varie pour un même individu sous l'influence des UV qui favorisent la synthèse d'eumélanine (eumélanogénèse) : ce mécanisme plus couramment appelé « **bronzage** » est en fait une réaction physiologique de l'organisme pour protéger les cellules de la peau [21]. Des **phototypes** ont été défini selon que la peau contient plus ou moins des deux pigments : de la peau très claire qui contient d'avantage de phéomélanines, jusqu'aux peaux noires qui ne produisent quasiment que de l'eumélanine, celles-ci seront donc mieux protégées (Tableau 1).

Tableau 1 [22]: Les différents phototypes (classification de Fitzpatrick)

Phototype	Couleur de la peau, des cheveux et des yeux	Réaction au soleil
I	Peau très claire avec taches de rousseur Cheveux blonds ou roux Yeux clairs	Ne bronze pas Coups de soleil systématiques
II	Peau très claire Taches de rousseur au soleil Cheveux châains ou blonds Yeux clairs	Bronze difficilement Coups de soleil fréquents
III	Peau claire Cheveux châains ou blonds	Bronze progressivement Coups de soleil occasionnels
IV	Peau mate Cheveux châains ou bruns Yeux foncés	Bronze bien Coups de soleil peu fréquents
V	Peau foncée Cheveux foncés Yeux foncés	Bronze facilement Coups de soleil rares
VI	Peau noire Cheveux foncés Yeux foncés	Jamais de coups de soleil

Malgré le rôle de filtre des mélanines qui retiennent plus de 90 % des UV ayant traversé la couche cornée, **15 %** des **UVB** atteignent la couche basale de l'épiderme et **50 %** des **UVA** touchent le derme [21] ; les UVB étant absorbés principalement au niveau de l'épiderme tandis que les UVA pénètrent beaucoup plus profondément.

Pour mémoire, on dit que les UVB induisent des « brûlures », se sera donc les coups de soleil, les érythèmes, et les UVA sont eux les principaux responsables du vieillissement cutané (A comme « Âge »).

2.2.2 Les cellules de Langerhans

Ces cellules dendritiques présentatrices d'antigènes sont préférentiellement retrouvées dans la couche épineuse et ne possèdent pas de desmosomes. Leur rôle est de capturer les antigènes de la peau, de les acheminer jusqu'aux **ganglions lymphatiques** du derme pour enfin les présenter aux lymphocytes T [23]. Elles représentent en quelque sorte les **macrophages** de la peau et se chiffrent entre 2 à 5 % des cellules épidermiques [6].

2.2.3 Les cellules de Merkel

Egalement des cellules dendritiques (6-10% des cellules de l'épiderme [6]), elles jouent le rôle de **mécanorécepteur** en captant les diverses déformations mécaniques de l'épiderme. Elles sont dites **neuroendocrines**, c'est-à-dire capable de sécréter des neuromédiateurs vers les fibres nerveuses environnantes. Elles sont donc responsables de **la perception tactile**, et vont être très nombreuses dans les zones de peau les plus impliquées dans le toucher (les lèvres, les mains et les pieds).

2.3 Rôles

Comme nous l'avons vu l'épiderme joue principalement un rôle de **barrière**, surtout grâce à **la couche cornée** qui est la plus externe. Il va protéger la peau de diverses agressions :

- **physiques** : en luttant contre les rayons UV du soleil responsables du vieillissement et de dommages sur l'ADN ; une protection contre l'eau et la pollution ; également une protection contre la chaleur en raison de sa faible conductivité.
- **chimiques** : empêche la pénétration dans la peau d'agents nocifs.
- **mécaniques** : coups, microtraumatismes quotidiens..., la résistance de la couche cornée permet de faire face à tous ces désagréments ainsi que les crêtes épidermiques qui améliorent son élasticité (celle-ci étant corrélée à l'hydratation cutanée : plus la peau est hydratée, plus elle sera souple et élastique).
- **immunologiques** : divers agents pathogènes et allergènes sont captés par les cellules de Langerhans et présentés aux ganglions lymphatiques où ils seront neutralisés.
- **microbiennes** : la peau possède une flore naturelle qui va empêcher le développement de bactéries par compétition directe ; le film hydrolipidique joue également un rôle grâce à son pH acide.

L'épiderme est aussi le lieu **d'échanges gazeux** avec l'extérieur avec notamment l'élimination de CO₂. Il permet **l'excrétion de substances** comme la sueur (thermorégulation) ou encore des « toxines » en prenant le relais des organes émonctoires (rein, intestins, poumons) lorsqu'ils sont surchargés.

Enfin, il a aussi un **rôle esthétique** car il est la couche visible de la peau: par son état, plus ou moins hydraté, plus ou moins ferme, lisse... il reflète un état de santé général. De plus en plus entouré par les dictats de la beauté qui affichent une peau lisse, sans défaut (en somme photoshopée), il convient aujourd'hui d'arborez une peau la plus jolie possible. De plus, elle est la première à trahir notre âge (marques de vieillissements).

3. La lame basale

Aussi nommée **jonction dermo-épidermique**, c'est une membrane basale qui fait le lien entre l'épiderme qui « repose » sur elle, et le derme qui se situe en-dessous. C'est une fine ligne ondulante acellulaire qui apparaît entre les kératinocytes basaux qui lui sont reliés par des jonctions appelées **hémidesmosomes** et les fibroblastes du derme. Selon le tissu dans lequel on se situe on parlera de **papilles dermiques** ou de **crêtes épidermiques** (Figure 7). Elles sont à l'origine du RmD [20].

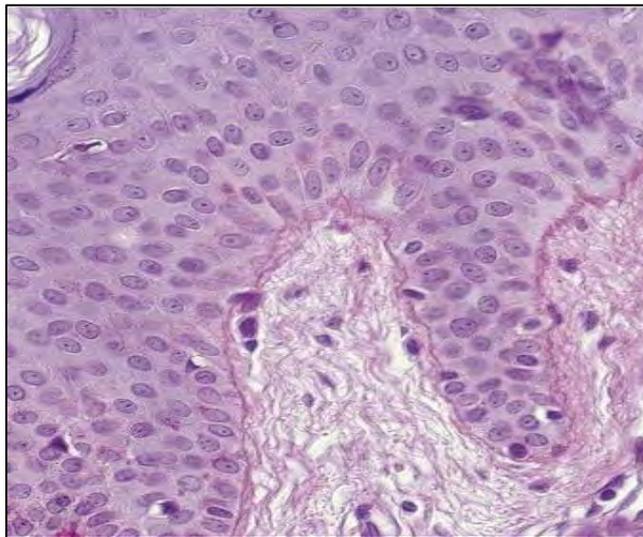


Figure 7 [20] : Papille dermique / Crête épidermique

3.1 Structure histologique

Elle comprend (Figure 8) :

- les hémidesmosomes
- la lame proprement dite formée de deux entités : la *lamina lucida* traversée par les hémidesmosomes et la *lamina densa* surtout constituée de collagène
- zone fibrillaire sous basale : comporte de nombreuses fibrilles d'ancrage de collagène qui relie la *lamina densa* au derme.

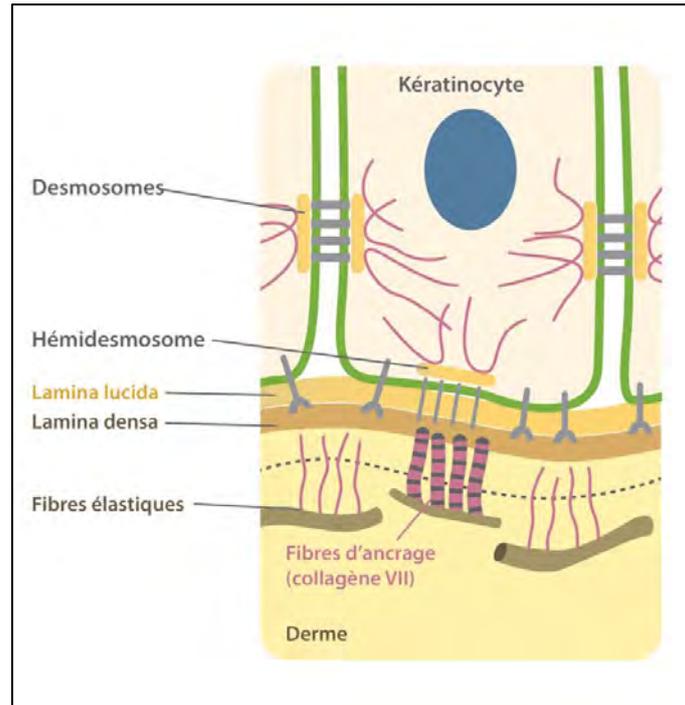


Figure 8 [24] : Structure de la jonction dermo-épidermique

3.2 Rôles

L'aspect sinusoïde de la jonction permet d'une part **d'augmenter la surface des échanges métaboliques** entre l'épiderme et le derme, mais aussi à l'épiderme de **mieux s'adapter à l'étirement** car il a peu d'élasticité. D'autre part cet aspect ondulant **empêche l'épiderme de « glisser » sur le derme** (support mécanique et élastique grâce aux nombreux points d'ancrage). Elle est interrompue par ce qui constitue les annexes cutanés.

4. Le derme

Le derme est **un tissu conjonctif** de 1 à 2 mm d'épaisseur [9] formé de divers types de **cellules** entourées d'une **matrice extracellulaire (MEC)** abondante (contrairement aux épithéliums dont les cellules sont jointives). Très riche en eau à 80% [6] et en fibres **de collagène** et **d'élastine** qui baignent dans un gel de **glycoprotéines**, le derme est le tissu de soutien de la peau et lui donne sa consistance.

Il abrite les **annexes épidermiques** (glandes sudorales, follicules pilo-sébacés), des **vaisseaux sanguins** ou **lymphatiques**, des **nerfs**, des **terminaisons nerveuses** spécialisées (récepteurs sensitifs de Merkel) ainsi qu'un certain nombre de **corpuscules** (de Meissner pour le toucher, de Pacini pour la pression et de Ruffini, récepteur mécanique). Sont présentes également des **cellules du système immunitaire** (macrophages, mastocytes etc.)

4.1 Derme papillaire et réticulaire

Deux régions peuvent être distinguées : une partie superficielle, le **derme papillaire** (comprenant les papilles dermiques) et plus en profondeur le **derme réticulaire** qui est 10 à 20 fois plus épais [24].

Le **derme papillaire** se caractérise par de **fines fibres de collagène de type I et III** et des **fibres élastiques** orientées perpendiculairement à la lame basale. Les caractéristiques structurales de la matrice du derme papillaire permettent à la peau de s'adapter au stress mécanique. Cependant, ce tissu est particulièrement **lâche** et **fragile** par rapport au reste du derme. En connexion étroite avec **l'épiderme**, c'est ici que s'effectuent **les échanges nutritifs** (rappelons que l'épiderme n'est pas vascularisé, il reçoit les nutriments via le derme). Cette région bénéficie d'une forte densité de **fibroblastes** qui prolifèrent plus vite et ont un métabolisme plus important que ceux présents dans le derme réticulaire [25].

En relation directe avec l'hypoderme par les vaisseaux sanguins, **le derme réticulaire** quant à lui est un tissu conjonctif dense composé de **larges fibres de collagène** organisées en large faisceaux imbriqués et irréguliers qui s'entrecroisent grossièrement de façon parallèle. Des **fibres élastiques** matures forment une superstructure autour des faisceaux de fibres de collagène. Elles sont responsables de la résistance du derme [11]. Progressivement du derme papillaire vers l'hypoderme, les cellules s'amoindrissent tandis que les fibres sont de plus en plus présentes [25].

4.2 Les cellules du derme

4.2.1 Les fibroblastes

On y trouve majoritairement **des fibroblastes**, cellules fusiformes (Figure 9) munies du matériel cellulaire nécessaire pour la synthèse et la sécrétion de protéines (réticulum endoplasmique rugueux bien développé et un appareil de Golgi). On les retrouve principalement dans le derme papillaire (proche de l'épiderme) et peu dans le derme réticulaire. Ils sont responsables de **la synthèse et de l'entretien de la matrice extracellulaire** (production et dégradation) et produisent constamment des **glycoprotéines** ainsi que les **précurseurs de divers types de collagène (procollagène) et d'élastine (proélastine)** [26].

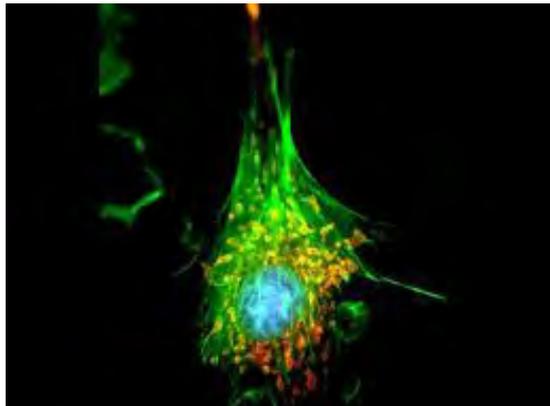


Figure 9 [27] : Fibroblaste

Les fibroblastes sont très réceptifs aux messages de leur environnement et sont en perpétuel interaction avec les composants de la matrice qu'ils entretiennent grâce à des récepteurs membranaires de type intégrine. Selon ces messages ou l'entité avec laquelle ils interagissent ils vont se comporter différemment. Ainsi, ils fournissent du collagène de type IV au sein de la lame basale (vue précédemment) et des vaisseaux sanguins lorsqu'ils sont en contact avec des kératinocytes et des cellules endothéliales, alors qu'à distance de ces deux types cellulaires, ils synthétisent la matrice extracellulaire en produisant les collagènes interstitiels et de l'élastine. Autre fait important, les fibroblastes situés dans le derme papillaire

présentent une division cellulaire plus rapide et plus importante que les fibroblastes du derme profond. Leur activité est d'autant plus intense lors de la cicatrisation.

Enfin ils participent à l'homéostasie de la peau en sécrétant diverses cytokines⁵.

Sont retrouvées également dans le derme des cellules d'origine hématopoïétique qui vont faire partie du système immunitaire cutané : principalement **macrophages** et **mastocytes**.

4.2.2 Les macrophages

Les **monocytes** (cellules de la moelle osseuse) circulant dans le sang peuvent rejoindre le tissu conjonctif où ils se différencient en **macrophages** (Figure 10). Ce sont des cellules aux **propriétés phagocytaires**, c'est-à-dire à la propriété d'absorber des éléments extracellulaires, des débris comme par exemple des fibres et du matériel de la MEC âgés ou des pathogènes. Ils seront capables alors de les **digérer** (stockage dans la vacuole phagocytaire et dégradation en petits fragments peptidiques grâce au contenu des lysosomes) ou de les **apprêter** à d'autres cellules du système immunitaire pour déclencher une réponse immune (les fragments se lient à une molécule fixatrice et sont présentés à l'extérieur du macrophage). Ils participent à **la régulation des réponses immunes** mais aussi de **l'inflammation** par la sécrétion de nombreux facteurs (cytokines, interleukines etc.). Ce sont les premiers acteurs de la défense contre les infections et les agents pathogènes.

⁵ Peptides sécrétés par un grand nombre de cellules ; elles peuvent être classées en différentes catégories selon l'action qu'elles exercent (pro-inflammatoire, immuno-régulatrice...).

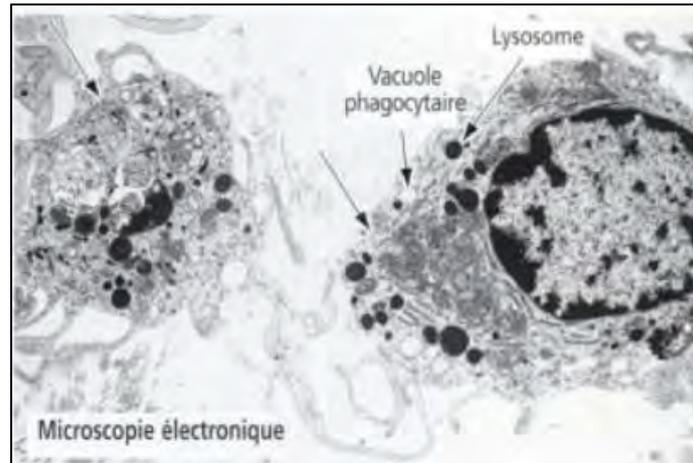


Figure 10 [26] : Macrophage en microscopie électronique

4.2.3 Les mastocytes

Les **mastocytes** (Figure 11) dérivent également de la lignée des monocytes, mais vont acquérir des **granules** cytoplasmiques au cours de leur prolifération. Ils vont contenir de nombreuses substances dites vaso-actives⁶. Ils sont très riches en histamine, en héparine et en facteurs chimiotactiques (qui attirent d'autres cellules du système immunitaire vers le site d'activation). De ce fait ils jouent un rôle majeur dans **l'inflammation** et dans **les réactions d'allergie dites immédiates** [25].



Figure 11 [28] : Mastocyte en microscopie électronique

⁶ Substances capables de provoquer une vasodilatation ou une vasoconstriction.

4.3 La matrice extracellulaire

Elle est formée de **fibres de collagènes** et d'**élastine** ainsi que de **substance fondamentale**.

4.3.1 Les fibres de collagène et d'élastine

Synthèse, sécrétion et assemblage du collagène

Il existe au moins 20 types de collagène. Bien qu'ils se distinguent par leurs caractéristiques structurales et leur répartition dans les tissus, ce sont des protéines formées de trois chaîne dites α (polypeptides) [29].

La synthèse du collagène (Figure 12) s'amorce dans le **RER** (réticulum endoplasmique rugueux) des fibroblastes avec la libération sous forme **procollagène** dans les citernes. A noter que la **vitamine C** (acide ascorbique) va y jouer le rôle de cofacteur dans la réaction d'hydroxylation à l'étape 1, nécessaire pour stabiliser les molécules de collagène (c'est pourquoi dans le scorbut il y a un défaut de cicatrisation à cause d'une carence en vitamine C). Ensuite ont lieu dans **l'appareil de Golgi l'emballage et la sécrétion** du procollagène dans le milieu extracellulaire où il subit diverses coupures enzymatiques pour former les **tropocollagènes** ; ces molécules s'auto-assemblent (fibrilles) et forment des liaisons entre elles pour donner les **fibres**.

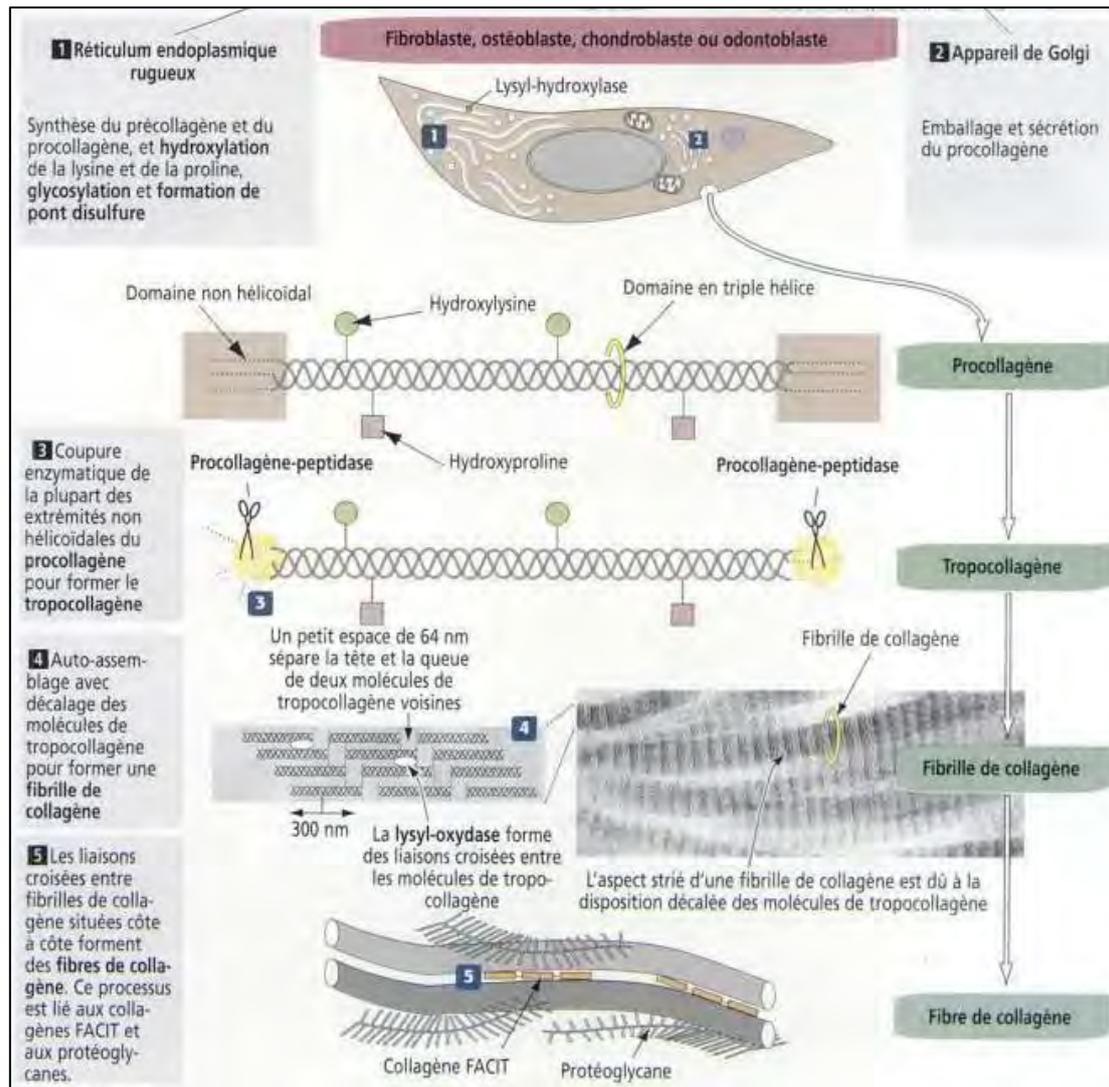


Figure 12 [26] : Schéma de synthèse du collagène

Synthèse, sécrétion et assemblage des fibres d'élastine

Comme pour le collagène la synthèse débute dans le RER (Figure 13), avec la synthèse de la forme **proélastine** qui est ensuite sécrétée sous cette forme. Ont lieu dans l'appareil de Golgi l'emballage et la sécrétion de la proélastine pour donner **la tropoélastine**. Dans le milieu extracellulaire celle-ci va interagir avec la fibriline pour donner les fibres immatures, dont l'assemblage forme **les fibres d'élastine matures**.

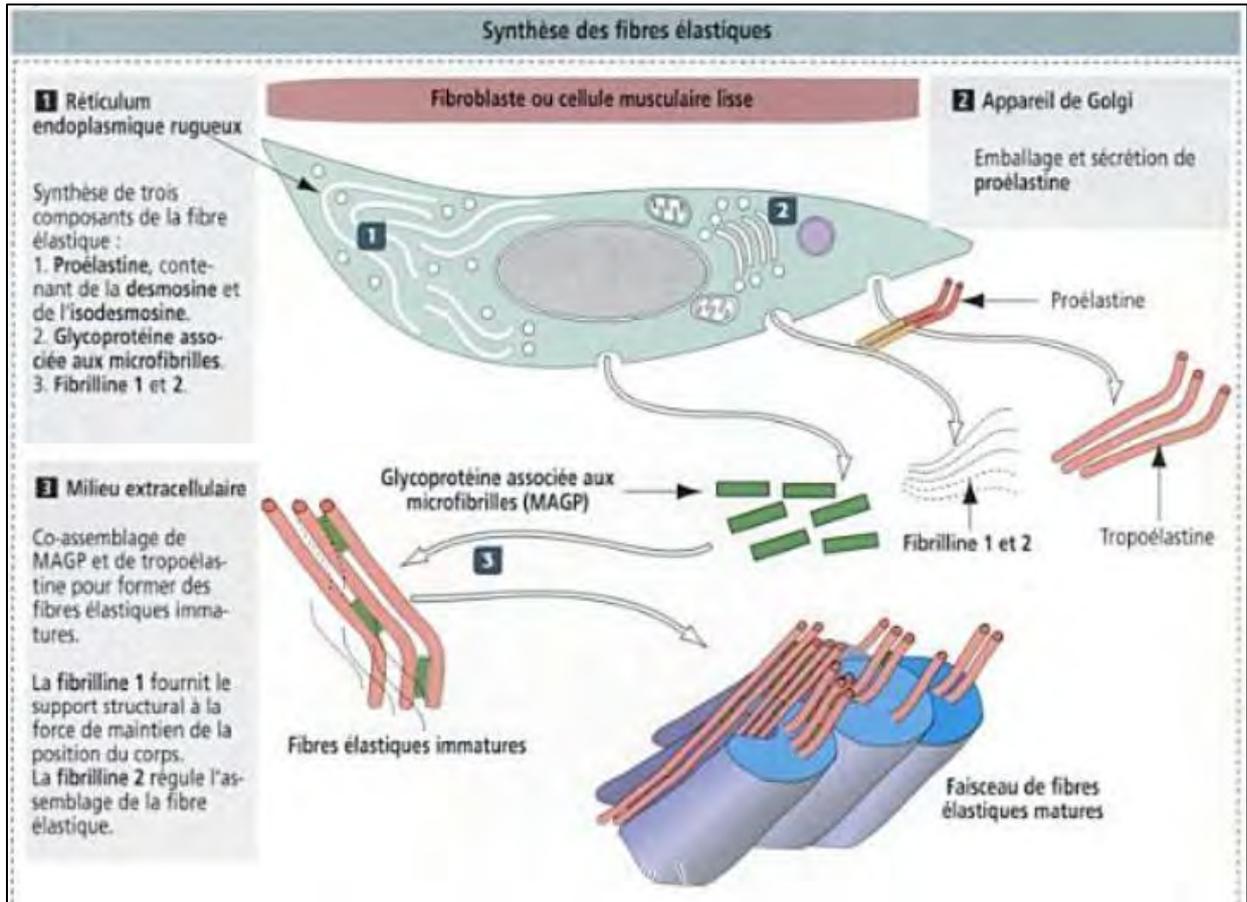


Figure 13 [26]: Schéma de synthèse des fibres d'élastines



Figure 14 [30]: Fibres de collagène et d'élastine vues au microscope électronique à balayage

4.3.1 La substance fondamentale

Elle est une **combinaison** de diverses macromolécules : **protéoglycanes**, **glycoprotéines** et **glycosaminoglycanes (GAGs)** sulfatés ou non sulfatés, essentiellement **l'acide hyaluronique**. Les GAGs s'associent à un axe protéique et l'ensemble forme un **protéoglycane**. L'ensemble des éléments forme un **réseau**

dense de la consistance **d'un gel malléable** qui permet la circulation d'eau et de substances dissoutes [28].

La substance fondamentale contient aussi des **glycoprotéines d'adhérence** qui renforcent les interactions et la cohésion des cellules entre elles, et, entre les cellules et la MEC ainsi que la communication (cellule/cellule, cellule/MEC). De plus, elle est un réservoir de **facteurs de signalisation cellulaire** (migration et prolifération) [28].

4.4 Rôles du derme

Le derme est une réserve importante en **eau** grâce aux macromolécules qui la retiennent comme une éponge.

Il joue le rôle de **tissu de soutien** et fournit résistance mécanique (collagène), élasticité (élastine), et souplesse à la peau.

Les vaisseaux sanguins présents dans le derme papillaire au plus proche de **l'épiderme** permettent les **échanges nutritifs**.

Enfin le derme a un rôle dans la **fonction immunitaire** de la peau grâce à la présence de cellules spécifiques.

5. L'hypoderme

Il s'agit d'un **tissu conjonctif lâche richement vascularisé**, d'une structure ressemblant à celle du derme mais dans lequel prédominent les protéoglycanes et les fibres collagène. Selon la localisation sur le corps et les habitudes alimentaires il est plus ou moins riche en **tissu adipeux blanc**. Il correspond à la couche la plus profonde de la peau et la plus épaisse : elle est la plus importante au niveau des fesses, des cuisses et de l'abdomen et très faible au niveau des pieds, des mains, du dos, des paupières et du pavillon de l'oreille [20].

Sa répartition diffère selon le sexe : plus importante dans la partie haute du corps pour les **hommes**, on parle de répartition **androïde**, tandis que chez les **femmes** cela concerne surtout le bas du corps, on parle alors de répartition **gynoïde**.

5.1 Structure histologique

Ce tissu est essentiellement constitué de **cellules adipeuses** ou **adipocytes** organisées en **lobules**, d'où son appellation de tissu adipeux blanc sous cutané. Il est lié au derme profond par des **septas** (cloisons) formées de fibres de collagène et de fibres élastiques qui s'insèrent entre les lobules adipeux (Figure 15) et qui servent de lieu d'insertion des **vaisseaux** et des **nerfs**.

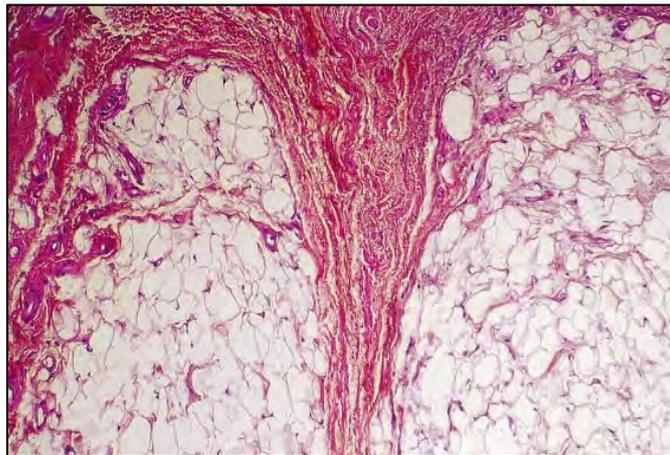


Figure 15 [20] : L'hypoderme : les lobules adipeux sont traversés par des cloisons de fibres collagène et élastique.

Les adipocytes sont spécialisés dans le **stockage des graisses**, celles-ci étant mobilisables par voie sanguine (voie veineuse) lors d'un besoin énergétique (effort physique, jeûne), elles seront transformées en **énergie**.

5.2 Rôles

Grâce aux adipocytes qui le composent, l'hypoderme est un organe majeur de **réserve de lipides** qui va fournir de **l'énergie** selon les besoins de l'organisme.

Longtemps considéré seulement comme tel, on sait aujourd'hui qu'il a une autre fonction très importante, celle **d'organe endocrinien** : il sécrète des adipokines, qui sont des peptides médiateurs capables d'agir au niveau local ou systémique pour influencer un grand nombre d'organes comme le foie et les muscles squelettiques. De ce fait l'hypoderme participe à **la régulation générale du métabolisme énergétique** [31].

De plus, des chercheurs ont découvert que les **cellules souches** dérivées des cellules adipeuses produisent un certain nombre de **facteurs de croissance** qui ont un **effet régénérant sur la peau** : booste de la synthèse de collagène, amélioration visible des rides, meilleure cicatrisation [32]. Il a aussi été démontré que ces facteurs sécrétoires protègent les fibroblastes du **stress oxydatif** causé par les agents chimiques et les radiations UV [33].

L'hypoderme joue aussi le rôle de « **matelas** » **protecteur**, il amortit les chocs ; il a donc une **fonction mécanique**.

Enfin, du fait de la propriété isolante de la graisse, il participe à la **thermorégulation** (protection du froid) [20].

6. Les annexes cutanées

Elles correspondent aux **glandes cutanées**, ce à quoi nous allons nous intéresser, et aux **phanères**, ces derniers comprenant les poils et les ongles. On distingue deux grands types de glandes : sudoripares et sébacées (Figure 16).

6.1 Les glandes sudoripares

Elles sont de deux types : **eccrines** (du grec *ex*, hors de, et *krinein*, sécréter) et **apocrines** (du grec *apo*, loin de).

Les glandes **eccrines** sont les plus nombreuses (2 à 5 millions) [34] et se retrouvent partout dans la peau du corps. Elles possèdent un canal excréteur qui s'ouvre directement au niveau des **pores** de la peau, indépendamment des poils. Ces glandes sont responsables de la production de **la sueur** (200 ml/jour [34]), c'est-à-dire un liquide aqueux, incolore et salé [35] destiné à refroidir l'organisme (lors d'un effort physique par exemple) et de réguler la température du corps au repos (forte chaleur).

Les glandes **apocrines** quant à elles sont situées seulement dans certaines régions du corps : aisselles, parties génitales et pubis. Leur canal excréteur débouche sur **le canal pilo-sébacé** et la sueur qu'elles produisent est riche en lipides et alcaline [35]. **Le stress** et **l'émotion** stimulent ces glandes qui vont répondre par la sécrétion de sueur. Elle peut s'avérer malodorante en raison de l'oxydation par l'air ambiant et des enzymes produites par la flore résidente cutanée.

6.2 Les glandes sébacées

Elles sont dispersées à la surface de l'organisme (sauf paumes et plantes) et sont retrouvées dans **le derme moyen**. Leur répartition suit celle **des follicules pileux** auxquels elles sont annexées [20], on parle de follicule pilo-sébacé (Figure 16). Elles produisent **le sébum** dont la sécrétion débouche à la surface de la peau et s'étale sur la cornée. Une production plus ou moins importante est à l'origine de différents « types » de peau : une peau *normale* est équilibrée tandis qu'une peau *grasse* est la conséquence d'une surproduction de sébum appelée aussi **hyperséborrhée** ; la peau dite *sèche* est en fait la conséquence d'un manque d'eau car il n'y a pas d'hyposéborrhée. Rappelons que ce sébum va se mêler aux lipides épidermiques et à la sueur de la peau pour former **le film hydrolipidique** de surface

(émulsion). Ce film protège de la déshydratation en s'opposant à la perte insensible en eau et participe à l'écosystème de la flore cutanée. On retrouve naturellement dans le sébum une bactérie, *Propionibacterium acnes*, impliquée dans l'acné.

Ces glandes sont largement irriguées par le système vasculaire cutané. Elles sont donc soumises au contrôle **des hormones sexuelles** [36] ce qui est important pour comprendre les mécanismes de l'acné.

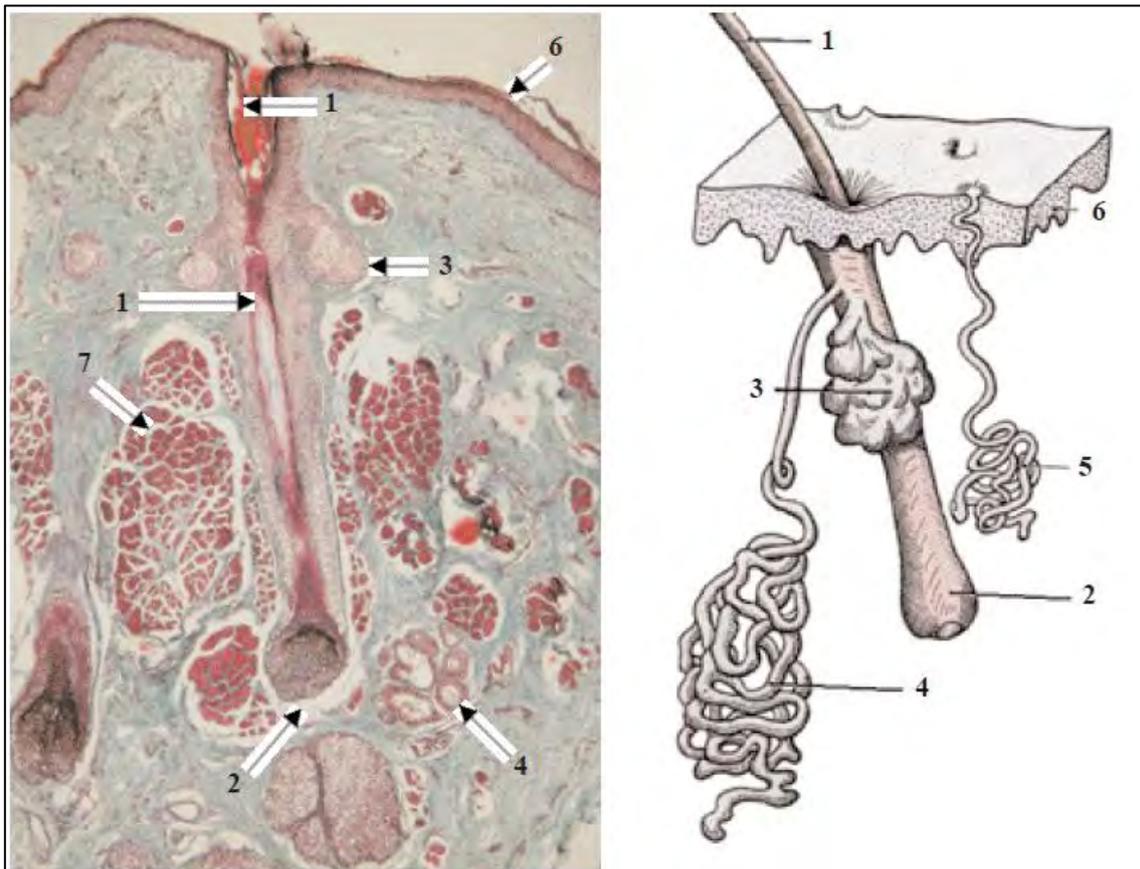


Figure 16 [9]: Les annexes cutanées.

Légende: 1 = tige du poil ; 2 = follicule pileux ; 3 = glande sébacée ; 4 = glandes sudoripares apocrines 5 = glandes sudoripares eccrines (indépendant du follicule pilo-sébacé) ; 6 = épiderme ; 7 = muscle strié.

7. Le système de vascularisation cutané

Les vaisseaux sanguins sont particulièrement abondants dans la peau. Nombreux dans l'**hypoderme** et le **derme**, ils n'atteignent cependant pas l'épiderme.

Ce dernier est nourri par diffusion des nutriments provenant du derme via la lame basale.

Le système vasculaire s'organise à partir d'**artères** ((1) sur la Figure 17) situées dans l'**hypoderme** qui forment un **réseau parallèle** appelé **plexus sous-cutané**, dont les prolongements s'étendent perpendiculairement jusque dans les septas de l'hypoderme destinés à vasculariser les lobules graisseux et les annexes. Ce sang artériel est riche en O₂ et en éléments nutritifs.

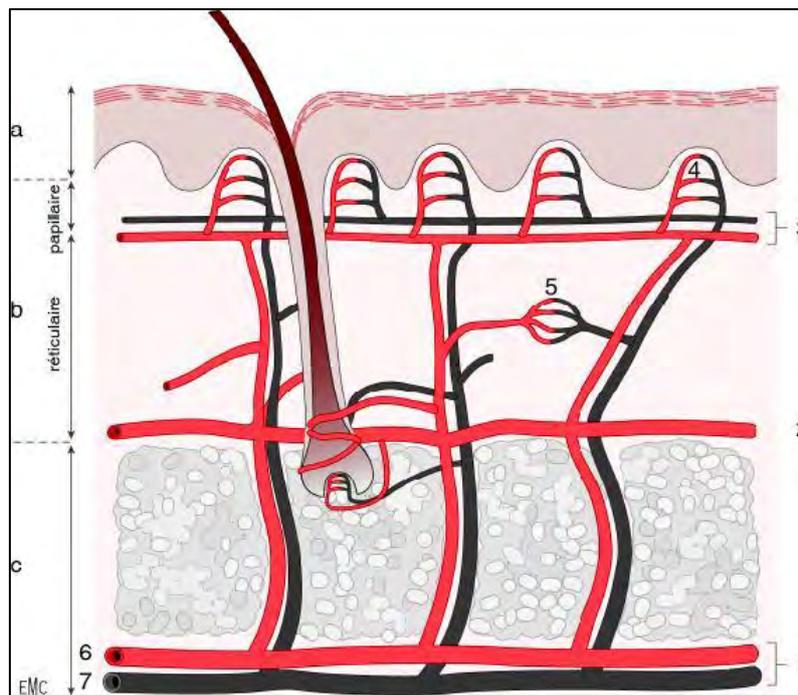


Figure 17 [20] : Schéma de la vascularisation cutanée.

Légende : Rouge : sang artériel ; noir : sang veineux. 1. Vaisseaux sous-cutanés ; 2. plexus vasculaire dermique profond ; 3. plexus vasculaire dermique superficiel ; 4. anse capillaire ; 5. glomus de Masson ; 6. artère ; 7. veine. a. épiderme ; b. derme ; c. hypoderme.

En remontant vers la jonction derme réticulaire / hypoderme ces artères forment le **plexus profond** (2), d'où naissent **des artérioles** (artères de fin calibre) qui montent jusqu'au derme, elles forment alors le **plexus superficiel** (3). De ce dernier se détachent **les capillaires artériels** que l'on retrouve dans les papilles dermiques et se poursuivent par les capillaires veineux formant une **anse capillaire** (4). C'est ainsi que les nutriments parviennent jusqu'à l'épiderme.

7.1 Rôles

Le système de vascularisation de la peau décrit précédemment permet de **nourrir les différentes couches de la peau** par l'apport d'O₂ et nutriments. Dans les conditions basales, la composition du sang veineux est très proche de celle du sang artériel : la circulation cutanée renferme une réserve fonctionnelle de nutriments très importante. Cela signifie donc que même en cas de vasoconstriction intense ou d'ischémie prolongée due au poids du corps, la santé de la peau n'est pas compromise.

Autre fonction primordiale de ce système, **la régulation thermique**. Cela est permis grâce à une vasomotricité permanente. En effet, les artérioles et les veinules sont sous contrôle nerveux et le débit sanguin est régi par **l'hypothalamus**, centre thermorégulateur sensible à la température cutanée (grâce à la présence de thermorécepteurs). Ainsi, une exposition au froid entraîne une vasoconstriction qui limite les pertes de chaleur (pâleur, froideur) et *a contrario*, la chaleur implique une vasodilatation pour favoriser la perte de chaleur (érythème, œdème). Ce mécanisme n'est cependant effectif qu'à une limite de 35°C. Au-delà, les glandes sudoripares prennent le relais.

Enfin, la vasomotricité cutanée permet également le **maintien de la pression artérielle**.

II. L'acné et sa physiopathologie

1. Epidémiologie

L'acné touche environ 80% des populations adolescentes dans le monde [37]. Cependant, certaines populations semblent épargnées. C'est notamment le cas des populations « chasseurs-cueilleurs » qui vivent prioritairement des ressources de la nature. Cette différence du taux d'incidence de l'acné amène à faire l'hypothèse que ce mode de vie « primitif » (alimentation, facteurs environnementaux...) et pas seulement la génétique, éloigne l'acné chez les sujets concernés. La communauté scientifique s'est penchée sur le sujet et il a été observé dans plusieurs études une augmentation de la prévalence de l'acné dans des populations qui tendaient à un mode alimentaire dit occidental. Bendiner et al. [38] ont observé ce phénomène chez les Inuits du Canada, population ayant augmenté leur consommation de sodas, de viande bovine et de produits laitiers. Ces observations nous permettent donc de tendre vers l'hypothèse formulée précédemment, en impliquant l'alimentation comme facteur pouvant favoriser l'acné.

En France, l'acné représente l'affection cutanée la plus fréquente [39] et la première cause de consultation chez le dermatologue, comptant pour 20% des consultations [40]. Elle débute à la puberté chez les adolescents avec un pic entre 14 et 16 ans chez les filles et un peu plus tardivement chez les garçons (16-17 ans) [41] puis est normalement spontanément régressive à l'âge adulte. Cependant, cela ne se vérifie pas toujours : l'acné adulte (homme et femme) est en augmentation, estimée à 40%, et toucherait d'avantage les femmes [37].

2. Physiopathologie de l'acné et mécanismes impliqués dans la formation des lésions

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique des follicules pilo-sébacés. Elle met en jeu trois principaux facteurs : **l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation / la rétention sébacée et une phase inflammatoire** liée à la **colonisation bactérienne** par *Propionibacterium acnes*.

2.1 L'hyperséborrhée

2.1.1 Le sébum

Il est important de comprendre le lien **peau grasse/comédogénèse**⁷. Un sujet porteur d'une peau grasse n'a pas forcément de l'acné ; le rôle de **la génétique** est ici indéniable. Par contre une hyperséborrhée est toujours retrouvée chez les acnéiques : c'est donc une condition nécessaire mais pas suffisante pour développer de l'acné ; pour cela, d'autres mécanismes pathologiques sont impliqués. D'autant plus que l'acné ne se développe pas si la sécrétion sébacée est basse. Citons le Pr A.M Kligman qui le résumait ainsi : « *Sebum fuels the acne flame* » [42].

Comme nous l'avons vu précédemment, le sébum est produit par les **glandes sébacées** (GS). Ces glandes sont attachées au follicule pileux dans lequel elle déverse le sébum, c'est pourquoi on parle de **follicule pilo-sébacé**. Le volume de la glande est inversement proportionnel au diamètre du poil auquel elle est rattachée, il aura donc tendance à être important sur le visage où le poil est très fin (duvet). D'ailleurs il a été remarqué que les glandes sébacées des sujets acnéiques sont dans la plupart des cas plus volumineuses et hypertrophiées que la normale.

Histologiquement ce sont des glandes pleines, composées de cellules polyédriques, **les sébocytes**, qui se chargent progressivement de gouttelettes lipidiques. La sécrétion de sébum est assez originale : en effet, elle est dite **holocrine**, c'est-à-dire que le produit sécrété résulte de la rupture totale de la cellule (le sébocyte) qui se détache et meurt pour libérer le contenu lipidique dans le canal excréteur. De ce fait, plus la glande est volumineuse plus la quantité de sébum déversée sera importante, c'est **l'hyperséborrhée**.

Le sébum est sécrété très tôt à la vie fœtale. Cela se poursuit faiblement chez l'enfant et on observe un pic de production à l'âge de la puberté avec une

⁷ Formation d'une rétention sébacée, facteur central des lésions acnéiformes.

composition modifiée qualitativement sous l'effet des organes sexuels matures qui stimulent la glande sébacée.

2.1.2 Le contrôle de la sécrétion sébacée

La GS est une annexe cutanée située dans le derme moyen, elle est donc richement vascularisée. Ainsi, de nombreuses hormones vont pouvoir agir directement sur les sébocytes qui sont équipés de récepteurs spécifiques. Elles constituent notamment des organes cibles des hormones androgènes, d'autant que les GS du visage y sont particulièrement plus sensibles qu'ailleurs [43]. Nous verrons également comment d'autres types d'hormones et de molécules peuvent agir sur la sécrétion sébacée.

Les hormones androgènes

La sécrétion sébacée, événement initial dans l'acné, est due à la stimulation par **les hormones androgènes** dont la production est maximale à la puberté et chez le jeune adulte. Les hormones dominantes sont les androgènes d'origine gonadique (ovaires et testicules), ou sécrétés par les surrénales : la testostérone (T), la Delta4 androstènedione ($\Delta 4A$), la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son dérivé sulfaté (SDHEA).

La testostérone circule dans le sang liée à la **Sex Hormone Binding Globuline** (SHBG) et à l'albumine, et seule la T libre pénètre dans le sébocyte. Les autres hormones, citées ci-dessus, circulent librement et pénètrent donc facilement dans la cellule réceptrice.

Au sein du sébocyte la testostérone est transformée en hormone active, la **dihydrotestostérone (DHT)** par la **5 α -réductase**. La DHT se fixe au récepteur cytosolique spécifique (récepteur aux androgènes = RA), le couple DHT/récepteur pénètre le noyau et se lie à un récepteur nucléaire : il y a alors transcription de l'ADN

en ARNm qui aboutit à la production enzymatique et protéique pour produire le **sébum** (Figure 18).

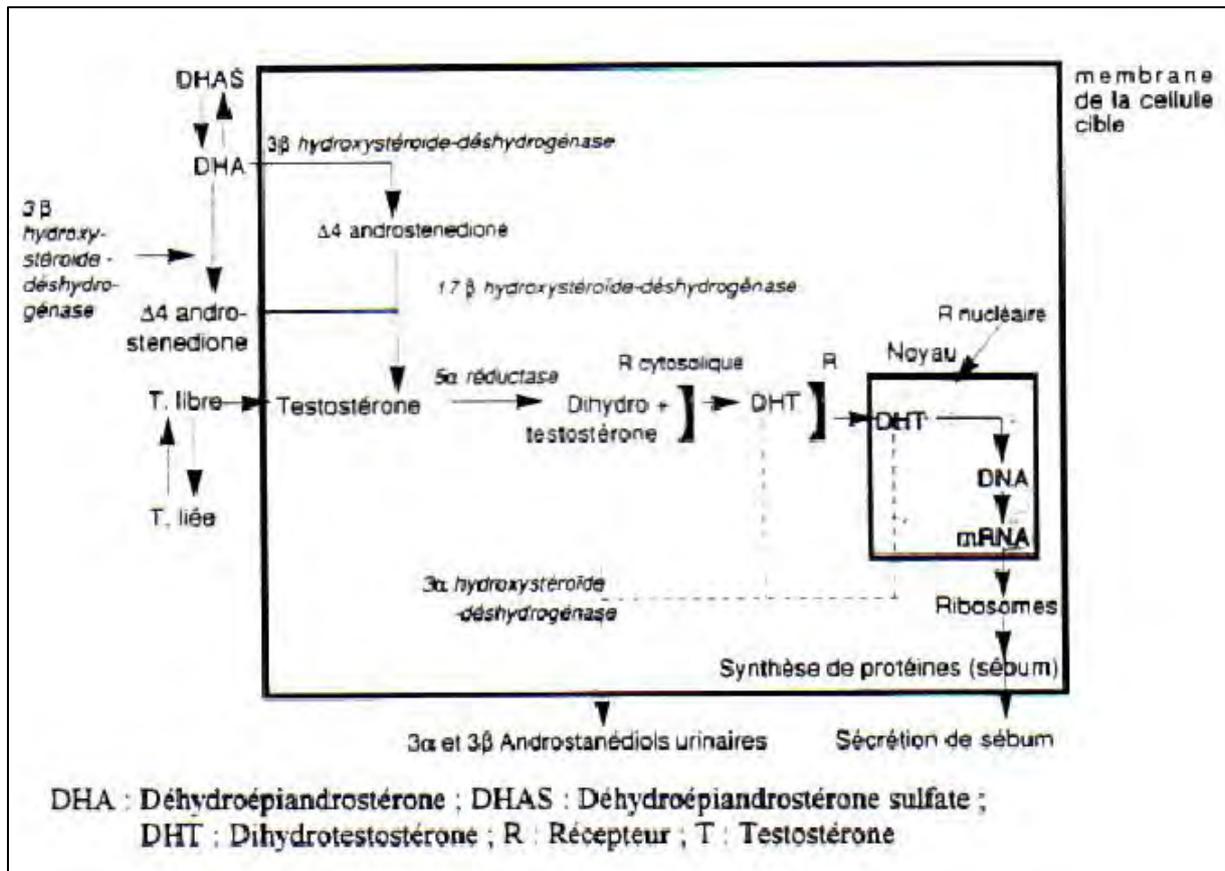


Figure 18 [44] : Devenir et action des androgènes dans le sébocyte

Après avoir pénétré dans le sébocyte, la DHEA (DHA sur la figure 18) et le $\Delta 4A$ sont eux actifs après avoir été transformés en testostérone puis en DHT grâce à des enzymes cytoplasmiques, *in situ* dans le sébocyte, qui redonne par la suite de la DHT (Figure 18).

L'hormone active est donc la DHT, et plus son taux intracellulaire est élevé plus la production de sébum est importante. Mais pas seulement. Le taux d'androgènes circulants ne peut tout expliquer. En effet, comment expliquer l'hyperséborrhée chez la femme ? Ou que tous les hommes ne présentent pas d'acné ? Ou encore que chez l'acnéique les taux d'androgènes sont le plus souvent normaux [45] ?

Nous l'avons vu toutes les GS sont équipées de la 5 α -réductase. Mais selon les individus, son activité est plus ou moins intense : les patients acnéiques présentent une activité accrue de cette enzyme. L'hyperséborrhée chez l'homme s'explique sans doute par ce phénomène, puisqu'il n'existe pas systématiquement d'hypertestostéronémie [36].

Chez la femme, nous pouvons expliquer l'hyperséborrhée soit par des taux anormalement élevés d'androgènes (une hyperandrogénie primaire doit être recherchée s'il existe des signes, comme l'hirsutisme), soit également par une hyperactivité de cette enzyme. Il y aurait donc **une hyperconversion** des taux normaux d'androgènes au niveau des GS en DHT (Figure 18).

Il existe souvent **une prédisposition génétique** à cette hyperproduction périphérique des androgènes et à l'hyperactivité de l'enzyme en question, on parle de « famille à acné » [46].

Ont été mises en évidence chez l'acnéique une quantité accrue de l'enzyme, ainsi qu'une augmentation du nombre de récepteurs à la DHT [47].

Enfin, en plus d'induire la lipogénèse, les androgènes sont aussi responsables de **la prolifération des sébocytes** : Akamatsu et al. [48] ont montré une relation dose-dépendante entre le taux de testostérone dans les sébocytes et leur prolifération.

Conclusion sur les hormones androgènes

L'implication directe de ces hormones dans l'acné est aujourd'hui un fait avéré, il existe un panel de preuves pour en témoigner :

1. le traitement anti-acné acétate de cyprotérone (Diane 35®), anti-androgène de synthèse qui empêche la liaison du DHT au récepteur cytoplasmique
2. le fait que l'acné ne se développe pas dans le cas où il y a une perte de fonction des RA menant à une insensibilité aux androgènes [49]

3. ou encore le fait que les eunuques ne présentent jamais d'acné.

Toutefois, **des taux normaux d'hormones androgènes ne dispensent pas du développement de l'acné.**

L'hyperséborrhée apparaît en effet liée à :

- une quantité accrue de la 5 α -réductase / une augmentation de son activité
- une augmentation du nombre des récepteurs à la DHT (ou RA)
- une hypersensibilité périphérique des RA (c'est-à-dire une augmentation de la réactivité des RA, voir paragraphe sur le trinuécléotide CAG dans la partie IGF-1 ci-dessous)

La sensibilité hormonale de la GS reste **un phénomène individuel**, où la **génétique** joue une part importante.

L'IGF-1 (*Insuline-like growth factor*)

L'IGF-1 est un **des facteurs de croissance** majeur de la puberté. Sa production par le foie est stimulée par l'hormone de croissance. Dans le sang, l'IGF-1 peut se lier à des protéines de liaison, **les IGFBP** (*IGF binding protein*). La liaison à l'IGFBP module la biodisponibilité de l'IGF-1. En raison de leur structure semblable, l'insuline peut agir sur les récepteurs à l'IGF-1 (IGF-1R) et exercer une action similaire. Nous parlerons donc dans ce travail à plusieurs reprises du couple **IGF-1/insuline**.

Le rôle de l'IGF-1 dans l'acné est largement sous-estimé. Pourtant, son implication dans l'acné nous est montrée chez des patients atteints du **syndrome de Laron** : ce sont des individus qui présentent une déficience congénitale de l'IGF-1. Cette déficience est liée à des mutations sur le récepteur à l'hormone de croissance (*Growth hormone receptor*) : cette mutation inhibe la synthèse d'IGF-1 par les tissus cibles (foie) (Figure 22). Preuve en est, ces patients, qui ne sont pas traités par de l'IGF-1 recombinant, ne développent jamais d'acné, ou autre maladies dites occidentales (cancer, diabète...). Toutefois, **dès lors que de grandes doses**

d'IGF-1 leur sont administrées, ils développent de l'acné [50]. Plusieurs mécanismes sont en jeu.

Après l'activation des récepteurs à l'IGF-1 (IGF-1R), une cascade complexe de signalisation se déroule pour aboutir à la prolifération et à la croissance cellulaire. Cette hormone active **la prolifération locale des kératinocytes**, des cellules épithéliales et **des sébocytes**.

Il existe une corrélation forte entre concentration en IGF-1 et **hyperséborrhée** [51]. L'IGF-1 joue en effet un rôle majeur dans l'activation de **la lipogénèse**, notamment par une voie de signalisation au sein du sébocyte qui met en jeu deux protéines kinase nommées la PI-3K (phosphatidyl-inositol-3 kinase) et l'Akt, **la voie IGF-1/PI-3K/Akt**. A cette voie de signalisation répondent 4 facteurs de transcription impliqués dans la lipogénèse : **les RA**, **les PPARs** (récepteurs d'activation et de prolifération du peroxysoxe, également retrouvés à la surface de la GS), **le LXR α** (*liver X receptor*) et **la SREBP-1c** (*Sterol response element-binding protein-1c*) (Figure 19).

Les connaissances actuelles ont individualisé le rôle de **la SREBP-1c** : cette protéine joue le rôle d'un régulateur clé dans l'expression de deux enzymes, **la stéaryl-CoA désaturase (SCD)** et **les $\Delta 6$ - et $\Delta 5$ -désaturases ($\Delta 6D$)** (Figure 19). La SCD catalyse la conversion de **l'acide stéarique (18 :0)** en **acide oléique (18 :1)** qui nous le verrons au chapitre II.2.1.3 sur les lipides du sébum est pro comédogène. Les désaturases sont responsables de la synthèse d'acides gras insaturés comme **l'acide arachidonique** (Figures 19 et 49) qui est un précurseur d'eicosanoïdes⁸ **pro inflammatoires** impliqués dans des réponses inflammatoires dans la glande sébacée [52].

⁸ Famille d'acides gras à 20 atomes de carbone.

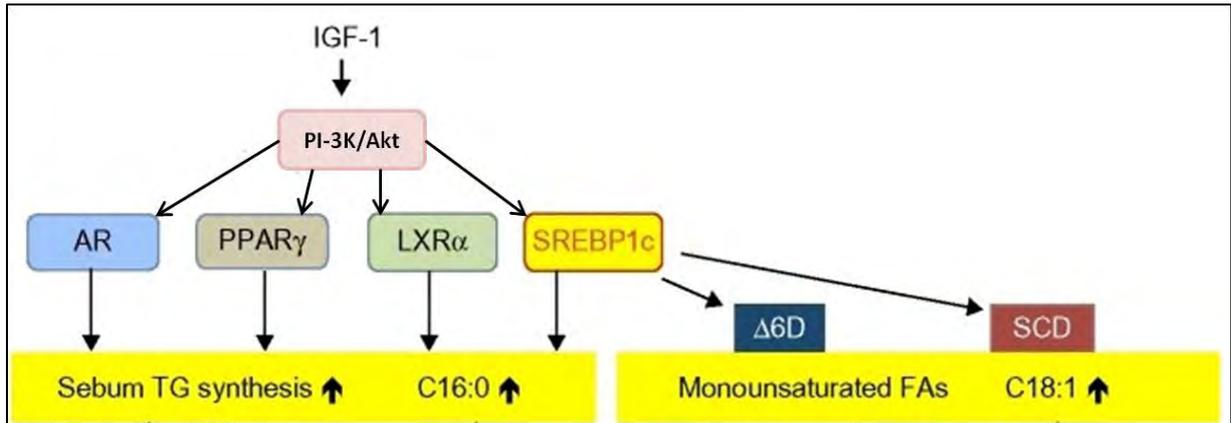


Figure 19 [176] : Rôle de l'IGF-1 et la protéine SREBP dans la lipogénèse

Légende : IGF-1 = insuline-like growth factor -1 ; PI-3K = phosphatidyl-inositol-3-kinase ; AR = récepteurs aux androgènes ; PPAR γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ ; LXR α = liver X receptor ; SREBP-1c = sterol response element binding protein 1c ; Δ 6D = Δ 6 desaturase ; SCD = stearoyl-CoA desaturase ; TG = triglyceride ; C16 :0 = acide palmitique ; C18 :1 = acide oléique ; FA = fatty acid.

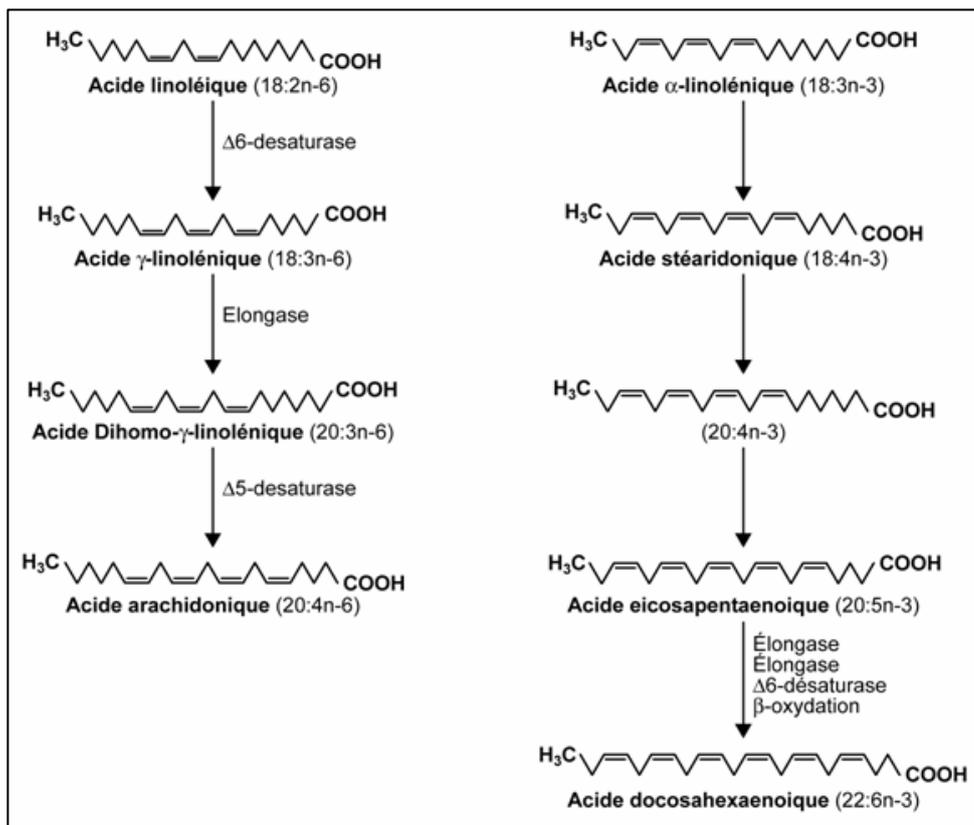


Figure 49 [222] : Structure et métabolisme des acides gras oméga 3 et oméga 6.

En plus de fournir des acides gras pro comédogènes et pro inflammatoires, la stimulation de la voie PI-3K/Akt par l'IGF-1 **favorise la lipogénèse, augmente la quantité de triglycérides et perturbe l'équilibre de la composition du sébum, favorisant ainsi la comédogénèse.**

En outre, l'IGF-1 joue un rôle dans l'hyperandrogénisme. Il est un inducteur potentiel de la synthèse de T et de DHEA, et favorise la conversion intra cutanée (dans les fibroblastes et les sébocytes) de T en DHT en **augmentant l'activité de la 5 α -réductase** [52,53].

En inhibant la synthèse hépatique de la SBHG [55] ce facteur de croissance rend la T plus disponible pour pénétrer dans le sébocyte (forme libre) : **il améliore donc la bioactivité des androgènes en augmentant la disponibilité cutanée de la DHT**, le plus puissant des androgènes physiologiques. Ainsi, il stimule la transduction du signal aux RA et **régule à la hausse la quantité des ligands d'activation (hormones androgènes) des RA** (récepteurs aux androgènes).

Il favorise également la synthèse des hormones androgènes en stimulant les ovaires [56] et les testicules [57].

Par ailleurs, l'IGF-1 stimule la transduction du signal des RA : elle implique l'inhibition d'un facteur de transcription, **le FoxO1**. Ce **facteur de transcription** est présent dans **le noyau** de toutes les cellules des tissus mammifères. La protéine appartient à la sous famille O des « forkhead box » (Fox) et régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'acné. FoxO1 lie notamment le domaine **TAD** (*transcription activation domain*) du RA. La liaison de FoxO1 à ce domaine empêche l'interaction N-terminal/C-terminal à l'intérieur du RA (entre deux zones clés qui sont l'AF-1, *activation factor 1* et le LBD, *ligand binding domain*), ce qui inhibe l'activité transcriptionnelle du RA. Par ce mécanisme, FoxO1 réduit l'expression des gènes cibles des RA impliqués dans l'acné [58,59]. Par contre, **en l'absence de FoxO1** dans le noyau, l'interaction entre les deux zones clés est possible et l'expression des gènes cibles des RA peut avoir lieu : il en résulte **la prolifération et la différenciation des sébocytes** (Figure 20).

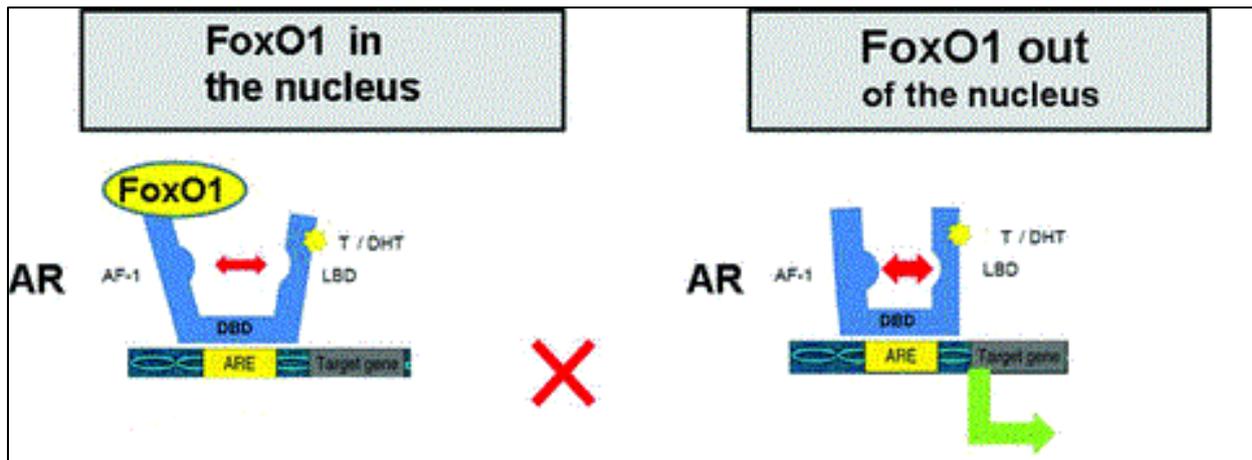


Figure 20 [246] : Rôle suppresseur de FoxO1 sur le TAD des RA.

Légende : AR = androgen receptor ; AF-1 = activation factor 1 ; T = testostérone ; DHT = dihydrotestostérone ; DBD = DNA binding domain ; LBD = ligand binding domain ; ARE = androgen receptor response element.

FoxO1 régule aussi négativement d'autres facteurs de transcription impliqués dans la lipogénèse comme la SREBP, le LXR et les PPARs.

Or, le taux de FoxO1 dans le noyau est régulé négativement par l'insuline et l'IGF-1.

En effet, les facteurs de croissance tels que l'IGF-1 et l'insuline, en se liant sur leurs récepteurs vont stimuler la voie **PI-3K/Akt** : **FoxO1 est alors phosphorylé par la kinase Akt et exporté hors du noyau, vers le cytosol**, où il ne peut plus agir sur les facteurs de transcription (Figure 21) ; il sera dégradé ensuite par le protéasome. Cela a par ailleurs été confirmé par deux expériences sur des sébocytes en culture et mis en contact avec de l'IGF-1: l'exposition prolongée à ce facteur a bien mené à la translocation de FoxO1 vers le cytoplasme [60], même résultat pour l'insuline observé à la figure 21.

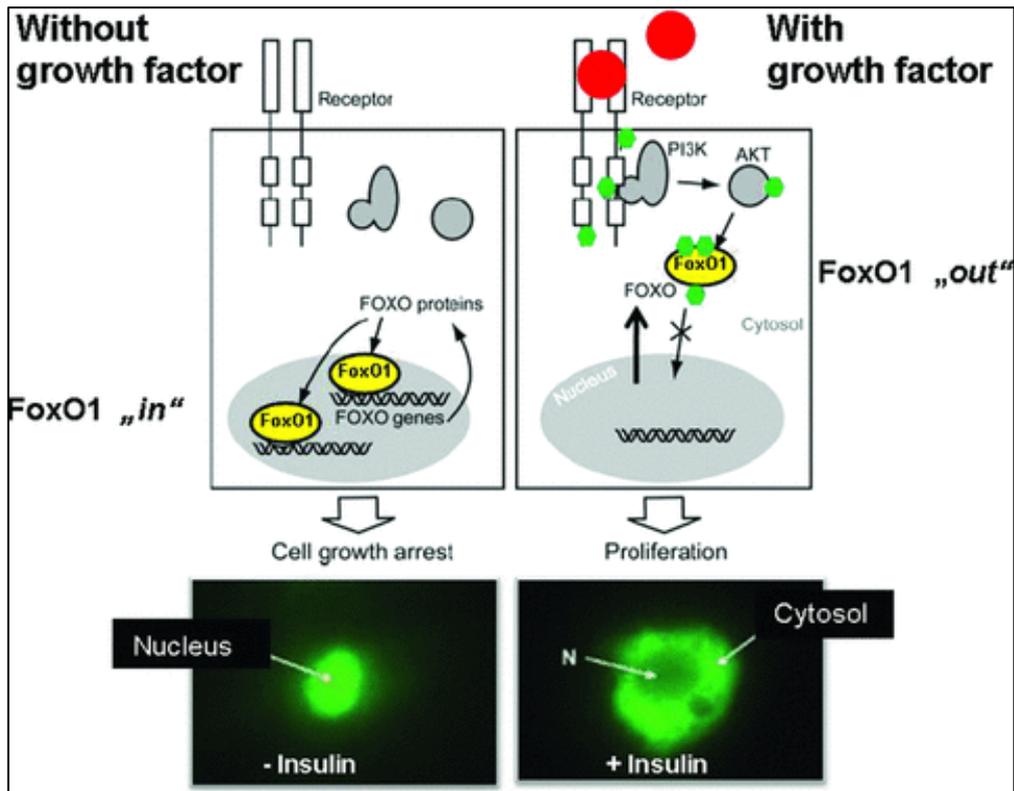


Figure 21 [246] : Régulation de l'activité de FoxO1 par des facteurs de croissance (partie haute), et translocation de FoxO1 marqué par fluorescence vers le cytosol en présence d'insuline (partie basse).

↓↑ IGF-1 → ↑↓ FoxO1

En résumé, l'IGF-1 favorise l'action des androgènes par deux mécanismes :

- ✓ en augmentant la quantité de ligands aux RA (DHT notamment)
- ✓ d'autre part, avec l'insuline, en empêchant FoxO1 d'exercer sa fonction répressive sur les RA en l'excluant de son site d'action (le noyau).

⇒ L'IGF-1 et l'insuline jouent finalement un rôle très important dans l'activation de la voie de signalisation des RA.

En analysant l'ARN terminal codant pour la région TAD (*transcription activation domain*) du RA, des chercheurs ont découvert qu'il contenait une région qui consistait en un enchaînement du trinucléotide **CAG** (Cytosine-Adénosine-Guanine). La répétition de ce trinucléotide de longueur variable code pour un tronçon

de polyglutamine en forme de tube, très souvent retrouvé dans les facteurs de transcription. Il est suggéré que ces tubes de polyglutamine modulent l'activité transcriptionnelle des RA [247]. Il se trouve ainsi que l'expansion de ce motif réduit l'activité transcriptionnelle des RA. Par ce mécanisme, il existe donc un lien entre la longueur de l'enchaînement du triplet CAG et l'activité des RA.

En parallèle, des chercheurs ont trouvé qu'**une séquence courte de ce motif** est associée à l'hirsutisme, à l'alopécie androgénique et à **l'acné** [61]. Cela peut s'expliquer par le fait que les individus présentant peu de motifs CAG dans le génome des sébocytes comparés à des personnes ayant une longueur normale de la séquence répétée présentent des RA hypersensibles à la signalisation par **l'IGF-1/insuline**.

Par ailleurs, on a observé chez les femmes présentant une acné adulte, des taux sanguins plus élevés d'IGF-1 [62] ; même observation faite chez des patients dont leur acné s'aggrave avec la prise de certains aliments [63].

Conclusion sur le couple IGF-1/insuline

- Il active les RA, voie majeure dans l'acné.
- Il est comédogène car il favorise l'hyperkératinisation, l'hyperséborrhée et l'activité de la 5 α -réductase.
- Il stimule la lipogénèse par la voie de la SREBP-1c qui active l'expression de deux enzymes responsables de la synthèse d'acides gras procomédogènes et proinflammatoires.
- Il inhibe l'action de FoxO1, un facteur de transcription qui agit comme répresseur de l'expression des gènes cibles des RA.
- Le polymorphisme du gène codant pour les RA (peu de motifs CAG) peut contribuer à une prédisposition génétique au développement de l'acné. En effet ce polymorphisme module l'activité des RA.
- Un taux anormalement élevé en IGF-1 pourrait expliquer l'aggravation de l'acné par l'alimentation que certains individus expérimentent ou encore l'acné chez la femme adulte.

- Les patients atteints du syndrome de Laron ne développent pas d'acné. Le mécanisme impliqué est dû à un déficit en IGF-1 et donc à une diminution de l'activité des voies de signalisation activées par ce facteur de croissance (Figure 22).
- L'IGF-1 favorise l'hyperkératinisation (chapitre II.2.2.1).

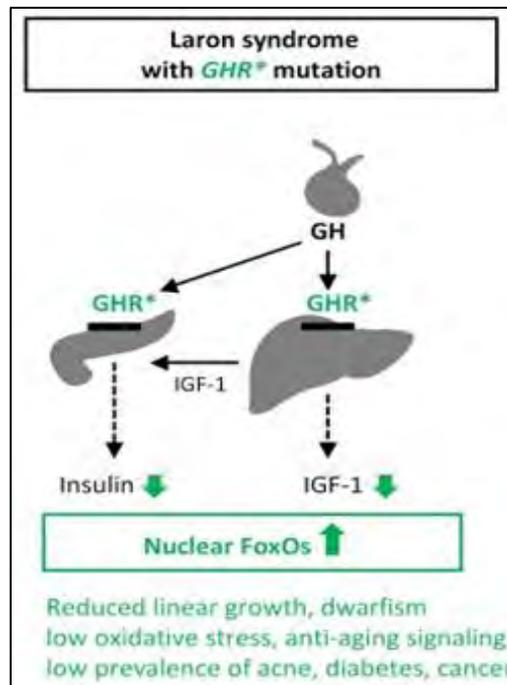


Figure 22 [175] : Effet du syndrome de Laron sur l'IGF-1, l'insuline et FoxO1.

Légende : GHR* = récepteur à l'hormone de croissance muté (perte de fonction) ; GH = growth hormone ; IGF-1 = insuline-like growth factor.

Le complexe mTORC1

L'enzyme mTOR (de *mammalian target of rapamycin*) appartient à la famille des sérine/thréonine kinases. Elle régule de nombreux processus physiologiques tels que la prolifération, la croissance cellulaire... Il existe deux isoformes, mTORC1 et mTORC2, nous nous intéresserons qu'à mTORC1 qui est celui impliqué dans la physiopathologie de l'acné.

En effet **mTORC1** régule l'anabolisme et les cycles de prolifération dépendants des nutriments, fait important pour comprendre le rôle de l'alimentation dans l'acné, ce que nous verrons au chapitre III.3. En présence de **facteurs de**

croissance, ce complexe stimule la **lipogénèse** et donc la **production de sébum** en induisant l'expression et l'activation de la **SREBP-1** (vue précédemment dans la partie sur l'IGF-1). Le mécanisme implique une protéine, la **Lipin-1**. En présence de mTORC1, la Lipin-1 est phosphorylée et ne peut pas pénétrer dans le noyau pour déplacer la SREBP de son site d'action : la lipogénèse peut ainsi avoir lieu. A l'inverse, en l'absence de mTORC1, la Lipin-1 pénètre dans le noyau et empêche l'action de la SREBP (Figure 23). Le complexe mTORC1 favorise donc la production d'un milieu riche en lipides propice à la croissance de *P. acnes* et au développement d'un biofilm (rôles de la bactérie *P. acnes* dans le chapitre sur la physiopathologie de l'acné II.2.3.1). Par cette voie entre autres, l'alimentation peut directement influencer la lipogénèse [64].

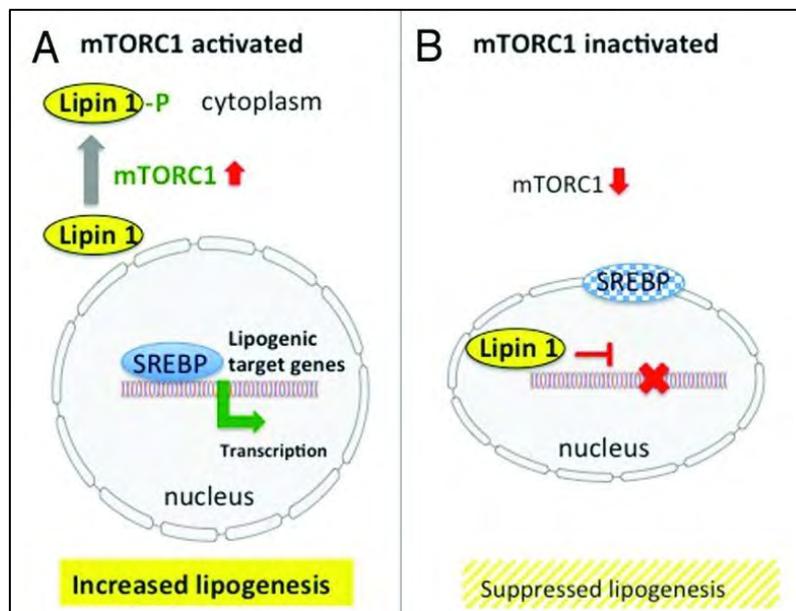


Figure 23 [248] : Rôle de mTORC1 dans la lipogénèse.

Des cellules incubées atteintes du syndrome de Laron (donc avec une déficience en IGF-1) ont montré des taux augmentés de FoxO1 et une diminution de l'expression de mTORC1 [65]. L'activité du complexe mTORC1 est donc influencée par FoxO1 et l'IGF-1 (Figure 24).

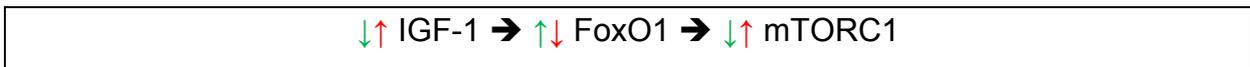
Le complexe mTORC1 est activé par :

- l'IGF-1/l'insuline

- l'acide palmitique : cet AG libre est présent dans le sébum, et sa présence est liée à l'action de lipases bactériennes qui hydrolysent les TG du sébum ; c'est aussi un acide gras des triglycérides du lait de vache
- certains acides aminés (les BCAAs, *branched chain amino acids*), notamment la glutamine très présente dans le lait de vache (voir chapitre III.3.1.2).

Il est régulé négativement par :

- FoxO1,



- et les AG essentiels de la famille $\omega 3$ (EPA et DHA).

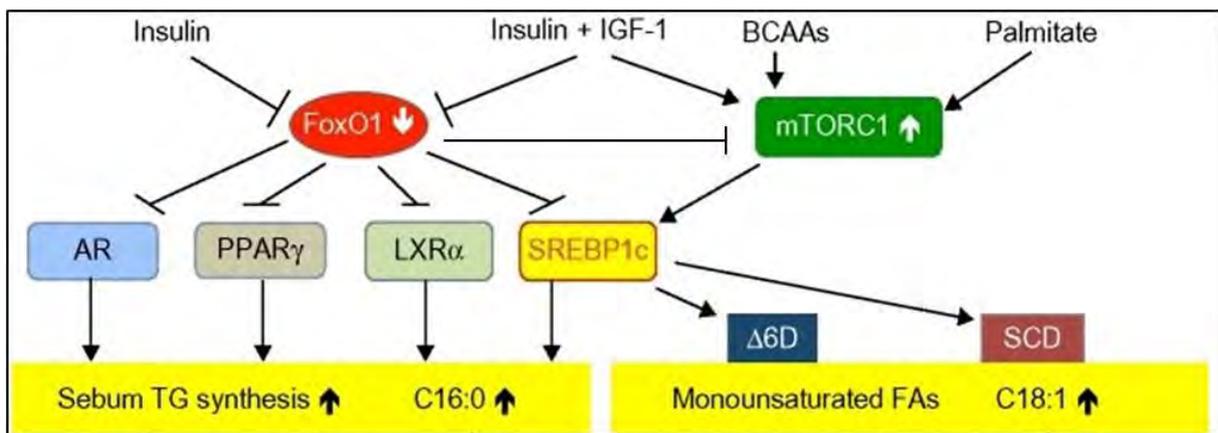


Figure 24 [176] : Rôles de l'IGF-1, de FoxO1 et de mTORC1 dans la lipogénèse

Légende : IGF-1 = insuline-like growth factor -1 ; BCAAs = branched-chain amino acids ; FoxO1 = forkhead box class O1 ; mTORC1 = mechanistic target of rapamycin complex 1 ; AR = récepteurs aux androgènes ; PPAR γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ ; LXR α = liver X receptor ; SREBP-1c = sterol response element binding protein 1c ; $\Delta 6D$ = $\Delta 6$ desaturase ; SCD = stearoyl-CoA desaturase ; TG = triglycéride ; C16 :0 = acide palmitique ; C18 :1 = acide oléique ; FA = fatty acid

Neurohormones et neuropeptides

Il est de nos jours largement admis que la peau est source de neuro hormones.

Depuis longtemps on a pensé que le stress pouvait être impliqué dans l'acné, mais ce n'est que récemment que nous en avons eu la preuve scientifique. Chiu et al. [66] ont réalisé une expérience sur 19 étudiants universitaires dans laquelle ils

évaluaient les lésions d'acné dans des conditions de stress liées aux examens ; ils ont bel et bien observé une exacerbation des lésions.

Le **stress émotionnel** peut donc accentuer l'acné.

- La CRH (*Corticotropine-Releasing Hormone*)

La CRH ou corticolibérine est l'hormone principale mise en jeu par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle est libérée par les neurones hypothalamiques en cas de situation de **stress**, et plus récemment il a été découvert que la bactérie ***P. acnes*** stimule également sa production par les kératinocytes [67]. La CRH agit sur les récepteurs hypophysaires et induit la libération d'autres hormones dans la circulation sanguine pour s'adapter à une situation de stress, principalement l'ACTH ou corticotrophine.

Dans une expérience par Zouboulis et al. [68.] l'expression de la CRH, de son récepteur et de la protéine de liaison à la CRH (*CRH-BP*) ont été étudiés *in vitro* sur une lignée de sébocytes immortels : les données suggèrent que les sébocytes expriment tous ces éléments.

Leurs expériences *in vitro* montrent aussi que la CRH induit la **lipogénèse** et augmente l'expression de **la 3 β -HSD** (*hydroxy-stéroïd deshydrogenase*), enzyme responsable de la synthèse des androgènes (cf. Figure 18 : Devenir et action des androgènes dans le sébocyte). De plus, la CRH exerce un effet **pro-inflammatoire** en stimulant la synthèse **d'IL-6** et **d'IL-8** par les sébocytes. Ces deux interleukines favoriseraient par ailleurs la prolifération des kératinocytes [69].

En raison de son action sur les sébocytes (lipogénèse et augmentation de la 3 β -HSD) et les kératinocytes (stimulation de leur prolifération via l'IL-6 et l'IL-8), la CRH et par conséquent, le stress sont donc susceptibles d'aggraver l'acné.

- La substance P

Tout comme la CRH, la substance P est libérée en situation de **stress**. Ce neuropeptide est relargué dans les fibres nerveuses du derme et engage une

réponse **pro-inflammatoire** dans les cellules du système immunitaire ou dans les cellules de divers tissus, incluant celles de la peau. Au niveau de la glande sébacée, le neuropeptide stimule **la prolifération des sébocytes** ainsi que **la production de sébum** [70].

Il a été observé que les fibres nerveuses contenant la substance P étaient retrouvées en plus grand nombre dans la peau acnéique par rapport à une peau saine [71].

Nous pouvons donc conclure que la substance P, par ses actions sur la GS, a pour rôle de stimuler la prolifération des sébocytes. Elle est aussi impliquée dans les phénomènes inflammatoires liés au stress, et potentiellement pathogéniques dans l'acné.

2.1.3 Les lipides du sébum

On considère que le sébum humain contient [72] :

- 57.5% de triglycérides : dont 15 à 30% d'acides gras libres, avec une majorité d'acides gras mono insaturés en $\Delta 6$. On notera que l'acide sapiénique (C16 :1 $\Delta 6$) est l'acide gras insaturé prépondérant (25%).
- 26% d'esters de cire
- 12% de squalène
- 4.5% de cholestérols

Dans l'acné on observe une hyperséborrhée à laquelle s'ajoute une modification qualitative et quantitative des lipides qui composent le sébum qui va influencer le développement de lésions acnéiques.

Modification de la composition du sébum

Il a été observé dans la composition du sébum chez les acnéiques : une augmentation de la production des **triglycérides** (+ 84%), de **squalènes** (+ 120%) [250], une diminution du taux **d'acide linoléique** [73] ainsi que la production d'acide gras libre pro inflammatoire via l'action d'enzymes bactériennes sur les triglycérides.

- L'acide linoléique

Le métabolisme des acides gras (AG) se fait dans le foie à partir de l'acide palmitique (C16 :0), à partir duquel les autres AG sont obtenus grâce à des enzymes qui vont pouvoir rajouter d'autres carbones pour obtenir des AG plus grands (élongation). Ces enzymes vont aussi créer des doubles liaisons dans la structure de l'AG appelées aussi insaturations. Cependant, le foie n'est pas équipé d'enzymes capables de fournir des insaturations en $\Delta 6$ et $\Delta 9$ de l'AG : ces molécules sont des AG dits essentiels car doivent être apportés par l'alimentation. Un de ces AG essentiels qui attire particulièrement notre attention est **l'acide linoléique** (Figure 25) : c'est l'AG insaturé (oméga 6) le plus retrouvé dans les céramides du *stratum corneum*.

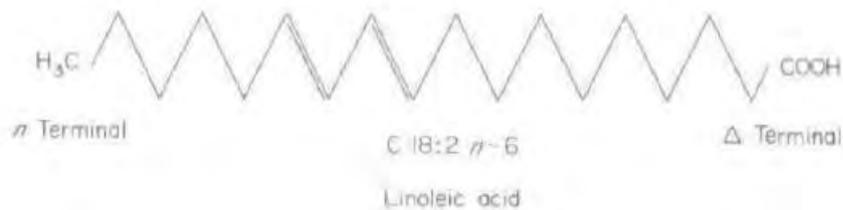


Figure 25 [73] : Structure chimique de l'acide linoléique

En effet, cet AG est utilisé sélectivement par la GS dans des voies qui aboutissent à la synthèse du squalène et des esters de cire qui composent normalement le sébum. Or, il a été observé dans de nombreuses études **un taux plus faible en acide linoléique chez les patients acnéiques**. Les données suggèrent qu'une diminution de la quantité d'acide linoléique dans le sébum affecte la composition des sphingolipides dans le follicule, et serait impliquée dans l'hyperkératinisation folliculaire, élément majeur de la comédogénèse [73].

Par ailleurs, l'augmentation du taux de cet AG durant un traitement anti-acnéique à base d'isotrétinoïne, conforte l'hypothèse de son rôle protecteur contre l'acné [74].

Parallèlement, Letawe et al. [75] ont étudié l'effet de l'acide linoléique appliqué par **voie topique**. Durant une étude randomisée double aveugle versus

placebo, ils ont analysé par images digitales la taille des comédons chez des patients atteints d'acné moyenne (2 groupes de 10 personnes d'âges différents), consistant en une application biquotidienne d'un traitement à 2.5% d'acide linoléique pendant 4 semaines. Les résultats ont été significatifs : une diminution de 25% de la taille des comédons a été observée, résultats confirmés par une autre étude similaire [76]. Malgré les nombreux biais que comportent cette étude (échantillon de population trop faible, incapacité à contrôler les conditions de l'essai...), nous pouvons souligner la **corrélation positive** de l'importance de l'acide linoléique dans la comédogénèse.

D'autres travaux suggèrent, possiblement associé aux phénomènes de peroxydation du squalène (voir ci-dessous), **le rôle comédogène de la déplétion en acide linoléique**. En effet, il est un constituant majeur des structures lamellaires du *stratum corneum* (chapitre I.2.1.4). Un déficit en cet AG essentiel altère la fonction barrière hydrophobe de l'épiderme : cela favoriserait d'une part la croissance bactérienne et d'autre part la pénétration de facteurs chimiotactiques pro inflammatoires dans l'épithélium du canal folliculaire [77].

- Production d'acides gras libres

Dans le canal folliculaire, **les triglycérides du sébum sont convertis par des enzymes** (lipases) sécrétées par des bactéries importantes dans l'acné (*P. acnes*) en **AG libres**, dont certains sont connus pour avoir une activité **pro-inflammatoire**. Sont produits notamment deux AG libres particulièrement impliqués dans la comédogénèse, **l'acide oléique** (C18 :1) et **l'acide palmitique** (C16 :0), ce dernier sera abordé ultérieurement dans les parties qui traitent de l'hyperkératinisation (chapitre II.2.2) et de l'inflammation (chapitre II.2.3).

L'acide oléique (C18:1) est un AG insaturé qui retient notre attention. En effet, il est associé à une augmentation de la production **d'IL-1 α** par les kératinocytes [78]. Le mécanisme n'est pas encore tout à fait élucidé, mais il semblerait que cet AG, ainsi que les acides gras mono insaturés en général modifient le gradient de calcium dans les kératinocytes, via des récepteurs NMDA (N-methyl-D-aspartate). Le rôle **comédogène** de l'IL-1 α a été démontré à plusieurs reprises [79,80].

De plus, il participe à la formation d'un **biofilm**⁹ à *P.acnes*, stimulant l'adhésion de la bactérie dans l'épithélium.

- Modification du ratio AG saturés / AG insaturés

Dans la GS saine, il existe un ratio constant entre AG saturés et insaturés, avec une majorité d'AG insaturés (en $\Delta 6$ notamment). De récentes études ont reporté une diminution de ce ratio dans l'acné. Une activité incorrecte des enzymes spécifiques du sébocyte et/ou une production excessive de sébum altèrent la composition relative en AG, et donc la composition du sébum ce qui peut mener au développement de l'acné.

En effet, chez l'acnéique il a été constaté une augmentation de la proportion d'acides gras monoinsaturés, impliquant une désaturase. Il se produit en particulier dans le sébocyte **l'insaturation de l'acide palmitique** (C16 :0, Figure 26) en position $\Delta 6$ par la $\Delta 6$ -désaturase : l'acide palmitique devient alors **l'acide sapiénique** (C16 :1, $\Delta 6$; Figure 27) [73], **sa proportion chez l'acnéique augmente de 49%**. Cet acide gras monoinsaturé, de la même façon que l'acide oléique (modification du gradient de calcium dans les kératinocytes), serait comédogène par la stimulation de **la production d'IL-1 α** par les kératinocytes épidermiques [78].

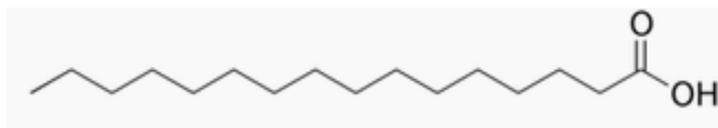


Figure 26 : Structure chimique de l'acide palmitique

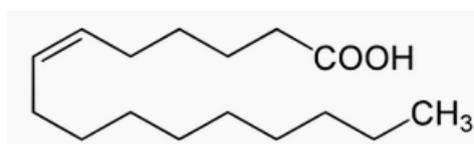


Figure 27 : Structure chimique de l'acide sapiénique

Il a été rapporté que **l'activité de la $\Delta 6$ -désaturase** augmentait avec la quantité de sébum produit, donc avec **l'hyperséborrhée** [249]. Cette désaturation des acides gras est associée à la gravité clinique de l'acné [73].

⁹ Mince couche de micro-organismes adhérents à une surface.

Le squalène

Plusieurs hypothèses ont été formulées sur la transformation du sébum en **composés comédogènes** comme la **peroxydation du squalène**, nommé **Sq-OOH**, et de nombreuses études vont fortement dans ce sens [81,82].

En effet, pour ne citer que l'un des nombreux travaux portant sur le sujet, Ottaviani et al. [73] rapportent les résultats d'expérimentations animales sur la propriété comédogène de ces composés. Suite à l'exposition de la peau d'oreilles de lapins à des peroxydes de squalène, voici ce qu'ils ont observé :

- l'induction de comédons, dont le degré de peroxydation a été corrélé positivement avec leur taille
- une hyperplasie des glandes sébacées
- enfin, une hyperkératose de l'épithélium du canal infundibulaire.

D'autres expériences *in vitro* ont révélé le rôle **pro inflammatoire** du Sq-OOH : il stimule la sécrétion de médiateurs de l'inflammation (IL-6) par les kératinocytes [73].

A noter également que certaines **sécrétions des Propionibacteria** sont pro-oxydantes, favorisant elles-mêmes la production de dérivés oxydés des squalènes. Ces bactéries étant anaérobies¹⁰, elles créent ainsi un environnement favorable pour leur développement en épuisant l'oxygène du canal pilo-sébacé et entretiennent le phénomène de l'acné. De plus, on retrouve chez l'acnéique une quantité plus importante de squalènes, rendant ce phénomène d'autant plus présent.

Autre facteur impliqué, **les rayons UV**. Ils sont en effet également responsables de la peroxydation des squalènes en dégradant leur structure fortement insaturée (Figure 28). A la surface de la peau, les squalènes y sont largement exposés.

¹⁰ Se développent sans la présence d'oxygène.

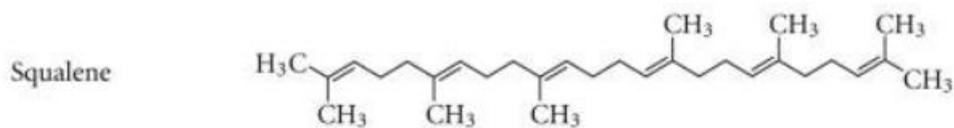


Figure 28 : Structure chimique du squalène

Les phénomènes cités ci-dessus mènent donc à la transformation de certains lipides du sébum en composés **cytotoxiques pour les kératinocytes** et **pro-inflammatoires** [83, 84].

Physiologiquement, l'organisme possède des moyens de défense contre ces lipides peroxydés, qui sont **la vitamine E** et **le glutathion**, éléments majeurs dans la protection cellulaire. Nous verrons au chapitre III.3.3 sur les facteurs favorisant l'acné qu'une carence en ces éléments antioxydants peut mener à la comédogénèse.

L'oxydation du squalène est un phénomène naturel mais chez l'acnéique il est amplifié par plusieurs facteurs : une quantité accrue du squalène dans le sébum, les sécrétions pro oxydantes des Propionibacteria ainsi qu'une possible carence en éléments anti oxydants.

Le cholestérol et dérivés

Le cholestérol est obtenu à partir des squalènes mais est peu produit car la voie de synthèse s'arrête majoritairement à ces derniers.

Nous l'avons vu, les hormones androgènes constituent l'élément majeur du contrôle de la sécrétion sébacée. Une découverte récente est que la GS s'avère être un organe endocrinien elle-même : à partir du cholestérol et de leurs enzymes, les sébocytes sont capables de produire *in situ* des androgènes (Figure 29) pouvant

ensuite fonctionner de façon paracrine, autocrine ou intracrine¹¹ [85,86]. De plus, l'activité de ces enzymes est par ailleurs augmentée chez l'acnéique.

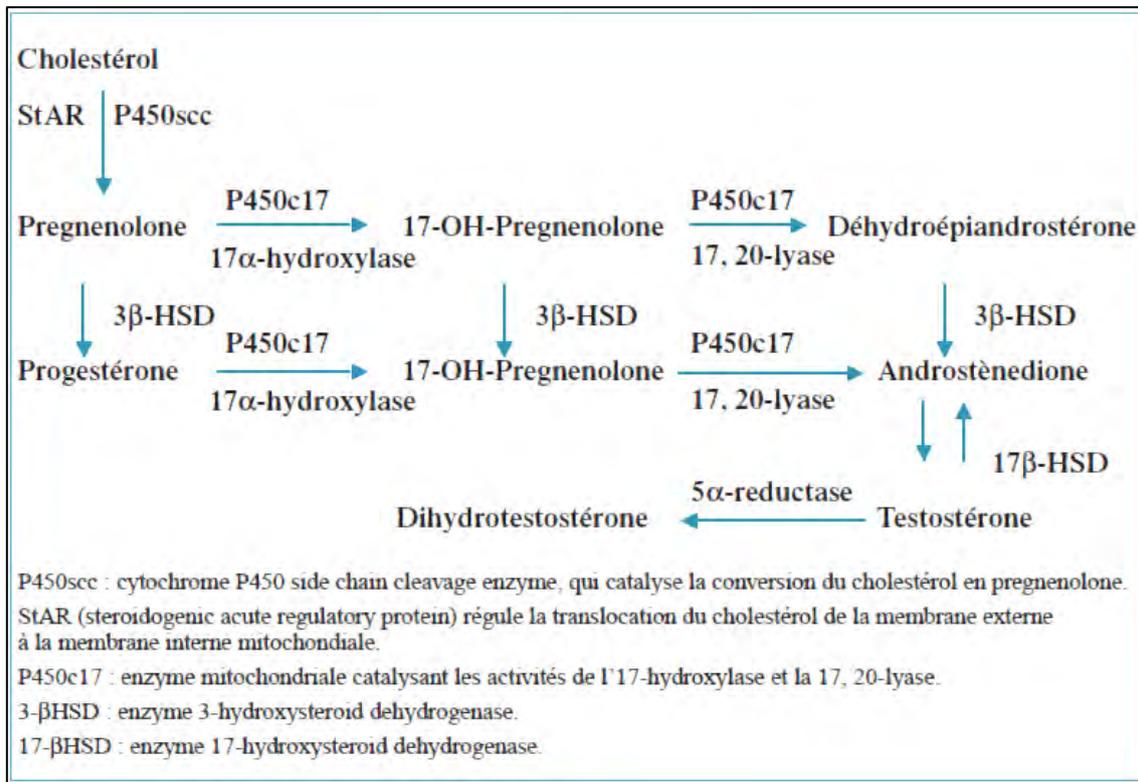


Figure 29 [36] : Synthèse des hormones stéroïdiennes

Conclusion sur les lipides du sébum

Dans la comédogénèse, un certain nombre d'événements spécifiques se combinent pour mener à des lésions acnéiformes. La transformation du sébum, qualitativement et quantitativement en est le point de départ. On retrouve donc chez l'acnéique :

- une surproduction de sébum, favorisée par : les androgènes, les UV, le stress, l'IGF-1, mTORC1
- une carence en acides gras essentiels, notamment en acide linoléique
- une carence en certains éléments antioxydants et protecteurs vis-à-vis des espèces oxydantes, comme le GSH

¹¹ Respectivement : Dont l'action s'exerce sur les tissus voisins ; Agit par l'intermédiaire d'un messenger chimique ; Dont l'action se situe à l'intérieur de la cellule.

- une quantité importante en squalène menant à des dérivés peroxydés pro-inflammatoires et comédogènes, cette peroxydation étant liée à *P. acnes* (Figure 30) et à l'action des rayonnements UV
- un ratio altéré AG saturés / AG insaturés avec augmentation de la production de l'acide sapiénique
- la formation en grande quantité d'AG libres pro-inflammatoires par l'hydrolyse des triglycérides par la lipase bactérienne
- un environnement favorable au développement de la bactérie *P.acnes* (lipides en abondance, environnement anaérobie), ainsi que la création d'un biofilm avec la surexpression de lipases bactériennes qui induit une augmentation d'acides gras libres (acide palmitique et acide oléique), ce qui prépare la phase inflammatoire.

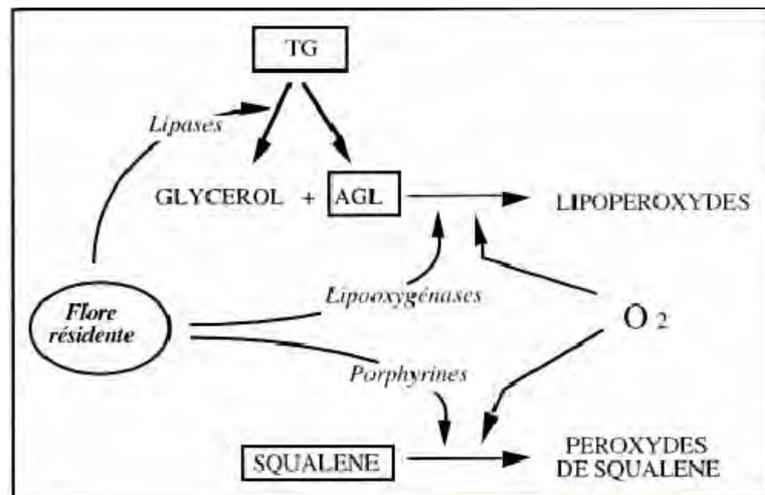


Figure 30 [5] : Relation de la flore cutanée avec les lipides du sébum

2.1.4 Conclusion sur l'hyperséborrhée

L'hyperséborrhée est une condition nécessaire mais non suffisante pour développer de l'acné. Elle ne constitue pas une cause unique et directe dans le développement de l'acné, mais plutôt un facteur de risque. Une augmentation du sébum fournit à *P. acnes* un milieu anaérobie et riche en lipides favorable à son développement.

Par ailleurs, plus qu'une modification de la quantité de sébum, il apparaît plutôt que les modifications qualitatives et quantitatives des lipides sébacés jouent un rôle plus important dans la comédogénèse. L'augmentation de la quantité en squalène et ses dérivés peroxydés, en AG libres comme l'acide palmitique et l'acide oléique, la carence en acide linoléique, tout cela modifie l'environnement physiologique des sébocytes et des kératinocytes et influence grandement la formation des lésions acnéiformes.

En condition physiologique les GS responsables de la sécrétion du sébum sont sous le contrôle des hormones androgènes grâce à la présence de RA. Nous savons maintenant que le sébocyte est équipé de la 5 α -réductase, l'enzyme de la conversion de la T en DHT, forme active de l'hormone. Dans l'acné, de nombreux phénomènes peuvent concourir au développement de la pathologie et expliquer les différences observées entre individus : des taux élevés d'androgènes, une hyperconversion de la T en DHT du fait d'une surexpression ou d'une grande quantité de la 5 α -réductase dans le sébocyte...

Par ailleurs d'autres éléments biochimiques peuvent être impliqués dans l'acné. Nous retiendrons l'insuline et son analogue l'IGF-1, l'hormone de croissance clé pendant la puberté qui amplifie l'action des androgènes ainsi que le complexe mTORC1. Nous avons vu comment ils pouvaient conduire à l'acné.

En réponse à une situation de stress, les neurones hypothalamiques libèrent la CRH tandis que les fibres nerveuses du derme relarguent la substance P, deux neuromédiateurs qui favorisent la lipogénèse et l'inflammation, phénomènes largement impliqués dans l'acné.

La génétique a sa part de responsabilité, mais nous verrons comment l'alimentation influence de tels phénomènes.

Le tableau 2 résume les différents facteurs/médiateurs (hormones, facteurs de croissance, neuropeptides, facteurs de transcription...) impliqués dans la comédogénèse et leurs actions sur les sébocytes et les kératinocytes.

Tableau 2 : Tableau résumant les différents effets cellulaires des facteurs impliqués dans la formation des lésions d'acné.

Facteurs	Cibles	Effets
Androgènes (DHT +++) (alimentation, génétique, IGF-1/insuline, période de la vie)	Sébocytes Kératinocytes	↑ Lipogénèse ↑ IL-1, IL-6 ; TNFα = pro-inflammatoire ↑ Kératinisation
IGF-1 / Insuline (alimentation, génétique)	Sébocytes Kératinocytes Glandes surrénales et gonade	↑ Lipogénèse ↑ Kératinisation ↑ L'activité de la 5α-réductase Favorise l'androgénisme Empêche FoXO1 de supprimer le signal aux RA Active mTORC1
FoXO1	Sébocyte	Suppresseur du signal aux RA Inhibe mTORC1, LXR, SREBP, PPARs
mTORC1 (acide palmitique, lait de vache)	Sébocyte	↑ Lipogénèse
CRH (stress, <i>P.acnes</i>)	Sébocyte Kératinocytes	↑ Lipogénèse ↑ IL-6 et IL-8 = Pro-inflammatoire Prolifération
Substance P (stress)	Sébocyte	↑ Prolifération ↑ Lipogénèse Pro-inflammatoire
Acide oléique (<i>P. acnes</i> , Δ6 désaturase)	Kératinocytes	Favorise la formation d'un biofilm / l'adhésion de <i>P.acnes</i> ↑ IL-1α = ↑ comédogénèse ↑ Kératinisation
Acide palmitique (<i>P. acnes</i> , Δ6-désaturase)	Kératinocytes	↑ IL-17 = ↑ prolifération ↑ IL-6 = ↑ kératinisation Pro-inflammatoire
Peroxydes de squalène (<i>P.acnes</i> , UV, carence en antioxydants et GSH)	Kératinocytes Sébocytes	↑ IL-6 ↑ Kératinisation ↑ Taille des comédons ↑ Lipogénèse Pro-inflammatoires Cytotoxiques

2.2 L'hyperkératinisation

En plus de l'hyperséborrhée, dans le développement des lésions acnéiques s'ensuit une hyperkératinisation des follicules pilo-sébacés. Comme vu précédemment, le sébum est déversé dans le canal excréteur (le canal infundibulaire), jusqu'à s'écouler dans la couche cornée. Dans l'acné on observe une **anomalie de la kératinisation** du follicule se traduisant par une **hyperprolifération**

des kératinocytes qui tapissent le canal infundibulaire [87] ainsi qu'une **augmentation de leur adhésion**, diminuant leur desquamation physiologique.

En conséquence, le sébum produit déjà en grande quantité s'écoule moins bien et se forme ainsi **une rétention** de sébum et de cellules, un « bouchon corné » qui obstrue le canal. Cela provoque une dilatation du follicule pilo-sébacé conduisant à la formation de comédons, c'est **la comédogénèse**.

Ce phénomène est à l'origine de la formation de lésions dites **rétentionnelles**. Il se forme alors :

- soit des **comédons « ouverts »** ou « points noirs » qui résultent de l'oxydation des lipides du bouchon corné au niveau de l'orifice du canal

- soit des comédons fermés ou **microkystes**, des « points blancs » dans lesquels l'orifice de canal est bouché par des kératinocytes se traduisant cliniquement par un élément surélevé blanc de quelques mm de diamètre.

Il existe différents types d'acné : on la caractérise de **rétentionnelle** si elle est constituée uniquement des lésions décrites précédemment (Figure 31), ou bien elle peut être **papulo-pustuleuse** lorsque les comédons fermés évoluent vers **des lésions inflammatoires** (Figure 32). **Une papule** se définit comme une élévation rouge de moins de 10 mm, pouvant être la conséquence de l'inflammation d'un comédon ouvert. Parfois douloureuses, elles peuvent se résorber ou évoluer en pustules. **Une pustule** est une papule avec un sommet purulent. Une acné mixte associe toutes ces formes de lésions en même temps.



Figure 31 [88] : Acné rétentionnelle : présence points noir et de microkyste



Figure 32 [88] : Acné papulo-pustuleuse

2.2.1 Causes

Il a été découvert récemment que les kératinocytes sont eux aussi la cible des **androgènes** en ayant les récepteurs spécifiques ainsi que les enzymes pour les métaboliser. Ils possèdent la 5 α -réductase qui transforme la T en DHT, ce qui crée **un climat androgénique** et nous savons désormais que **les androgènes stimulent la prolifération des kératinocytes** [89]. En outre, l'activité de la 5 α -réductase est plus forte au niveau des kératinocytes de l'infra-infundibulum que dans les kératinocytes épidermiques [90]. Rajoutons aussi que tout comme pour l'hyperséborrhée, la preuve du rôle des androgènes dans la comédogénèse est fournie par la diminution du nombre de comédons sous un traitement anti-androgénique comme Diane 35[®].

L'IGF-1 participe également à l'hyperkératinisation, directement de par sa fonction même de facteur de croissance en activant la voie de signalisation des phosphoinositol-3-kinase (PI3K)-protéine kinase B [91] et indirectement car il active la transduction de signal aux RA comme vu précédemment, donc favorise les effets des androgènes sur la kératinisation.

Le complexe **mTORC1** est aussi capable d'activer la signalisation PI-3K/Akt abordée au chapitre précédent. L'activation de la voie **mTORC1/PI-3K/Akt** stimule la prolifération des kératinocytes [92].

Nous allons voir que la qualité de la composition du sébum peut être une source de l'hyperkératinisation. Chez le sujet acnéique il existe une carence en **acide linoléique** ainsi **qu'une augmentation du taux de squalène et de cires**. Ce déséquilibre altère la composition du sébum et l'environnement physiologique des kératinocytes et serait impliqué dans l'hyperkératinisation de l'épithélium folliculaire, élément majeur de la comédogénèse [77].

L'acide palmitique (AP), qui, rappelons-le est produit par action de lipases bactériennes sur les triglycérides du sébum, a aussi son rôle à jouer : il va stimuler la voie de signalisation TLR2/IL-1 β des cellules dendritiques. L'activation de cette voie favorise la différenciation d'un certain type de lymphocytes T (T helper 17) qui sécrètent alors de l'**IL-17**. L'IL-17 est une cytokine qui **stimule la prolifération des kératinocytes** tandis qu'elle affaiblit leur différenciation. Ainsi, dans l'acné elle perturbe la biologie des kératinocytes. Une augmentation locale du taux d'IL-17 a été retrouvée dans des lésions acnéiques [93]. L'AP entraîne également la synthèse d'**IL-6** par les kératinocytes, Zhou et al. ayant identifié cette cytokine comme stimulant la **kératinisation et la prolifération** [94] tandis que l'ajout d'un anticorps anti-IL-6 diminue cette prolifération.

L'acide oléique quant à lui, est associé à une augmentation de l'**IL-1 α** (chapitre II.2.1.3 sur les lipides sur sébum), élément important impliqué dans le processus. Cette cytokine déclenche l'activation et la prolifération des kératinocytes d'un tissu endommagé pour permettre la réparation tissulaire [95] ; un taux élevé d'IL-1 α est responsable d'une hyperkératinisation et d'une peau desquamante [96]. Elle est d'ailleurs largement retrouvée sécrétée (76%) dans les comédons ouverts [97]. Guy R. et al., [98] ont observé in vitro qu'elle provoque la formation de comédons au niveau des follicules pilo-sébacés mis en culture pendant 7 jours, et ce même à des taux infinitésimaux d'IL-1 α [99]. Ce phénomène peut être enrayé par l'utilisation d'un antagoniste aux récepteurs à l'IL-1 α [100]. Par contre, le grattage ou un traitement topique irritant peuvent augmenter la production d'IL-1.

L'hyperkératinisation peut être également due au **peroxyde de squalène**, dont le rôle comédogène a été évoqué précédemment. Le mécanisme d'action impliqué serait l'augmentation de la synthèse de NF-κB par les kératinocytes qui vont comme l'acide palmitique augmenter la sécrétion **d'IL-6**.

Nous pouvons par ailleurs citer la modification de l'expression de certaines **intégrines** kératinocytaires. Les intégrines assurent la cohésion des kératinocytes et interviennent dans la régulation de leur prolifération. Des recherches ont permis de mettre en évidence la modification d'expression de certaines d'entre elles au sein du canal infundibulaire, ce qui pourrait favoriser la formation de comédons [101].

Enfin, la bactérie ***P. acnes*** peut participer à l'hyperkératinisation :

- en augmentant la sécrétion **d'IL-1** [102]
- en modifiant l'expression de certaines **intégrines** comme cité plus haut [102]
- en activant le système **IGF-1/IGF-1R** [103]
- en favorisant la formation du **peroxyde de squalène**.

2.2.2 Conclusion sur l'hyperkératinisation

Tous les éléments mentionnés ci-dessus concourent à l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé où les kératinocytes prolifèrent mais ne desquament pas. S'ajoute à cela une grande quantité de sébum produit qui s'écoule alors difficilement, cela aboutit à une rétention sébacée, c'est la formation du microcomédon ou microkyste (lésion rétionnelle). Se constitue alors un « sac » rempli de bactéries, de lipides sébacés cytotoxiques et de débris cellulaires qui devient un milieu propice à l'inflammation, la lésion est alors rouge (papule, pustule). La rupture du contenu de ce sac dans le derme déclenche une réaction inflammatoire exacerbée par la présence de *P. acnes*, la lésion est alors plus profonde (nodules).

2.3 L'inflammation

La phase inflammatoire est initiée par l'action cytotoxique sur les kératinocytes des lipides oxydés du sébum. Elle apparaît fortement majorée par la colonisation du canal pilo-sébacé par *P. acnes* ainsi qu'au **chimiotactisme des polynucléaires** (PN).

2.3.1 Action de *Propionibacterium acnes*

Plutôt qu'infectieux, *Propionibacterium acnes* joue un rôle **pro-inflammatoire**, cet effet est lié aux nombreuses enzymes sécrétées (lipases, protéases) ainsi qu'aux réactions immunologiques que ces sécrétions engendrent.

Cette bactérie commensale est capable de produire un **biofilm** sur la peau : ce biofilm est constitué de colonies de bactéries s'entourant de polysaccharides extracellulaires qui vont agir comme **une glue qui lie les kératinocytes du canal infundibulaire entre eux**, formant ainsi un **bouchon corné** qui favorise la formation de comédons. De plus, par rapport à une population de bactéries libres bien moins nombreuses (un biofilm peut rassembler des colonies de milliers de bactéries), l'activité de la lipase bactérienne se trouve augmentée et cela renforce l'irritation et l'inflammation. En outre, ce biofilm est sans doute l'explication au retard de pénétration et d'action des agents antimicrobiens et au besoin de conduire un traitement sur le long terme.

Chez l'acnéique on observe un **infiltrat de lymphocytes T CD4+** autour des follicules pilo-sébacés et ce très précocement, avant même la formation des comédons. Il se pourrait que **l'IL-1** soit responsable de cette migration [104]. *P. acnes* stimule **l'immunité humorale**¹² : l'organisme est capable de produire des anticorps dirigés contre des molécules de surface de la bactérie [105]. Contre toute attente, plutôt que la concentration en bactéries, c'est **le taux d'anticorps** produits contre les antigènes de *P. acnes* qui est corrélé à **l'inflammation** et à **la gravité de**

¹² Immunité qui fait intervenir les anticorps.

l'acné. On retrouve en effet chez les patients qui montrent une inflammation importante des lésions une réaction immunitaire qui n'est pas retrouvée chez des patients sains [106].

- ⇒ *P. acnes* active donc un **mécanisme immunitaire acquis**, qui conduit à un infiltrat de nombreuses cellules. Cet effet mène à une réaction inflammatoire importante qui se traduit cliniquement par **une acné inflammatoire**, exacerbée par une **prédisposition génétique** à produire des anticorps contre la bactérie.

Dans une récente étude menée par Nakatsuji et al. [107], **des souris ont été immunisées contre un antigène de *P.acnes*** (une enzyme ancrée dans la membrane, la sialidase), puis les anticorps produits ont été prélevés : ils ont ainsi créé un « **vaccin** » ciblant un antigène spécifique de la bactérie. Ils ont ensuite utilisé ce vaccin *in vitro* sur une culture de sébocytes humains mis en contact avec des colonies de *P. acnes* : le sérum anti-antigène a neutralisé la cytotoxicité de la bactérie ainsi que la production d'IL-8 (cytokine inflammatoire) par les sébocytes, deux mécanismes normalement causés par la bactérie. De plus, les souris montrent une immunité protectrice vis-à-vis de la bactérie *in vivo* car le traitement empêche la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages.

- ⇒ Ce vaccin dirigé contre un antigène spécifique de *P. acnes* a permis d'enrayer l'inflammation et a protégé les sébocytes de la cytotoxicité de la bactérie. De nombreux autres travaux doivent être menés mais cette découverte montre le potentiel de ces vaccins à représenter de futurs traitements contre l'acné.

La bactérie sécrète **des protéases** et favorise un **stress oxydatif** au niveau de l'épiderme : ces mécanismes ont des effets pro inflammatoires au niveau des lésions acnéiques. Les protéases stimulent notamment la voie des PAR-2 (*Proteas Activated Receptor-2*) et favorise la production de cytokines pro inflammatoires (l'IL-1 α , l'IL-8, le TNF- α) ainsi que la production de **MMPs** (métalloprotéases matricielles) [108]. Ces MMPs sont produites fortement par les sébocytes et les kératinocytes en cas de lésions inflammatoires. Elles dégradent la MEC et participent ainsi à **l'expansion de l'inflammation** au niveau du derme et à la formation de cicatrices [109].

Les molécules de la membrane bactérienne se comportent comme des **antigènes** (peptidoglycanes, lipoglycanes) et activent **les Toll-like Receptor (TLR)** transmembranaires des **kératinocytes**, des **sébocytes** ainsi que ceux des **macrophages**. Ces TLR jouent un rôle majeur dans l'immunité innée et conduisent à la production de nombreuses **cytokines inflammatoires** (IL-1 α , IL-6 ; IL-8, TNF- α ...) [102,110]. Ainsi suite à l'activation des TLR, les sébocytes synthétisent **l'IL-8**, un médiateur important de l'inflammation. Les **glucocorticoïdes** peuvent également réguler positivement l'expression des TLR2 des kératinocytes et, ainsi exacerber l'acné [111].

Par ailleurs, la bactérie *P. acnes* influe également sur la qualité du sébum. **La lipase** qu'elle sécrète est en effet responsable de l'hydrolyse des triglycérides du sébum en **acides gras libres**. Ils induisent une forte **réaction inflammatoire** et participent au **chimiotactisme** qui attire les polynucléaires neutrophiles (PN). Certains d'entre eux comme l'acide oléique favorisent l'adhérence de la bactérie sur les follicules (biofilm), provoquant un cercle vicieux. Rappelons aussi que *P. acnes* peut favoriser **la peroxydation du squalène** conduisant à des espèces cytotoxiques pour les kératinocytes, pro-inflammatoires et comédogènes.

La figure 33 résume les principaux rôles de la bactérie sur le sébum, les sébocytes et les kératinocytes.

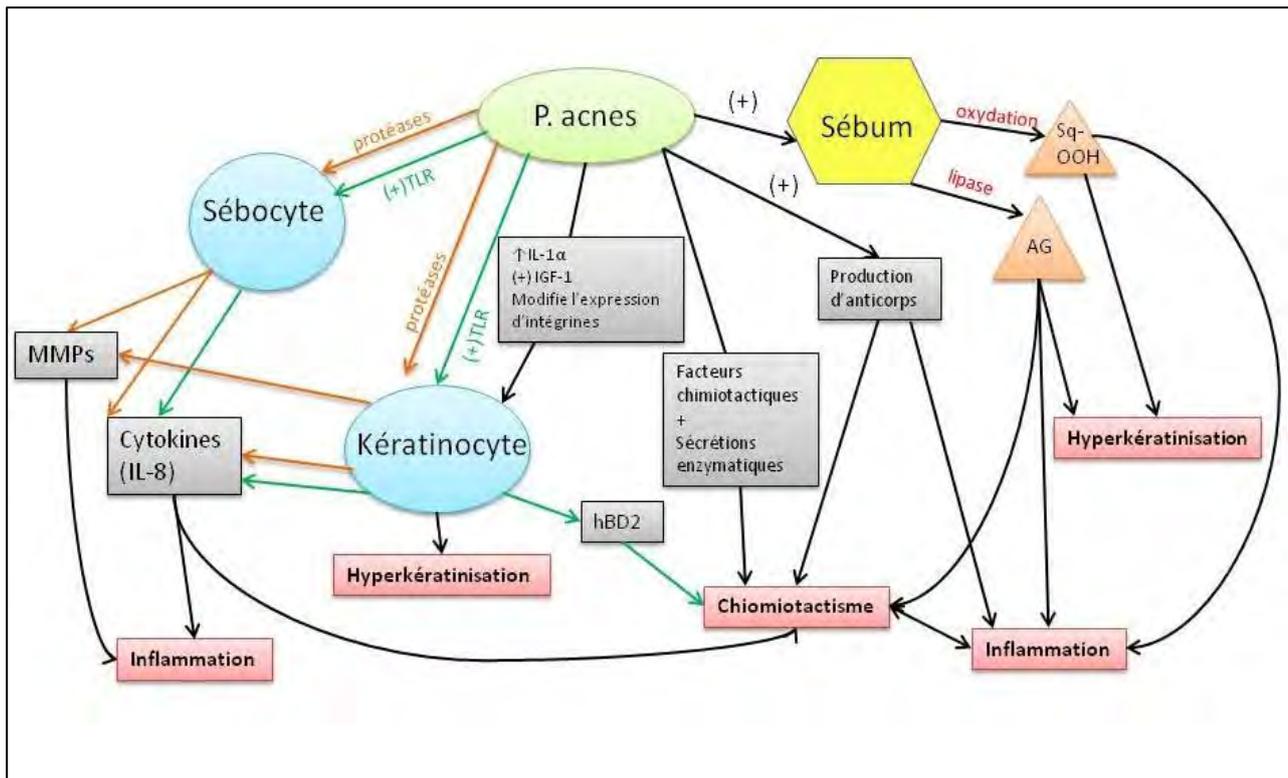


Figure 33 : Mécanismes d'action de *P. acnes* sur le sébum, les sébocytes et sur les kératinocytes
 Légende : Sq-OOH : peroxyde de squalène ; AG : Acides gras ; (+) : stimule / active

2.3.2 Autres causes de l'inflammation

La **DHT** (dihydrotestostérone, forme active de l'hormone) peut, au sein du sébocyte, augmenter la production d'éléments pro-inflammatoires comme **l'IL-1 α** , **l'IL-6** et **le TNF α** , [112].

Les modifications des lipides sébacés ne jouent pas seulement un rôle dans la phase d'hyperkératinisation mais se retrouvent aussi à favoriser l'inflammation.

Tout comme les molécules de la membrane bactérienne, **l'acide palmitique** va agir comme un « signal de danger » du follicule sébacé : il active les récepteurs TLR des sébocytes et des macrophages, et est ainsi responsable de la sécrétion d'un grand nombre de cytokines inflammatoires par ces deux types cellulaires [113].

⇒ D'une manière générale, un excès d'AG libres dans le sébum apparaît comme déclencheur d'un signal de danger. Ces AG sont **irritants, comédogènes** et peuvent conduire à **la rupture du sac folliculaire** (libération de son contenu dans le derme, point de départ d'une future réaction inflammatoire).

La carence en acide linoléique, AG essentiel, qui normalement diminue la phagocytose et joue un rôle protecteur vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène [114], contribue de ce fait à empirer la phase inflammatoire.

Par ailleurs on observe chez l'acnéique **une augmentation** non seulement **des taux d'IL-1** (versus patients sains) mais également **du nombre de récepteurs à l'IL-1** dans les kératinocytes ainsi que dans les cellules basales de l'infra infundibulum du follicule sébacé [104]. Il en résulte que même des taux faibles en IL-1 peuvent stimuler ces récepteurs et déclencher une réaction inflammatoire lorsqu'elle est sécrétée dans le milieu extérieur (des kératinocytes vers le derme). Le rôle inflammatoire de l'IL-1 α a en effet été démontré par Camp et al. [115] qui, suite à l'injection intradermique de cette cytokine ont observé un érythème accompagné d'un infiltrat leucocytaire.

Les patients avec une acné inflammatoire montrent des neutrophiles qui produisent 43% de plus de peroxyde d'hydrogène (versus acné non-inflammatoire) [116], une espèce hautement cytotoxique pour les cellules.

Mise au contact des sébocytes, **la substance P** peut aussi être impliquée dans les phénomènes inflammatoires en favorisant l'expression d'IL-6 et d'IL-8 et de TNF- α par ces cellules de la GS.

2.3.3 Chimiotactisme des polynucléaires

Un certain nombre de facteurs vont exercer un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles :

- **Les acides gras** provenant des triglycérides hydrolysés dans la GS sous l'action de la lipase bactérienne.

- **L'IL-8** produite par les sébocytes et les kératinocytes suite à l'activation des TLR par *P. acnes*.
- **Les sécrétions enzymatiques et autres facteurs chimiotactiques** libérés par *P. acnes*
- **Le hBD2** (Human β Defensine 2), peptide anti-microbien surexprimé dans les kératinocytes des lésions acnéiques dont l'expression fait suite à l'activation de la voie des TLR [117].
- **Les PN, sur place, vont activer des kératinocytes** et induire une sécrétion de cytokines pro-inflammatoire par ces cellules de la peau ce qui majore le chimiotactisme des PN en les maintenant sur place, créant un œdème.

Les neutrophiles attirés dans l'espace périfolliculaire pénètrent le follicule sébacé avant sa rupture et libèrent leurs **enzymes protéolytiques** pour lyser *P. acnes*. Ces enzymes conduisent à la rupture du sac rétentionnel [118]. Lorsque le contenu du follicule est déversé dans le derme, le chimiotactisme est intensifié et les neutrophiles affluent massivement autour du foyer folliculaire : la réaction inflammatoire est à son maximum.

2.3.4 Conclusion sur l'inflammation

Les étapes de l'inflammation et leur « ordre chronologique » demeurent à ce jour pas tout à fait établis. Il semblerait, plutôt que d'après le déroulement classique des événements « hyperséborrhée / hyperkératinisation / inflammation » observé dans la physiopathologie de l'acné, un infiltrat précoce de LTCD4+ survienne de façon antérieure à l'hyperkératinisation.

Quoiqu'il en soit, la colonisation par *P. acnes* et son adhésion grâce à un biofilm sont les principaux acteurs dans l'exacerbation et la pérennisation de la phase inflammatoire de l'acné. Par ailleurs l'immunité acquise déclenchée par cette bactérie reste un sujet à approfondir pour mieux comprendre son rôle et permettra peut-être de trouver de nouvelles pistes de traitement.

L'entretien de la phase inflammatoire apparaît aussi liée chimiotactisme des neutrophiles. Attirés par de nombreux facteurs (les cytokines produites par les sébocytes, les kératinocytes et les macrophages, les sécrétions enzymatiques bactériennes, les acides gras libres, le peptide hBD2...) ils vont entretenir l'inflammation et à terme, conduire à la destruction de *P. acnes* et à la rupture du sac comédonien.

2.4 Conclusion sur la physiopathologie de l'acné

Les données scientifiques de la littérature sur l'acné étant de plus en plus nombreuses cela nous permet de mieux comprendre la physiopathologie de l'acné.

Plutôt qu'un enchaînement chronologique bien défini d'étapes isolées les unes par rapport aux autres, il apparaît que la comédogénèse soit le résultat d'une sorte « d'engrenage » résultant d'une combinaison d'éléments interdépendants.

L'hyperséborrhée est principalement sous le contrôle des hormones androgènes, mais de nombreux autres facteurs (l'IGF-1, l'insuline, mTORC1, la CRH, la substance P, le stress, la génétique...) y participent également.

Dans la formation des comédons et comme point de départ à la réaction inflammatoire, l'hyperséborrhée mais surtout les altérations qualitatives et quantitatives du sébum (augmentation du squalène et de sa peroxydation, carence en acide linoléique, production d'acides gras libres par hydrolyse des triglycérides...) jouent un rôle primordial en amont.

A la grande quantité de sébum produit, s'ajoute le phénomène de kératinisation du canal pilo-sébacé qui conduit à la formation d'une rétention sébacée : il se forme un « bouchon corné », mélange de débris cellulaires, de lipides sébacés et de bactéries se traduisant cliniquement par des microkystes ou des microcomédons. Véritable nid propice à l'inflammation, ces lésions peuvent évoluer en papules ou pustules.

A terme, la rupture du sac rétentionnel ainsi qu'une combinaison d'éléments (prédisposition génétique à produire des anticorps contre *P. acnes*, production de cytokines inflammatoires, chimiotactisme des neutrophiles etc.) initie la phase inflammatoire de l'acné. Cette phase inflammatoire sera exacerbée et pérennisée par l'action de la bactérie *P. acnes*.

La figure 34 résume les grands mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'acné.

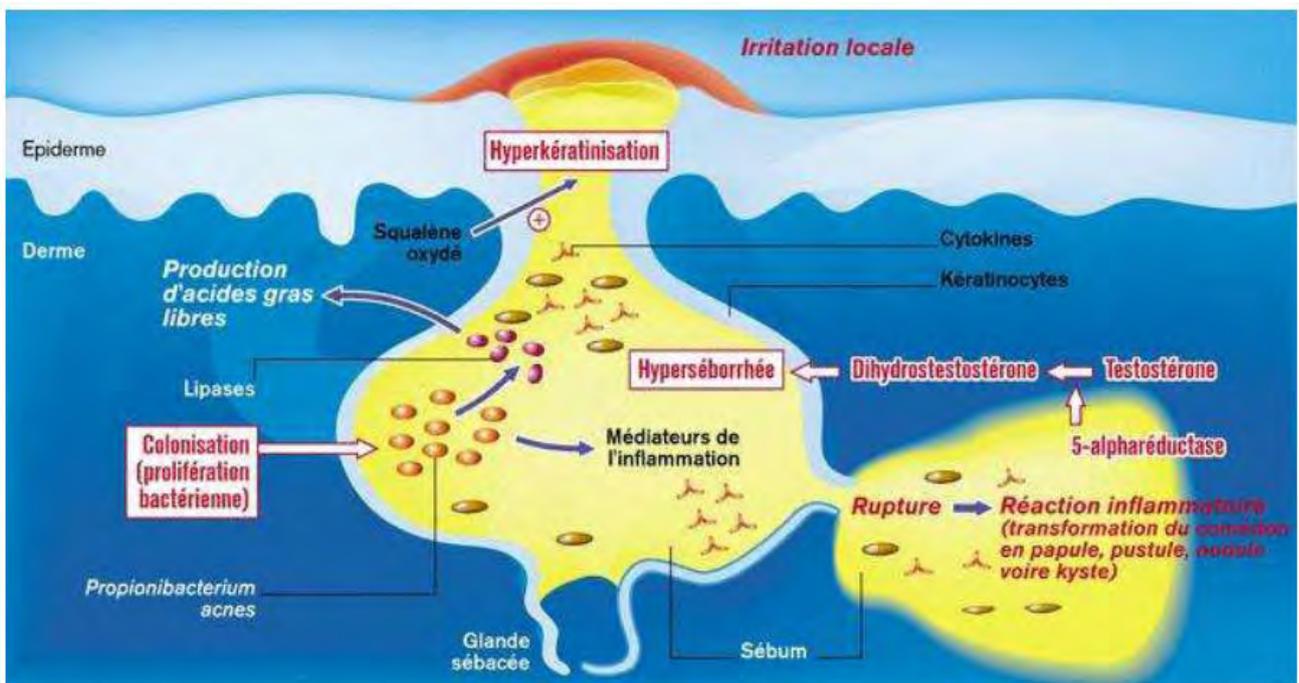


Figure 34 [119] : Résumé des mécanismes physiopathologiques dans la formation de comédons.

III. Implication de l'alimentation dans le développement, l'entretien et le traitement de l'acné

Sur la base des données de la littérature, nous examinons le rôle de l'alimentation dans l'apparition de l'acné. En effet, une grande variété d'aliments sont montrés du doigt, et principalement **les laitages** et **les aliments à index glycémique élevé** ; sur ce sujet, nous aborderons aussi d'autres éléments en jeu comme la carence en **éléments antioxydants**, ou encore le rôle de **l'alimentation occidentale**. Enfin nous aborderons les facteurs alimentaires qui s'avèrent

potentiellement **protecteurs** contre l'apparition des lésions d'acné. En conclusion, nous discuterons ce que pourrait être **une alimentation « anti-acné »**.

1. Historique

Des études épidémiologiques sur les populations « chasseurs-cueilleurs » ou sociétés « non-occidentalisées » montrent que l'incidence de l'acné y est faible et qu'elle augmente lorsque ces populations tendent à une alimentation et un mode de vie occidentaux [120].

L'implication potentielle de l'alimentation dans le développement de l'acné n'est pas nouvelle. Le lien était déjà abordé en 1887 [121] époque durant laquelle la restriction en certains aliments faisait partie intégrante de la thérapie contre l'acné. En 1931 [122] une étude suggère l'existence d'une intolérance au glucose chez les patients acnéiques, à qui il était ainsi conseillé d'éviter la consommation de glucides et d'aliments riches en sucres. En 1949, Robinson associait la gravité de l'acné avec la consommation de laitages [123]. Enfin en 1959, une étude démontre une diminution de la sévérité de l'acné parmi des patients qui suivirent une alimentation faible en graisses et en acides gras saturés [124].

Cependant, les innovations thérapeutiques fleurissant dans les années 50 (parmi elles le traitement par tétracycline), ainsi que les conclusions tirées de deux études (Fulton et al. [125] et Anderson et al. [126]) réfutant l'implication de l'alimentation dans l'affection, études pourtant fortement biaisées, ont suffi à ce que la plupart des dermatologues ne croient plus au lien alimentation/acné.

En 1969 **Fulton et al.** [125] ont évalué l'effet de la consommation de chocolat dans une étude en simple aveugle. Un total de **65 sujets** était chargé de manger **une barre chocolatée** quotidiennement pendant 4 semaines, puis après une période de 3 semaines de « repos », de consommer de nouveau une barre non chocolatée (servant de contrôle), pendant 4 autres semaines (total de 11 semaines). L'effet du chocolat a été évalué en considérant l'augmentation ou la diminution (fixée à 30%) du nombre total de lésions acnéiques. **Les résultats ne montrant pas une**

aggravation de l'acné, l'auteur en a donc conclu que le chocolat n'avait aucun impact. Cette étude ne permet pas de conclure sur l'effet du chocolat sur la peau. Cette conclusion découle des observations de la littérature qui sont décrites à la suite :

- la durée de l'étude semble trop courte pour mesurer un effet sur les lésions d'acné car elle ne permet pas de suivre l'évolution naturelle de la formation de comédons. En effet, en examinant la littérature, la durée de l'essai nécessaire devrait être plus longue (12 semaines) [127].
- le contrôle semble inapproprié car la barre utilisée contient autant de glucides et de graisses totaux que la barre chocolatée étudiée [128].
- l'auteur prend en compte le résultat de l'augmentation ou de la diminution des lésions seulement à partir d'une variation de 30% comparé à l'état initial.
- enfin, l'auteur ne distingue pas les différents types de lésion : si les comédons des patients évoluent en lésions inflammatoires (pustules) le résultat reste que le nombre de lésions est inchangé, alors qu'il y a eu un changement clinique significatif [129].

Peu après, en 1971 Anderson étudie à son tour le lien alimentation/acné en suivant un groupe de **27 personnes** atteintes d'acné. Ces individus divisés en petits groupes dont l'auteur ne spécifie pas le nombre sont chargés de consommer quotidiennement pendant **une semaine** soit du **chocolat**, du **lait**, des **arachides grillées** ou du **soda**. A la fin de cette semaine d'étude, les participants n'ont pas présentés de nouvelles irruptions de lésions acnéiques : l'auteur conclut alors que l'alimentation n'a pas d'incidence dans l'acné.

Encore une fois, l'étude présente de nombreux biais : la taille de l'échantillon, la courte durée d'investigation, le manque d'analyse statistique, l'absence d'un groupe témoin, le manque de considération de l'alimentation des individus avant l'étude...

Alors qu'elles comportent de nombreuses limites ces deux études ont suffi à conduire à **un consensus général réfutant l'association entre l'alimentation et l'acné.**

Plus important encore, ces études ont été conduites bien avant que certaines notions soient connues, comme : **l'index et la charge glycémiques** des aliments, le rôle du **système endocrinien** dans la pathogénèse de l'acné, ou encore **le temps** nécessaire pour qu'un traitement influe sur le développement de la dermatose.

Finalement depuis les années 2000, grâce à une meilleure compréhension de la pathologie et au regard de son caractère multifactoriel, la question revient au centre des recherches, les dermatologues et les diététiciens s'intéressent de nouveau à la relation entre l'acné et l'alimentation [130].

2. L'équilibre alimentaire et la peau : les dermatoses carencielles [131]

L'alimentation joue un rôle très important sur l'état et la santé de la peau. La peau a besoin d'être nourrie, elle reçoit les nutriments dont elle a besoin par l'irrigation du système sanguin cutané comme vu au chapitre I.7. Les altérations cutanées remarquées en cas de carences globales ou spécifiques en sont la preuve.

Les carences en nutriments peuvent résulter d'un apport alimentaire insuffisant, d'une malabsorption intestinale ou de pertes excessives (diarrhées chroniques) et leur effet est souvent **réversible par une correction nutritionnelle**.

Les carences globales

Elles sont dues à une pénurie alimentaire chronique et concernent surtout les pays en développement. On compte parmi elles deux syndromes carenciels : le marasme et le kwashiorkor. L'alcoolisme chronique est aussi une cause de carence globale due à une insuffisance pancréatique et des troubles hépatiques, on peut notamment observer chez ces patients une pellagre. Il s'agit d'une maladie due à une carence en vitamine B₃ et en tryptophane et, se manifeste par une dermatite touchant les parties du corps exposées au soleil (visage, cou, dessus des mains, bras...), une diarrhée et une démence.

Le marasme résulte d'un jeûne complet qui conduit à une carence énergétique. La peau apparaît **flasque, sèche et ridée**.

Le kwashiorkor est un syndrome de malnutrition protéino-énergétique de la première enfance. Il est la conséquence d'un déficit d'apport alimentaire en protéines et concerne les enfants de 6 mois à 3 ans, après le sevrage du lait maternel. Il touche les pays en voie de développement et surtout l'Afrique tropicale et équatoriale dont l'alimentation repose principalement sur les féculents. Les signes cutanés sont : une dépigmentation cutanée, des plaques violines qui évoluent vers la desquamation [132]. La peau est **sèche et craquelée** et dans les formes graves peuvent apparaître des plaques d'érosion.

Enfin, **les personnes âgées** peuvent souffrir de carences nutritionnelles (isolement, troubles mnésiques etc.). Cela se manifeste par des **retards à la cicatrisation** (carence protéique) ou encore par des cas de **prurits chroniques** (carence en fer ou acides gras essentiels).

Les carences sélectives

Le tableau 3 ci-dessous rassemble les éléments nutritionnels pouvant faire l'objet de carences sélectives ainsi que leurs manifestations cutanées. Ces états de carence sont aujourd'hui très rares, on parle plus souvent de subcarence (carence légère et asymptomatique).

Tableau 3 [131] : Les carences sélectives et leurs manifestations cutanées

Nutriments	Sources dans l'alimentation	Manifestations cutanées de la carence
Vitamine C	Fruits et légumes	Hyperkératose folliculaire Retard à la cicatrisation
Vitamine A	Foie, œufs, beurre, légumes	« Peau de crapaud » = Papules kératosiques folliculaires Xérose
Vitamine B₁	Levure de bière, foie, viande, céréales, certains légumes	Œdème mou des membres inf. Dermite séborrhéique
Vitamine B₂	Lait, viande, poisson, œufs	Atteinte faciale ressemblant à une dermite séborrhéique
Vitamine B₃	Céréales	Plaques érythémateuses et douloureuses sur zones corporelles photo exposées
Vitamine B₅		Alopécie Canitie Ulcérations cutanées es extrémités
Vitamine B₆	Œufs, légumes secs	Lésions érythémateuses Xérose diffuse
Vitamines B₈	Levure, foie, œufs, production endogène	Désquamation des extrémités
Vitamine B₉	Foie, levures, végétaux, lait	Pigmentation brun-gris des zones photo exposées
Vitamine B₁₂	Viande	Hyperpigmentation cutanée diffuse
Zinc	Coquillage, crustacés, légumes, noix	Eruptions eczématiformes Plaques brunes peu desquamantes Dermatose faciale Lenteur à la cicatrisation
Acides gras essentiels	Série n-3 : poissons Série n-6 : huiles végétales	Xérose diffuse Aspect proche de la dermite séborrhéique
Fer	Viandes rouges, huîtres, certains légumes	Prurit généralisé Perlèche

La peau est un organe à part entière qui a des besoins biochimiques importants pour son bon état de fonctionnement. Les réelles carences ont donc une forte influence sur l'état cutané, d'autant qu'elles mettent en jeu le pronostic vital.

Une alimentation équilibrée reposera donc sur un apport normal et varié afin d'apporter tout le panel de nutriments nécessaires à la santé de la peau.

3. Les facteurs favorisant l'acné

3.1 Le lait

3.1.1 Implication du lait : les données de la littérature

Adebamowo et al. publient trois études importantes :

- une étude rétrospective réalisée en 2005 [133] a consisté à interroger sur la base d'un questionnaire 47 355 femmes adultes sur leurs habitudes alimentaires du temps où elles fréquentaient le lycée.
- à travers l'étude prospective de 2006 [134], les chercheurs examinent pendant 3 ans 6094 adolescentes âgées de 9 à 15 ans. Les sujets reportaient leur alimentation ainsi que le nombre de lésions acnéiques.
- enfin en 2008 [135], de la même façon qu'en 2006, ils suivent 4237 adolescents de 9 à 15 ans.

Ces trois études ont montré une corrélation positive entre les laitages et l'acné, plus particulièrement le lait écrémé (étude 2006).

Cependant, elles ne permettent pas à elles seules d'affirmer solidement le lien entre le lait et l'acné, car elles comportent de nombreuses limites : l'étude de 2005 est rétrospective, elle repose sur des souvenirs lointains remontant à une dizaine d'années (donc imprécis) ; les études de 2006 et de 2008 reposent sur l'auto-évaluation des sujets non contrôlée par un médecin et ne précisent pas si le lait consommé est entier ou allégé en matières grasses. Elles sont basées sur des mesures non objectives et elles sont non randomisées ni contrôlées par un groupe témoin.

Néanmoins, nous pouvons souligner le fait que l'auteur a tout de même montré une corrélation positive dans trois populations différentes de taille importante ; à l'avenir des enquêtes plus approfondies sont donc justifiées, mais

exigent des essais cliniques contrôlés et randomisés pour fournir des preuves solides.

3.1.2 Le lait et l'acné : mécanismes impliqués

Le lait produit par les femelles mammifères est, à la base, destiné à nourrir leur progéniture. Il est donc constitué d'un mélange spécifique d'éléments anabolisants dont le bébé a besoin spécifiquement pour grandir et se développer. En 1995, une liste de plus de 60 molécules retrouvées dans le lait a été publiée, on y retrouve : des facteurs de croissance, des hormones stéroïdiennes, des hormones reproductrices ou non, l'insuline, l'IGF-1, la GRH (*gonadotropin-releasing hormone*)... Ainsi, en consommant le lait de vache, les hommes sont exposés à toutes ces molécules.

Pour expliquer le rôle du lait dans le développement et l'aggravation de l'acné, plusieurs hypothèses ont été formulées sur les mécanismes en jeu, elles concernent : (a) l'apport en hormones exogènes et en (b) hormones de croissance contenues dans le lait, (c) la réaction hyperinsulinique et (d) l'activation de mTORC1 que son ingestion peut induire.

Les hormones exogènes

Nous avons vu dans le chapitre sur le contrôle de la sécrétion sébacée (Chapitre II.2.1.2), le rôle des hormones endogènes et leur implication dans le développement de l'acné.

Or, le lait contient **des précurseurs de la testostérone** comme l'androstènedione et la dehydroepiandrosterone-sulfate ; *in vivo*, la testostérone est ensuite convertie en **DHT** dans le sébocyte (Chapitre sur le contrôle de la sécrétion sébacée II.2.1.2).

Ont pu également être dosés dans le lait de vache **des précurseurs de la dihydrotestostérone (DHT)**, comme la 5 α -pregnanedione, la 5 α -androstanedione

qui ne sont qu'à quelques réactions enzymatiques de la **DHT** (l'unité pilo-sébacé étant équipée des enzymes responsables), l'acteur principal incriminé dans l'acné [136] (Figure 35).

Le lait, par sa composante hormonale, peut donc influencer le développement et l'aggravation de l'acné.

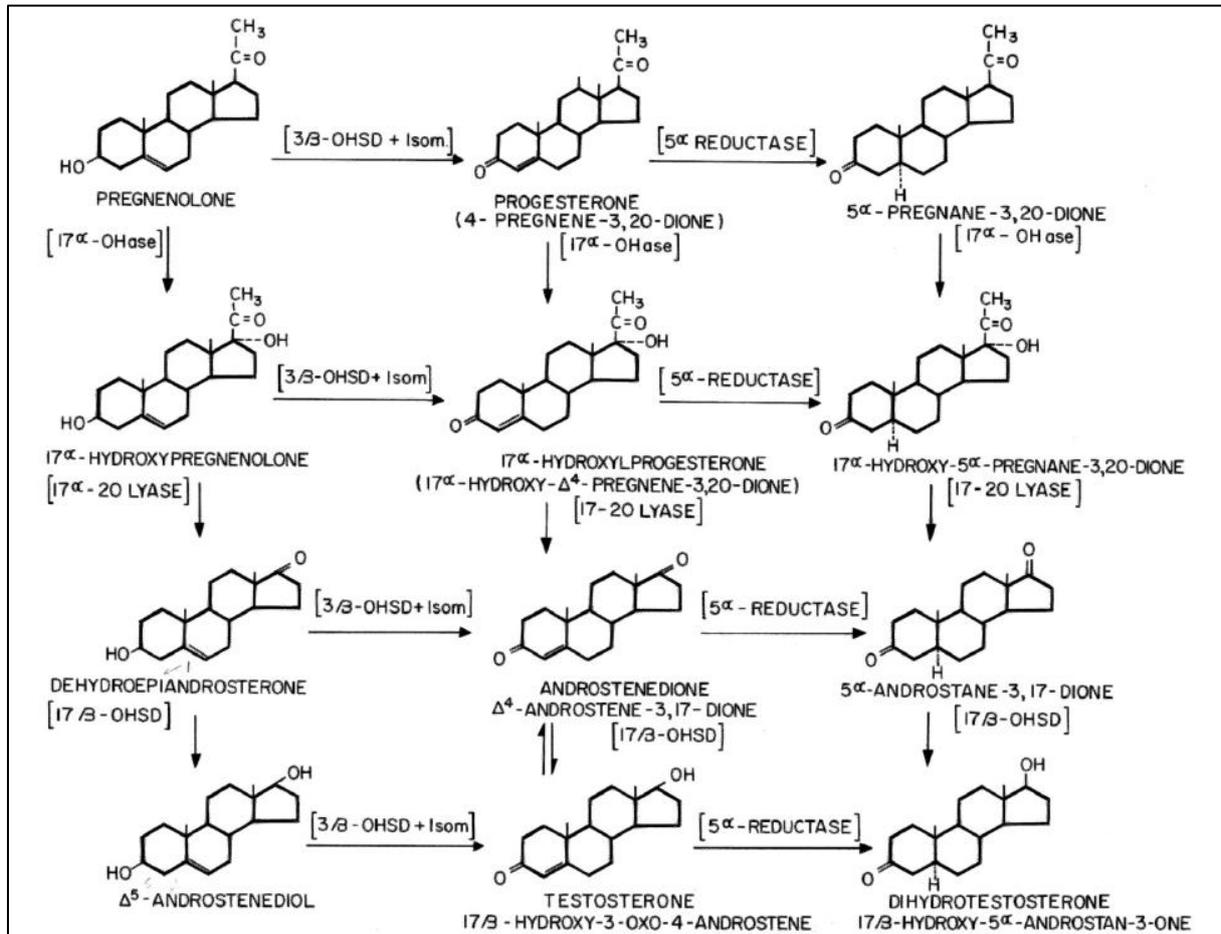


Figure 35 [137] : Stéréochimie des précurseurs de la DHT

Les facteurs de croissance

Il a été observé que les taux sanguins de facteurs de croissance chez les adolescents et les jeunes adultes sont corrélés fortement à la courbe de prévalence de l'acné dans les populations étudiées [138]. Le facteur de croissance qui retient particulièrement notre attention est **l'IGF-1**, pour lequel des taux élevés ont été retrouvés chez des femmes adultes présentant de l'acné versus contrôle [139,140].

La production de cette hormone par le foie est stimulée par l'hormone de croissance (GH ou *growth hormone*).

Nous avons vu au chapitre II.2.1.2. que l'IGF-1 stimule entre autre non seulement la lipogénèse dans les sébocytes (hyperséborrhée) mais aussi la prolifération des kératinocytes, et augmente également la biodisponibilité et la bioactivité des hormones androgènes. L'IGF-1 représente donc un facteur important dans la physiopathologie de l'acné à de nombreux niveaux.

Le lait contient de l'IGF-1, dont la concentration reste élevée après la pasteurisation et possiblement même après la digestion, car ce facteur serait protégé par des protéines [141]. De plus, **l'IGF-1 bovine possède la même séquence en acides aminés** que l'IGF-1 humaine, elle est donc capable de se fixer sur les mêmes récepteurs et d'avoir sa propre activité.

En 2007, une étude de Rich-Edwards consiste à faire consommer pendant 4 semaines 710 ml de lait UHT (*ultra-heat-treated*) à des enfants mongoliens pré pubères non habitués à la consommation de cet aliment. Les résultats ont montré une augmentation des taux sériques d'IGF-1 de 23% [142].

La consommation de lait stimulerait la production d'IGF-1 endogène [143], cela étant conforté par une étude de Melnik et al conduite en 2013 [144]. En effet, **les acides aminés contenus dans le lait favoriseraient la synthèse hépatique d'IGF-1 chez le consommateur**. En particulier, **le tryptophane** (Trp), dont la plus grande source est l' α -lactalbumine retrouvée dans **le lactosérum** [145].

Par ailleurs, l'association entre la consommation de lait et l'acné apparaît plus forte pour **le lait écrémé** que le lait entier (Adebamawo et al. 2005 [133]). Le lait écrémé est un lait qui est traité pour devenir faible en matière grasse. Or, les hormones androgènes se retrouvent principalement dans la phase lipidique (de la même façon que les vitamines liposolubles) : le lait écrémé est donc moins chargé en hormones que le lait entier. Ces observations suggèrent que l'acné liée au lait est influencée par d'autres facteurs qui ne se retrouvent pas dans cette phase riche en matières grasses. Il se pourrait que cela provienne du lactosérum et de la caséine :

les protéines du lactosérum (20% des protéines du lait) sont des inducteurs potentiels d'une **hyperinsulinémie** postprandiale, tandis que **la caséine** augmente la concentration en **IGF-1** [146]. Une autre façon pour la consommation de lait de participer à la comédogénèse.

Adebamawo suggère que la biodisponibilité des facteurs comédogènes augmente lorsque le lait contient moins de matière grasse. Le fait d'écrémer le lait modifierait sa composition et le rendrait d'avantage comédogène.

⇒ Ainsi, l'ingestion de lait induit une augmentation plasmatique des taux d'IGF-1. Cette augmentation peut être expliquée par deux mécanismes : le premier est lié à l'absorption directe possible dans le tractus digestif de l'IGF-1 présent dans le lait ; le second mécanisme, sans doute le plus important, peut s'expliquer par une stimulation de la production endogène d'IGF-1 sous l'action de composants du lait dont le tryptophane, la caséine.

L'insuline

L'insuline est impliquée dans la comédogénèse de deux façons : en plus d'agir sur ses propres récepteurs, elle peut aussi avoir une action sur les récepteurs à l'IGF-1 du fait de la similitude de structure entre les deux molécules. Ces deux voies d'activation mènent à la lipogénèse, à l'hyperkératinisation ainsi qu'à l'activation de la voie des androgènes (Chapitre II.2.1.2).

En raison de sa teneur en **glucides** le lait va induire une réponse insulinémique. Une étude menée en 2005 [147] révèle que cette **réponse insulinémique** est en fait **3 à 6 fois supérieure** à ce que l'on pourrait attendre compte tenu de sa faible charge glycémique (notion expliquée au chapitre III.3.2). Cette étude montre en effet que **des acides aminés contenus dans le lait, les BCAAs** (*Branched-Chain Amino Acids*) qui sont la leucine, l'isoleucine et la valine, induisent **une sécrétion d'insuline** au niveau pancréatique ce qui expliquerait cette réponse insulinique « anormalement » élevée.

Les mécanismes ne sont pas tous élucidés, mais les éléments expliqués ci-dessus pourraient s'associer aux effets insulinothropes des nombreuses hormones et autres facteurs contenus dans le lait.

Ainsi, le lait est un aliment qui augmente de façon inattendue la sécrétion pancréatique d'insuline, en contraste avec sa teneur en glucides.

La kinase mTORC1

L'étude de Melnik et al (2013) [144] montre que les protéines du lait contiennent une grande quantité d'acides aminés à activité insulinothrope, tel que **la leucine**. **Ces acides aminés favorisent l'activation de mTORC1** au niveau de la glande sébacé, un complexe anabolisant stimulant **la lipogénèse**. La leucine est apportée par les protéines du **lactosérum** qui en sont une source importante (14%) par rapport aux protéines animales (8% dans le bœuf).

Une autre étude récente de Jewell et al. (2015) [148] démontre que **la glutamine**, un autre acide aminé abondant dans le lait (deux fois plus que dans la viande de bœuf), a aussi un rôle support dans **l'activation de mTORC1**. Il favorise en plus la captation cellulaire de la leucine.

Le lait apparaît donc comme un apport idéal d'éléments activateurs du complexe mTORC1, favorisant en conséquence la comédogénèse (chapitre II.2.1.2).

Les microARNs (ou miRNA)

Melnik et al. (2013) ont également découvert que l'ingestion de lait en général donne lieu à un transfert de régulateurs de gènes sous forme de **microARNs** exosomals, ce qui a été confirmé expérimentalement pour le lait de vache par Baier et al. (2014) [149] et Izumi et al. 2015 [150]. Ces deux études montrent qu'il y a près de 245 microRNAs dans le lait de vache pasteurisé qui sont susceptibles d'être assimilés par le consommateur et atteindre la circulation sanguine. Le rôle principal

des microARNs est le blocage de la traduction ou la dégradation des ARNm cibles sur lesquels ils se fixent ; ils affectent ainsi l'expression de nombreux gènes.

Ce qui nous intéresse ici est le **microARN-21**, microARN dominant dans le lait de vache, qui est identique à celui de l'homme [151]. Le microARN-21 **inhibe l'expression d'une phosphatase, la PTEN** (phosphatase et homologue de la tensine). La PTEN a pour principal substrat le PI-P3 (phosphatidyl-inositol triphosphate). Elle déphosphoryle son substrat et le rend inactif sous la forme de PI-P2. La PTEN est en compétition avec **la PI3K** (phosphatidyl-inositol-3 kinase) qui phosphoryle et active le PI-P2 qui redevient le PI-P3 (forme active). Le PI-P3 actif est responsable de l'activation de l'Akt. Cette voie PI-3K/Akt **régule négativement l'activité de FoxO1** (Figure 36). Ainsi, quand **le microARN-21 inhibe l'expression de la PTEN, la voie de signalisation PI3K/Akt est favorisée, l'activité du facteur protecteur contre l'acné FoxO1 est par conséquent diminuée.**

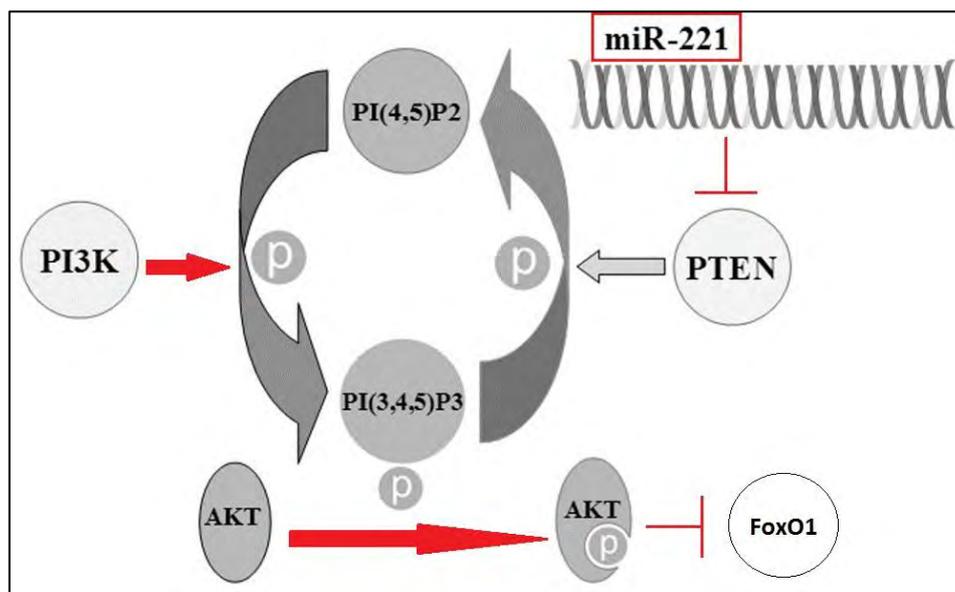


Figure 36 [251]. Mécanisme d'action du microARN-21 sur la régulation de FoxO1

↑ microARN-21 → ↓ PTEN ↑ PI-P3 → ↑ voie PI3K/Akt → ↓ FoxO1

De plus, il y a une preuve récente que le microRNA-21 cible et inhibe directement la traduction de l'ARNm de FoxO1 [152].

3.1.3 Le lait et l'acné : conclusion

Pour résumer, le lait peut influencer le développement et l'aggravation de l'acné par plusieurs mécanismes :

- il constitue une source en hormones androgènes car il contient des précurseurs de la testostérone et de la DHT
- il représente un apport en IGF-1 et stimule sa production endogène (Trp, caséine)
- les BCAAs qu'il contient provoquent la sécrétion d'insuline par le pancréas donnant une réponse hyper insulinique en paradoxe avec sa teneur relative en glucides
- la leucine et la glutamine, présents dans le lait en plus grande quantité que dans la viande bovine, activent le complexe mTORC1 et donc la lipogénèse.
- le microARN-21 inhibe le facteur FoxO1, favorisant ainsi l'action de l'IGF-1, soit la stimulation de la lipogénèse et l'hyperkératinisation.

Le nombre d'études est encore assez faible et le peu de travaux réalisés sur l'implication du lait dans l'acné présentent de nombreuses limites ; d'autres études menées à grande échelle sont nécessaires pour mieux élucider les mécanismes en jeu.

Bien que les consommateurs de lait ne présentent ou ne développent pas tous la pathologie, il semblerait toutefois qu'il y ait un certain nombre d'éléments scientifiques tangibles en faveur d'une possible aggravation de la pathologie par la consommation de lait.

3.2. Les aliments et la charge glycémique

Un premier concept apparu en 1981 sur les aliments et la glycémie est l'**index glycémique** (IG). Il évalue la capacité d'un glucide (contenu dans l'aliment consommé) à **élever la glycémie durant les 2 heures qui suivent son ingestion. Cet effet sur la glycémie est comparé à une même quantité ingérée de sucre de référence (glucose) dont l'absorption intestinale est estimée être de 100%**. Le

sucré de référence a donc un IG =100 (on lui a attribué arbitrairement l'indice 100) [153].

A titre indicatif, est reportée à l'annexe 1, une classification des aliments en fonction de leur IG. Les IG sont classés en 3 catégories : IG faible (< 35) ; IG moyen (35-50) et IG élevé (>50).

- Les aliments à faible IG sont les fruits et les légumes ; le lait et les produits laitiers, les viandes et les oléagineux
- Les aliments d'IG modéré sont les pommes de terre cuites à l'eau ou la vapeur, les fruits secs de type abricots et figues, les bananes, les produits à base de céréales complètes...
- Les aliments à IG élevé sont le pain blanc, le riz blanc (raffiné), la pomme de terre, le glucose, les confiseries, la pastèque, carottes cuites, les barres chocolatées...

L'IG permet de comparer le pouvoir hyperglycémiant des aliments. L'IG varie selon de nombreux facteurs influençant la vitesse de digestion: du mode de cuisson de l'aliment, du mode de préparation de l'aliment (liquide, mouliné ou gros morceaux), du raffinage de l'aliment, des composants de l'aliment retardant la digestion (lipides, fibres, ...), ...

L'IG ne tient pas compte de la quantité de glucides ingérés quand on mange une portion courante d'un aliment. L'effet d'un aliment sur l'organisme dépend de son IG mais aussi de la quantité ingérée. Pour exemple, le pain blanc et la pomme de terre ont un IG élevé, mais manger une tranche de pain contre une assiette de purée de pommes de terre n'aura pas le même impact sur le sucre sanguin. C'est pour cela qu'en 1997 un professeur de l'université de Harvard crée un autre indice, **la charge glycémique (CG)**. La CG évalue la capacité **d'une portion courante de l'aliment** à élever la glycémie. Il s'obtient en multipliant l'IG par la quantité de glucides dans une portion de cet aliment puis en divisant par 100 :

$$CG = (IG \times \text{qté de glucides d'une portion d'aliment (g)}) / 100$$

Exemple : une assiette de purée (150 g) dont l'aliment a un IG de 90, contient 22.5 g de glucides, sa CG = $22.5 \times 90 / 100 = 20.2$

La CG est un indice intéressant car il représente à la fois le taux d'absorption intestinale des glucides (IG), la quantité réelle consommée ainsi que le potentiel de l'aliment à augmenter la sécrétion d'insuline. De même que l'IG, il est établi une échelle des CG : une CG supérieure à 19 (CG >20 ; exemple les raisins secs, riz basmati, riz cuisson 7min, céréales raffinées, sodas, boissons sucrées) est considérée comme élevée, tandis qu'inférieure à 10 (CG <10 ; exemple : les légumes secs, légumes courants, fruits frais (sauf banane), pains dits 'lourds', céréales non raffinées) elle est considérée comme basse (modérée entre les deux c'est-à-dire CG= 11-19 ; exemple : la banane, le jus d'orange, boulgour, couscous, pains blancs ou non travaillés, dérivés de fruits : jus, confitures, fruits au sirop).

L'index insulinémique quant à lui compare l'élévation du **taux d'insuline** dans le sang après l'ingestion d'un aliment à celle provoquée par le pain blanc, pour une quantité de calories identiques (240 kcal). Arbitrairement, l'index insulinémique du pain blanc est fixé à 100.

Logiquement, l'index insulinémique, et l'IG et donc la CG vont dans le même sens. Un aliment à **CG élevée** entraîne donc une augmentation **rapide** de la glycémie, ce qui se traduit par **une réponse insuliniq ue importante** (c'est-à-dire une élévation de la sécrétion d'insuline par le pancréas). En dépit de cette logique, certaines denrées alimentaires, possèdent un IG modéré (exemple, certains produits laitiers, comme le yaourt, IG=62) et induisent une sécrétion d'insuline similaire à celle d'une barre chocolatée à index insulinémique élevé (II=115). Cela peut s'expliquer par ce que nous avons évoqué au chapitre précédent, à savoir que les BCAAs que contiennent les produits laitiers induisent une réponse hyperinsulinique au niveau du pancréas, en contraste avec leur teneur relative en glucides.

Comme nous l'avons vu dans les parties précédentes, l'insuline, en étroite relation avec l'IGF-1 participe à la physiopathologie de l'acné. En cela, l'IG et la CG sont des notions importantes pour comprendre le rôle de certains aliments dans l'acné.

3.1.1 Aliments à charge glycémique élevée et acné : les données de la littérature

Aizawa et Niimura enquêtent en 1995 [154] sur la relation entre l'acné et l'IGF-1. Ils étudient **82 femmes** en post-adolescence présentant de l'acné contre 31 femmes pour le groupe contrôle (sans acné). Des **taux élevés d'IGF-1** sont retrouvés chez **le groupe acnéique**.

Par la suite, en 1996 [155], ils évaluent cette fois **les taux d'insuline** basale et d'insuline stimulée par le glucose et leur corrélation avec les taux d'androgènes chez des femmes acnéiques.

Pour cela, ils ont réalisé sur 30 femmes acnéiques versus contrôle (13 femmes du même âge sans acné) un test de tolérance au glucose (ingestion par voie orale par les patientes de 75 g de glucose) et ont comparé les taux d'insuline plasmatique et d'androgènes entre les deux groupes 2h après la charge orale de glucose.

La comparaison des 2 groupes montre que:

- les taux d'insuline basale étaient similaires entre les deux groupes
- les taux de T et de T libre étaient supérieurs dans le groupe acné

Après le test d'intolérance au glucose :

- les taux d'insuline étaient supérieurs dans le groupe acné
- pas de changement significatif des taux de T ou de T libre dans aucun des groupes

Ils concluent donc que les patientes acnéiques présentent ce qui s'apparente à une sorte de **résistance à l'insuline**, mais que l'hyper insulinémie postprandiale n'est pas associée à un hyper androgénisme.

Ces deux enquêtes sont cependant limitées à cause de la taille réduite de l'échantillon et du groupe contrôle. De ce fait la pertinence des résultats obtenus est réduite.

Ces deux études ont tout de même des observations communes intéressantes, à savoir des taux d'insuline postprandiaux et d'IGF-1 élevés chez les

acnéiques, mais qu'ils ne sont cependant pas corrélés avec un hyper androgénisme. Cela nous confirme ce que nous avons exposé au chapitre II.2.1.2, à savoir que les patientes adultes acnéiques ne présentent pas forcément un hyper androgénisme. Nous savons en effet que l'acné est une pathologie multifactorielle avec de nombreux facteurs de risques qui peuvent agir en synergie d'action, comme des taux élevés en IGF-1, une hypersensibilité aux RA, une hyper conversion des androgènes en DHT...

Ces deux études d'Aizawa et Niimura mettent en lumière l'importance du couple **IGF-1/insuline** dans l'acné.

En 2002, Cordain et al. [156] réalisent une étude transversale incluant **1300 sujets** de deux populations issues de sociétés **non occidentalisées**, les habitants de l'île Kitava de Papouasie Nouvelle-Guinée et les Achés chasseurs-cueilleurs du Paraguay. **Aucun cas d'acné n'a été reporté**. Les auteurs ont donc suggéré que l'absence de cette pathologie dans ces populations soit une conséquence directe de **leur alimentation** : une alimentation basée sur des aliments à **charge glycémique basse**, évitant les aliments raffinés typiques de l'alimentation occidentale à charge glycémique haute comme les céréales, le pain, les biscuits, le lait... (Figure 37). Ce mode d'alimentation exposerait les adolescents à une hypersinulïnémie et à une cascade hormonale qui favoriseraient la production de sébum et l'hyperkératinisation.

Cependant, les auteurs ne tiennent pas compte de nombreux autres facteurs comme le patrimoine génétique ou l'environnement, en cela cette étude a été lourdement critiquée.

Glycemic Loads of Western Refined and Unrefined Traditional Foods*

Western Refined Foods			Unrefined Traditional Foods		
Food	Glycemic Index	Glycemic Load	Food	Glycemic Index	Glycemic Load
Crisped rice cereal (Rice Krispies)	88	77.3	Parsnips	97	19.5
Jelly beans	80	74.5	Baked potato	85	18.4
Toasted corn cereal (Cornflakes)	84	72.7	Boiled millet	71	16.8
Hard candy (Life Savers)	70	67.9	Boiled broad beans	79	15.5
Rice cakes	82	66.9	Boiled couscous	65	15.1
Table sugar (sucrose)	65	64.9	Boiled sweet potato	54	13.1
Shredded wheat cereal	69	57.0	Boiled brown rice	55	12.6
Graham crackers	74	56.8	Banana	53	12.1
Wheat and barley cereal (Grape-Nuts)	67	54.3	Boiled yam	51	11.5
Toasted oat cereal (Cheerios)	74	54.2	Boiled garbanzo beans	33	9.0
Rye crispbread	65	53.4	Pineapple	66	8.2
Vanilla wafers	77	49.7	Grapes	43	7.7
Corn chips	73	46.3	Kiwi fruit	52	7.4
Candy bar (Mars)	68	42.2	Carrots	71	7.2
Stoned wheat thins	67	41.9	Boiled peas	48	6.8
Shortbread cookies	64	41.9	Boiled beets	64	6.3
Granola bar	61	39.3	Boiled kidney beans	27	6.2
Angel food cake	67	38.7	Apple	39	6.0
Bagel	72	38.4	Boiled lentils	29	5.8
Doughnuts	76	37.8	Pear	36	5.4
White bread	70	34.7	Watermelon	72	5.2
Waffles	76	34.2	Orange	43	5.1
Bran cereal (All-Bran)	42	32.5	Cherries	22	3.7
Whole wheat bread	69	31.8	Peach	28	3.1
Croissant	67	31.2	Peanuts	14	2.6

*Glycemic load = glycemic index × carbohydrate content in 100-g portions. The glycemic reference is glucose with a glycemic index of 100.

Figure 37 [156] : Index et charge glycémiques des aliments raffinés de l'alimentation occidentale et des aliments traditionnels du régime alimentaire des chasseurs-cueilleurs

Kaymak et al. conduisent en 2007 [157] une étude transversale sur 49 étudiants présentant de l'acné versus 42 sujets contrôles (sans acné) et mesurent la **glycémie**, les taux sanguins **d'insuline, d'IGF-1 et d'IGFBP-3** (une protéine de liaison à l'IGF-1). Les sujets remplissaient un questionnaire sur leur alimentation à partir duquel les investigateurs calculaient la charge glycémique. Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été trouvée concernant les taux d'insuline (insulinémie), la glycémie et la charge glycémique. Les auteurs ont conclu que ces paramètres n'étaient pas impliqués dans la pathologie. Toutefois, **les taux d'IGF-1 se sont révélés plus élevés chez les patients acnéiques** tandis que les taux d'IGFBP-3 significativement plus bas ce qui concorde avec le postulat que sans protéine de liaison la quantité d'IGF-1 circulant est plus élevée. Cette étude présente de nombreux biais : le questionnaire d'évaluation n'a jamais été validé ni fourni dans l'article de l'étude ; les taux des marqueurs ont été mesurés seulement à jeun et non à plusieurs intervalles post-prandiaux, cela n'est pas représentatif de l'exposition à

l'insuline durant la journée ; la charge glycémique n'a pas été calculée pour la viande, le poisson, les légumes et le fromage. Même si cette étude présente des résultats mitigés, on peut penser que l'IGF-1 joue bien un rôle dans l'acné.

De nombreuses autres études ont examiné le rôle de la charge glycémique dans l'acné, en comparant une population ayant une alimentation dite à basse charge glycémique (*low glycemie load*) soit « LGL » versus alimentation à haute charge glycémique (*high glycemie load*) « HGL ».

Dans trois études conduites par Smith et al. (2007 [158,159] et 2008 [160]) il a été trouvé chez les patients acnéiques du groupe « LGL » versus « HGL » :

- une amélioration significative de la sévérité de l'acné : en Figure 38, on peut voir une amélioration à 12 semaines d'intervalle
- une sensibilité accrue à l'insuline
- des taux d'IGF-1 diminués
- une augmentation des taux d'IGFBP3 suggérant une activité diminuée de l'IGF-1
- une perte de poids et une baisse de l'indice de masse corporelle (IMC)

Tandis que chez les patients du groupe « HGL », il a été observé :

- une augmentation de l'activité des androgènes associée à une diminution de la SHBG
- une tendance à une résistance à l'insuline
- une absence de perte de poids

Le reste des paramètres pour le groupe « HGL » (taux d'IGF-1 et d'IGFBP) n'est pas communiqué par les scientifiques.

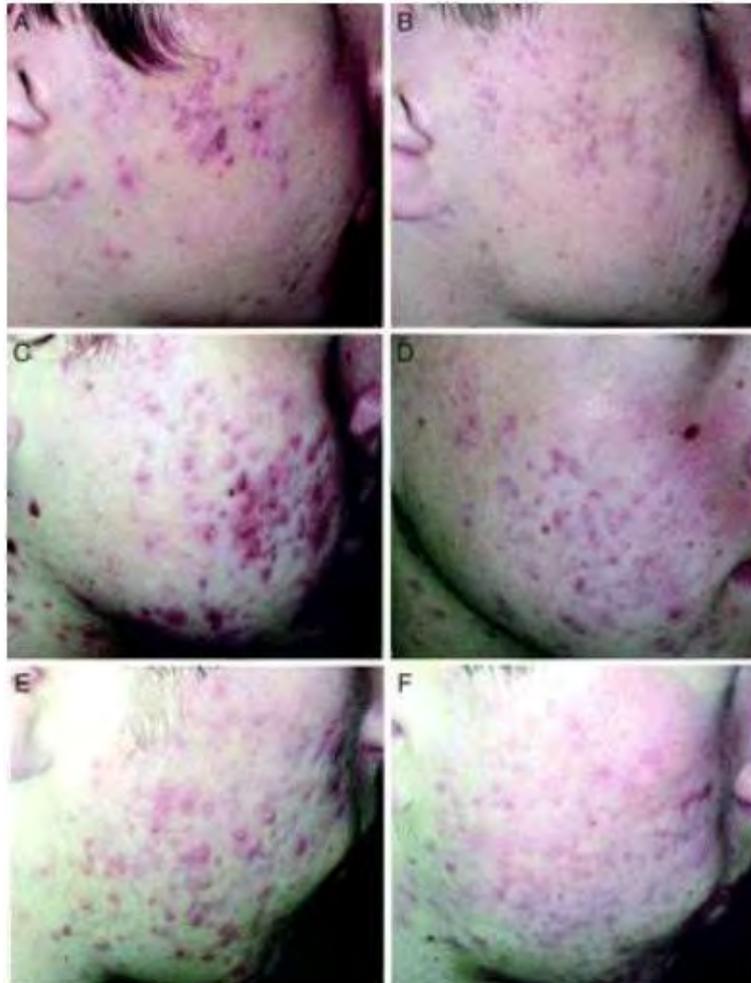


Figure 38 [158] : Photographies de l'amélioration clinique chez 3 sujets du groupe LGL : sujet 1 (A) = t 0, (B) = t12 semaines ; sujet 2 (C) = t 0, (D) = t 12 semaines ; sujet 3 (E) = t 0, (F) = t 12 semaines.

En 2012, Kwon et al. [161], en continuité avec ces derniers travaux, observent à leur tour :

- une réduction de la taille des glandes sébacées
- une diminution de l'expression de la protéine SREBP-1c dans la peau du visage connue pour stimuler la lipogénèse.

En conclusion, d'après les résultats obtenus de ces études, il semblerait qu'un régime alimentaire basé sur des **aliments à basse charge glycémique** (« LGL ») soit protecteur vis-à-vis du développement de l'acné.

3.1.2 La charge glycémique et l'acné : mécanismes impliqués

L'insuline et l'IGF-1

La consommation **d'aliments riches en glucides** (charge glycémique élevée) entraîne **une hyperinsulinémie**. Cela entraîne non seulement une augmentation des taux circulants **d'IGF-1** mais aussi une réduction des taux **d'IGFBP** (*IGF binding protein*), qui sont des protéines de liaison sur lesquelles se fixe l'IGF-1, rendant ce facteur de croissance moins actif (car moins disponible pour son récepteur).

⇒ Une alimentation à haute charge glycémique (« HGL », *high glycemc load*) mène donc à l'activation de voies de signalisation qui peuvent **influencer la comédogénèse** par **l'IGF-1** (Chapitres II.2.1.2 et II.2.1.3), facteur de croissance aussi responsable de l'activation de la kinase mTORC1 procomédogène et de la neutralisation du facteur protecteur FoxO1.

↑ Insuline → ↓ IGFBP ↑ IGF-1 → comédogénèse

Par ailleurs il existe un fort appui pour démontrer le lien entre l'acné et la résistance à l'insuline retrouvé chez les patientes présentant **un syndrome des ovaires polykystiques**. Cette pathologie est associée à une résistance à l'insuline ainsi qu'à une élévation des androgènes circulants (hyperandrogénisme) et **la prévalence de l'acné** chez ces patientes est particulièrement élevée [162]. Des études ont montré une amélioration de l'acné lorsque ces patientes suivent un traitement à base de médicaments utilisés pour le diabète qui augmentent la sensibilité à l'insuline [163,164].

Les microARNs

Tout comme le lait, il y a une preuve récente (Shang et al. 2015 [165]) qui montre que **de fortes concentrations sanguines en glucose régulent à la hausse l'activité du microARN-21 dans les macrophages**. Ce microARN-21 est un

régulateur central de **la prolifération cellulaire** et de **l'inflammation** [166]. Il favorise la division des macrophages en macrophages M1 de type pro inflammatoire sécrétant de l'IL-1 β ¹³ et stimule la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th17 impliqués dans l'inflammation et le chimiotactisme des neutrophiles [167,168].

3.1.3 La charge glycémique et l'acné : conclusion

Toutes les études citées dans ce chapitre comportent plusieurs limites, à savoir leur caractère rétrospectif, un nombre restreint de sujets et tous de sexes masculins, il est donc impossible de généraliser. Par ailleurs, les résultats obtenus de ces études peuvent ne pas être totalement attribuables à la charge glycémique, mais aussi à la perte de poids ou encore à la consommation de plus de fibres et moins d'aliments gras. Cependant, il y a fort à penser qu'une alimentation riche en glucides peut aggraver les symptômes de l'acné. **La charge glycémique des aliments est un paramètre important à considérer dans la physiopathologie de l'acné** et cela mérite d'être approfondi à l'aide de d'autres travaux réalisés sur une plus grande échelle et sous des conditions de vie réelle.

3.3. La carence en antioxydants

3.3.1 La vitamine E

La vitamine E est une vitamine **liposoluble** liée aux membranes cellulaires dans de nombreux tissus. La forme biologiquement active est **l' α -tocophérol** (Figure 39).

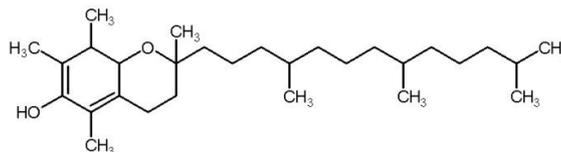


Figure 39 : Structure de l' α -tocophérol

¹³ Cytokine impliquée dans les processus inflammatoires, de différenciation et de prolifération cellulaire et dans l'apoptose.

Nous avons vu dans le chapitre sur les lipides du sébum (Chapitre II.2.1.3) que la peau acnéique présente des taux élevés de squalènes qui, sous l'action d'enzymes bactériennes ou encore des UV, fournissent de grandes quantités de **peroxyde de squalène** (Sq-OOH). Sous cette forme, ces lipides sont **cytotoxiques** et provoquent **un stress oxydatif**. De nombreux autres facteurs sont responsables d'un stress oxydatif cutané : la pollution, les rayons UV, *P. acnes*... Face à ces agressions nocives, la peau présente physiologiquement des mécanismes de défense.

Thiel et al [169] ont observé :

- un taux 20 fois plus élevé de **vitamine E** dans le *stratum corneum* du visage que dans d'autres zones moins exposées comme la peau du bras
- que ce taux de vitamine E était corrélé au taux de **squalènes**
- que **la sécrétion de sébum** constitue le moyen d'apport physiologique de vitamine E dans les couches supérieures de l'épiderme.

⇒ Le *stratum corneum* qui forme la première barrière avec l'extérieur est très vulnérable aux agressions, ainsi **le sébum** y contient une grande quantité de cette **vitamine anti-oxydante** pour protéger la peau de l'oxydation nocive des lipides et des dommages causés par les UV.

Une autre expérience de Thiele et al. [170] montre qu'il se produit une déplétion de vitamine E après une irradiation sous UV : elle représente **un marqueur cutané du stress oxydatif**.

Une carence en vitamine E est donc susceptible de rendre la peau vulnérable et d'aggraver les dommages causés par les agressions extérieures (d'autres éléments sur cette vitamine seront abordés au Chapitre III.4.1).

3.3.2 Le glutathion

Le **glutathion**, ou plutôt sa forme réduite nommée **GSH**. Ce tripeptide, doté d'une fonction thiol –SH, joue un rôle majeur dans **la protection cellulaire** en se conjuguant aux composés toxiques ou en stoppant les espèces réactives à l'oxygène. Il a été montré que le GSH et ses enzymes (la glutathion peroxydase et la glutathion transférase) fournissent une défense *in vivo* contre **le stress oxydatif** induit par des monoperoxydes [171, 172].

Katsuyochi et al. [173] ont étudié plus précisément la relation entre la quantité de GSH et la contribution du peroxyde de squalène dans la formation des comédons. Leur expérience a consisté à étudier une culture de fibroblastes issus de la peau d'oreille de lapin dans laquelle ils ont induit une déplétion en GSH plus ou moins importante en utilisant des concentrations différentes d'un substrat (le DEM). Il ont dans ces conditions étudié la formation et la taille des comédons (résultats à la Figure 40).

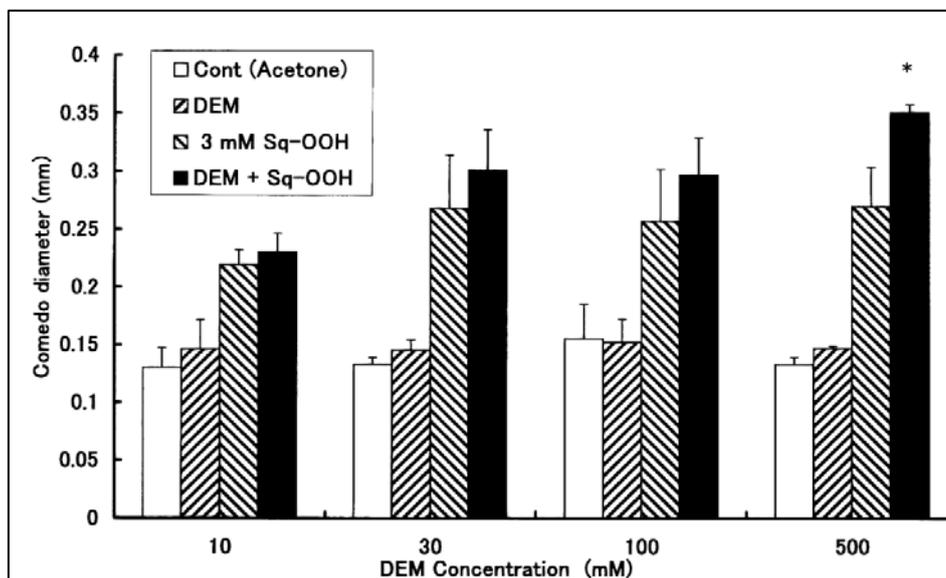


Figure 40 [173] : Effet de la déplétion en GSH avec traitement par du DEM sur l'activité comédogène de 3 mM Sq-OOH sur la peau d'oreille de lapin. Application de DEM et de Sq-OOH 3 jours par semaine pendant 2 semaines ; « * » montre une différence significative

Résultats de l'expérience : Sq-OOH appliqué seul sur les cellules à une concentration de 3 mM = comédogène et augmente la taille des comédons ; 3 mM

Sq-OOH + 500 mM DEM (soit déplétion totale en GSH) = majoration significative de l'augmentation de la taille des comédons par rapport aux autres groupes.

Il apparaît donc non seulement que **le Sq-OOH est comédogène** mais également qu'il existe **une corrélation positive entre l'activité comédogène du Sq-OOH et la déplétion en GSH**.

⇒ Cette expérience met en lumière qu'une carence en GSH rend la peau plus sensible aux effets comédogènes du peroxyde de squalène et qu'elle développe plus facilement des comédons. Le GSH constitue un élément majeur de la protection des cellules contre le stress oxydatif.

3.4. Le rôle de l'alimentation occidentale

En abordant la question des laitages et de la charge glycémique des aliments nous venons de voir qu'il existe un grand nombre d'études qui traitent du rôle de l'alimentation dans l'acné. Malgré cela ce sujet reste toujours très controversé.

Depuis ces dernières années, les découvertes scientifiques nous permettent une meilleure compréhension des mécanismes impliqués, parmi elles les rôles de l'IGF-1, du complexe mTORC1 et du facteur FoxO1 (chapitres II.2.1.2 et III.3).

L'alimentation des populations occidentales est riche en produits laitiers, farine blanche, viandes, céréales raffinées, sucres... Une accumulation de preuves cliniques et épidémiologiques souligne l'impact de tels facteurs nutritionnels sur la pathogénèse de l'acné. Cette alimentation apporte en excès des glucides et des acides aminés qui favorisent la signalisation IGF-1/insuline (les BCAAs contenus dans le lait notamment), réduisant ainsi les taux de FoxO1 et augmentant l'activité de mTORC1 (la leucine et la glutamine, apportés par la viande et surtout le lait) ainsi que des facteurs de transcription de la lipogénèse (les RA, le LXR α , les PPARs et la SREBP-1c), ce qui aboutit à l'inflammation et à la comédogénèse (Figures 41 et 42).

Cela étant supporté par l'observation que dans les situations où des sociétés chasseurs-cueilleurs s'exposent à un mode de vie occidental et adoptent une alimentation à haute charge glycémique, l'acné devient une pathologie commune est préoccupante [174].

Les figures 41 et 42 résument les effets de l'alimentation occidentale (consommation de laitages et de glucides en abondance) sur l'insuline, l'IGF-1, FoxO1 et la comédogénèse.

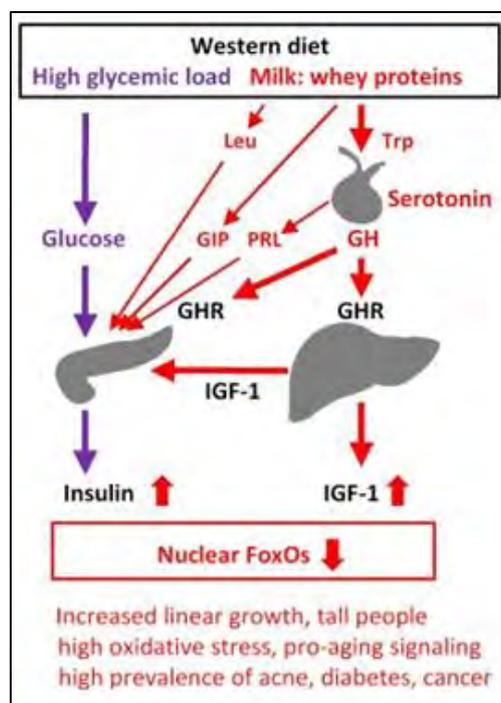


Figure 41 [175] : Impact de l'alimentation occidentale sur l'insuline, l'IGF-1 et FoxO1.

Légende : GIP = glucose-dépendant polypeptide insulinotrope, une incrétine qui stimule la prolifération des cellules β et la sécrétion d'insuline ; IGF-1 = insuline-like growth factor ; PRL = prolactine ; Trp = tryptophane ; Leu = Leucine, acides aminés largement retrouvés dans le lactosérum ; GHR = growth hormone receptor ; GH = growth hormone.

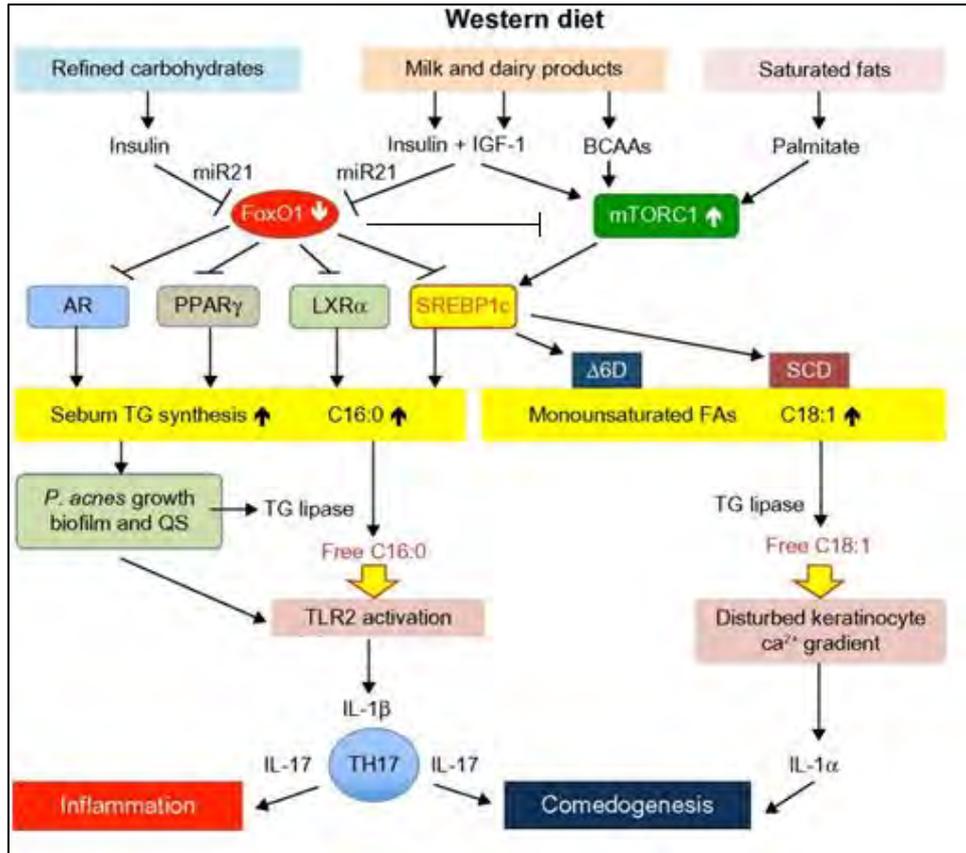


Figure 42 [176] : Le rôle de l'alimentation dans l'acné.

Légende : IGF-1 = insuline-like growth factor -1 ; BCAAs = branched-chain amino acids ; miR21 = microARN-21 ; FoxO1 = forkhead box class O1 ; mTORC1 = mechanistic target of rapamycin complex 1 ; AR = récepteurs aux androgènes ; PPAR γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ ; LXR α = liver X receptor ; SREBP-1c = sterol response element binding protein 1c ; $\Delta 6D$ = $\Delta 6$ desaturase ; SCD = stearyl-CoA desaturase ; TG = triglycérider ; QS = quorum sensing ; C16 :0 = acide palmitique ; C18 :1 = acide oléique ; TLR2 = toll-like receptor 2 ; NLRP3 = nod-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome ; IL-1 β = interleukine -1 β ; Th17 = lymphocyte Th17 ; IL-17 = interleukine-17 ; IL-1 α = interleukine-1 α .

4. Les facteurs protecteurs

La peau a besoin de nutriments pour sa santé. Une baisse de la qualité nutritionnelle du régime alimentaire peut altérer la structure et la fonction biologique de la peau. La meilleure source de vitamines, de macro- et de micronutriments qui influencent l'état de la peau se trouve dans une alimentation variée.

Nous allons traiter dans ce chapitre les facteurs alimentaires « protecteurs » vis-à-vis de l'acné, que ce soit directement ou indirectement, en étant simplement

bénéfiques à la santé de la peau en général. Nous commencerons par évoquer (1) les vitamines A, C, D et E, puis (2) les oligoéléments comme le zinc et le sélénium. Nous aborderons ensuite (3) le lien intestin-peau (« gut-skin axis ») ainsi que les probiotiques, enfin (4) les acides gras essentiels.

Certains des éléments que nous allons mentionner dans ce chapitre protègent du stress oxydatif provoqué par les UV. Pour rappel, nous avons vu au chapitre II.2.2.1 que ces rayonnements sont responsables de l'oxydation de certains lipides cutanés conduisant à des lipides peroxydés procomédogènes et proinflammatoires. Ces éléments ont donc un intérêt direct dans l'acné.

4.1. Les vitamines A, C, D et E

- La vitamine A

La vitamine A ou rétinol (Figure 43) et ses dérivés comme **les rétinoïdes** et **les caroténoïdes**, jouent un rôle important dans la régulation de la prolifération, différenciation et l'apoptose de nombreux types cellulaires, y compris les cellules de la peau. Ils exercent leur action via deux récepteurs, les récepteurs aux rétinoïdes de type A et X (*retinoic acid receptors* « RARs » et les *retinoid X receptors* « RXRs »). Les kératinocytes de l'épiderme et les fibroblastes du derme expriment ces deux récepteurs, ils sont ainsi considérés comme des tissus très sensibles à l'action de la vitamine A.

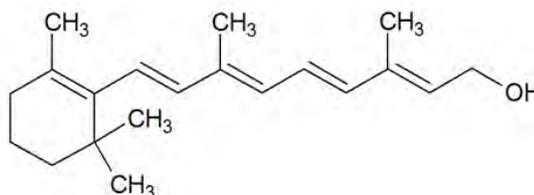


Figure 43 : Structure de la vitamine A ou rétinol

La vitamine A ne peut être synthétisée dans l'organisme. Dans l'alimentation, il existe la vitamine A préformée (le rétinol) qui est bien absorbée par les humains, que l'on retrouve dans **l'huile de foie de morue, le lait, le beurre, la margarine, le jaune d'oeufs et les céréales**. Les caroténoïdes (β -carotène ou provitamine A) sont moins bien assimilés : ils sont retrouvés dans les **végétaux** (en particulier carottes, melon, abricots, mangue, persil, épinards cuits...). Ces derniers sont des précurseurs de la vitamine A et nécessitent leur conversion en rétinol dans les cellules pour être actifs.

Fligman et al. [177] rapportent que la vitamine A est efficace pour traiter l'acné, utilisée à des doses de 300 000 U/j chez les femmes et 400 000 à 500 000 U/j chez les hommes. Il existe toutefois un risque d'effets indésirables pour une prise excessive qui se manifeste par une hépatotoxicité, un risque tératogène, une réduction de la densité osseuse pouvant aboutir à l'ostéoporose, une alopécie [129].

La vitamine A exerce un **rôle protecteur** vis-à-vis **des rayonnements UV**, cela se fait par plusieurs mécanismes :

- c'est un antioxydant qui neutralise directement les radicaux libres grâce à la présence de doubles liaisons dans sa chaîne isoprénoïde
- elle stimule la prolifération des kératinocytes de l'épiderme et des fibroblastes du derme [178]
- elle inhibe l'expression de la MMP, enzyme qui dégrade la matrice extracellulaire [179].

En contraste, une autre étude montre que les rétinoïdes modulent la prolifération des cellules épidermiques avec un potentiel antiprolifératif dans des dermatoses hyper-prolifératives comme le psoriasis [180,181]. Il semble donc que son rôle régulateur de la prolifération des kératinocytes soit déterminé par le stress subit ou la pathologie, ou encore l'expression de différents cofacteurs inconnus.

- La vitamine C

L'acide ascorbique, aussi appelée vitamine C (Figure 44), est un antioxydant. C'est une substance qui est capable de transférer des électrons, et donc par ce mécanisme, elle joue le rôle de **cofacteur** dans de nombreuses réactions de biosynthèse et de processus métaboliques. Elle se trouve en grande quantité dans **les fruits et légumes** (en particulier cerise acérola, kiwi, agrumes, fruits rouges, poivrons rouges....). Elle augmente l'absorption intestinale du sélénium.

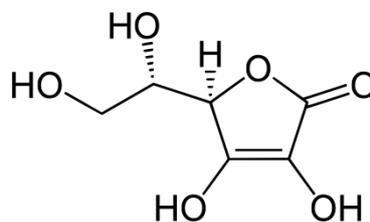


Figure 44 : Structure de la vitamine C ou acide ascorbique

L'autre grand rôle de la vitamine C est celui de **protéger l'organisme et la peau des dommages causés par les UV**. Elle protège notamment de l'oxydation des lipides cutanés, élément qui favorise la comédogénèse.

Une exposition aux **UV** provoque le **vieillessement cutané** (ou photo-vieillessement) et, est associé au développement de cancers. L'irradiation de rayons UV entraîne la production de facteurs pro-inflamatoires (cytokines et facteurs de croissance (EGF)). Ces médiateurs augmentent la production de MMPs résultant en **la dégradation des fibres de collagène et d'élastine**. De plus, les UV induisent la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou « ROS » (*reactive oxygen species*) tels que les radicaux libres, qui sont des dérivés hautement réactifs pouvant causer des dommages à l'ADN. Il a été montré que **la vitamine C supprime de manière significative la production de ces radicaux libres** (elle a une action antioxydante), et donc protège les cellules du stress oxydatif [182] (Figure 45).

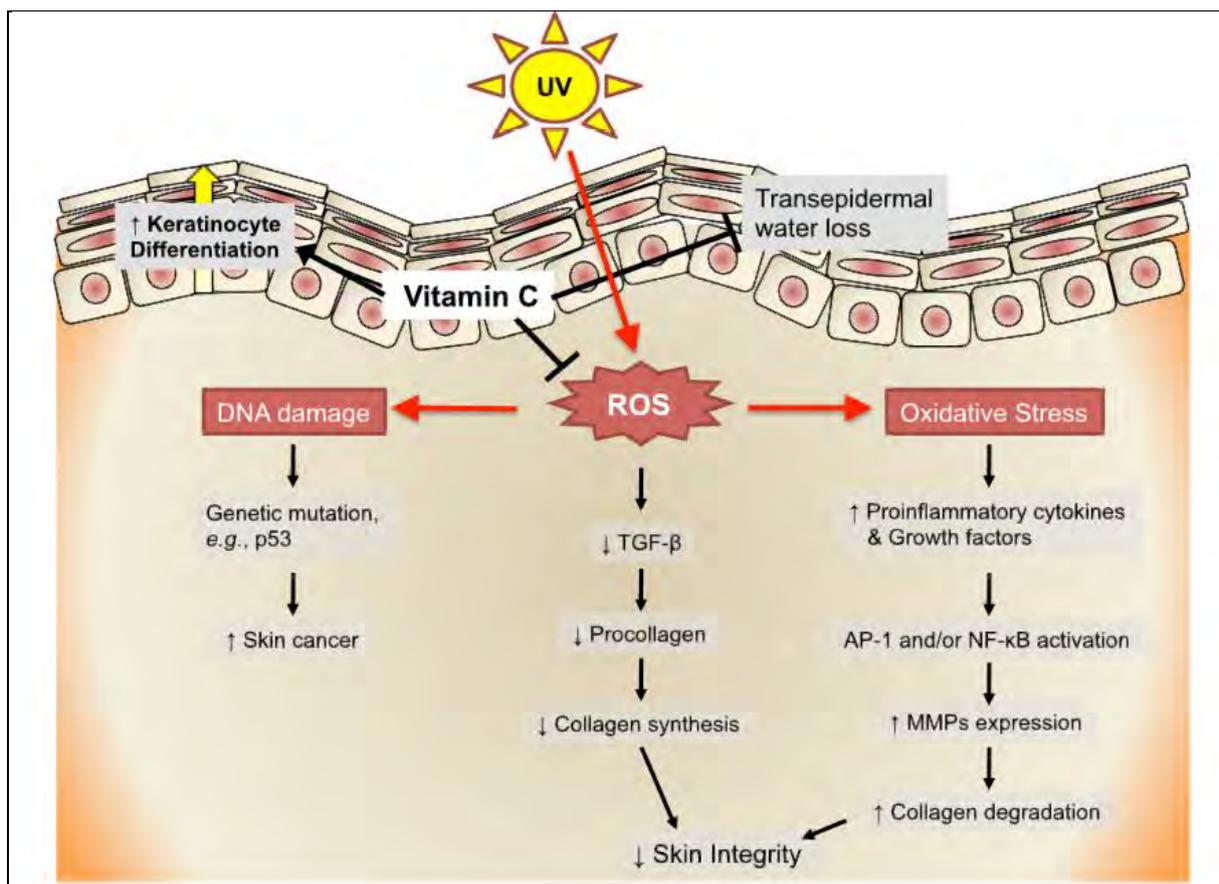


Figure 45 [183] : La vitamine C modère les dommages liés à l'irradiation UV dans la peau.

Elle joue aussi un rôle dans **la cicatrisation** des plaies cutanées en augmentant la synthèse des fibres de collagène, ce qui renforce la barrière cutanée. Enfin, elle améliore **l'hydratation de la peau** [184].

- La vitamine D

La forme active de la vitamine D est la 1,25-dihydroxy-cholécalciférol, ou calcitriol ou encore 1,25-vitamine D3 (Figure 46). Elle est synthétisée dans l'épiderme (kératinocytes) à partir du cholestérol sous l'action des UV ; le composé produit subira deux hydroxylations dont une dans le foie et une autre dans le rein afin de devenir la vitamine D active (ou calcitriol). La vitamine D est apportée à l'organisme par l'alimentation dans **les poissons gras, l'huile de foie de morue, le foie, le beurre, la matière grasse du lait et les œufs** (jaune).

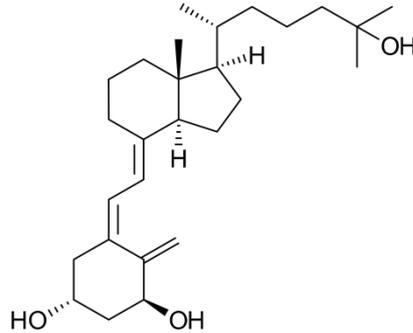


Figure 46 : Structure de la forme active de la vitamine D = 1,25-dihydroxy-cholécalciférol = calcitriol

Le principal rôle biologique du calcitriol dans la peau est **la stimulation des défenses antimicrobiennes** en favorisant l'augmentation des taux du peptide antimicrobien cathélicidine ou **CAMP** (*cathelicidin antimicrobial peptide*), un élément du système immunitaire naturel [185]. Par la régulation des taux de ce peptide, la vitamine D apparaît aussi moduler **l'inflammation** et **la cicatrisation**.

La vitamine D agit grâce à des récepteurs nucléaires spécifiques, les VDR (vitamine D receptor). Les sébocytes possèdent à la fois ces récepteurs, et, la machinerie enzymatique pour synthétiser le calcitriol sans avoir recours aux hydroxylations au niveau du foie et du rein. Outre son principal effet sur la minéralisation des os et l'ossification, la vitamine D et ses analogues peuvent avoir d'autres actions au niveau de la peau [186] :

- moduler l'intensité de la lipogénèse via le contrôle de la différenciation des sébocytes : ils peuvent l'inhiber *in vitro* si le milieu est approprié
- diminuer la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8 par les sébocytes, ce qui montre l'effet anti-inflammatoire de la vitamine D.

Sous l'action de la vitamine D, les sébocytes et les kératinocytes subissent *in vitro* une inhibition ou une induction de la prolifération selon le milieu de culture.

Cette voie peut donc représenter un moyen de réguler les glandes sébacées.

- La vitamine E

Nous avons vu au chapitre III.3.3.1 que la vitamine E est **un marqueur cutané du stress oxydatif**. Elle est le principal antioxydant soluble dans les lipides des membranes. Dans l'épiderme, la forme la plus répandue est l' α -tocophérol (Figure 47). Cette vitamine est présente naturellement à la surface de la peau, elle est fournie par la sécrétion sébacée et il a été montré **qu'une supplémentation orale en vitamine E augmente sa quantité dans le sébum** [187].

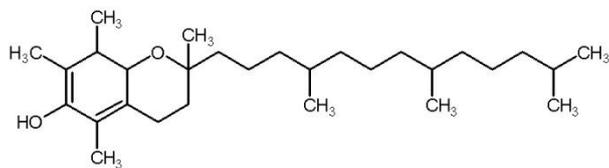


Figure 47 : Structure de l' α -tocophérol

Elle est surtout présente dans **les huiles végétales**, un peu moins dans les fruits et légumes (12 à 18%).

Des études chez la souris indiquent que la vitamine E, module les dommages par les UV (Figure 48) :

- par protection contre les lipides peroxydés [188]
- par protection du photo-vieillessement [189]
- en empêchant la dégradation des fibres de collagène en inhibant l'expression de la MMP-1 [190].

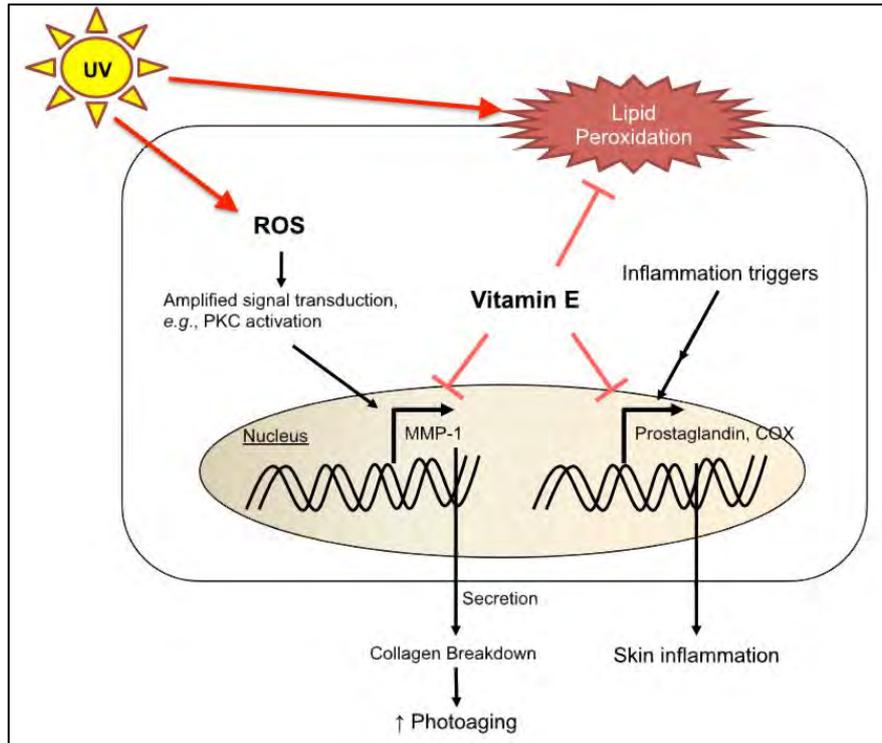


Figure 48 [183] : La vitamine E protège la peau du photo-vieillessement et de l'inflammation.

Légende : MMP = matrix metalloprotéase ; PKC = protéine kinase C

Une fois oxydée, la vitamine E peut être régénérée sous sa forme réduite par la **vitamine C**.

En plus de ses propriétés antioxydantes, la vitamine E pourrait jouer un rôle dans l'inflammation cutanée en diminuant la production de prostaglandines et de la cyclooxygénase-2 inflammatoires [191].

4.2. Les oligoéléments : le zinc et le sélénium

- Le zinc

Le zinc est un élément chimique appartenant à la famille des métaux. Environ 6% des réserves en zinc de l'organisme se situent dans la peau [192]. Cofacteur de nombreuses métalloenzymes, il intervient dans les synthèses protidique, glucidique,

lipidique, la division cellulaire et la stabilité des membranes. Il a aussi pour rôle de **protéger la peau des dommages causés par les UV** en absorbant l'irradiation, limitant sa pénétration dans la peau. Un co-traitement avec du **zinc** et de la **vitamine C** montre **une activité antimicrobienne** qui aide à éliminer la bactérie responsable de l'acné. [193]. Le zinc est retrouvé notamment dans **les huîtres, le foie de veau, la viande de bœuf, les légumineuses** (lentilles et haricots blancs) et **le pain complet**.

De plus, il **diminue au niveau de la peau la production de certaines cytokines inflammatoires** comme l'IL-6 et le TNF- α et **diminue le chimiotactisme des polynucléaires** [194]. Il exerce également **une activité anti androgène** en inhibant la 5 α -réductase [195], ce qui en fait un élément très intéressant pour la prise en charge dans l'acné.

En 1970, Michaelson [196] et Fitzherbert [197] ont été les premiers à fournir une preuve de l'amélioration de l'acné avec une prise orale de zinc chez des patients carencés.

La plus grosse étude est celle de Dreno et al. conduite en 2001 [198]. Il s'agit d'un **essai clinique randomisé en double aveugle** réalisé sur 60 sujets présentant **une acné inflammatoire**. Sur trois mois ils ont comparé l'effet de la prise quotidienne de 30 mg de zinc contre 100 mg de **minocycline**. Le zinc s'est avéré efficace, certes moins que la minocycline. Considérant l'augmentation de la prévalence des résistances bactériennes aux antibiotiques à travers le monde, il se pourrait qu'une telle étude réalisée de nos jours montre des résultats différents. De futures recherches sont nécessaires pour approfondir l'utilisation thérapeutique du zinc dans l'acné.

- Le sélénium

Le sélénium a essentiellement une activité **anti radicalaire** au niveau de la peau, il protège du stress oxydatif induit par l'irradiation UV en **stimulant l'activité d'enzymes sélénium-dépendantes** présentes dans la membrane des kératinocytes de l'épiderme comme la glutathion-péroxydase et la thiorédoxine réductase [199].

Présent dans la plupart des aliments, ce sont **les fruits secs** (noix), **les poissons** et **les fruits de mer** qui en sont les meilleures sources.

4.3. Le lien intestin-peau et les probiotiques

Nous ne pouvons aborder ce chapitre sans décrire auparavant l'importance du microbiote intestinal. **Le microbiote**, « **flore intestinale** » ou encore « **microflore** », désigne l'ensemble des bactéries qui colonisent et tapissent tout le long du tube digestif avec une densité maximale au niveau du colon. Évaluées à quelques 100 000 milliards, **ces bactéries sont 10 fois plus nombreuses que nos cellules** [200]. Longtemps considéré comme simple agent de digestion et de fermentation des fibres, le microbiote se révèle bien plus que cela et pourrait bien jouer un rôle majeur dans de nombreuses pathologies comme le diabète, l'obésité...

Le microbiote est impliqué dans de nombreuses fonctions toutes plus importantes que les autres :

- le processus de fermentation et de digestion des aliments transformant les aliments en nutriments assimilables par l'organisme
- la synthèse de vitamines du groupe B et K
- la maturation du système immunitaire dès le plus jeune âge : le système immunitaire intestinal abrite 60 à 70% des cellules immunitaires de l'organisme
- la fonction de barrière de défense s'opposant à l'implantation et à la colonisation de bactéries pathogènes
- la production de neuromédiateurs comme la sérotonine (neuromédiateur majeur du cerveau impliqué dans la régulation du cycle circadien, de l'humeur...).

De nombreux facteurs altèrent l'équilibre de la flore intestinale, comme **le stress**, **l'alimentation raffinée**, **les polluants** (additifs alimentaires, pesticides...), **la prise de médicaments**... Cette rupture d'équilibre perturbe les fonctions du microbiote pouvant mener à une perte d'étanchéité des entérocytes (cellules de l'intestin) appelée « syndrome de l'intestin qui fuit », c'est-à-dire le passage de

substances nocives et de bactéries pathogènes dans la circulation sanguine, à terme source de problèmes.

4.3.1 Le lien intestin-peau ou « gut-skin axis »

Plus de 70 ans ont passé depuis que les dermatologues John H. Stokes et Donald M. Pillsbury ont proposé pour la première fois **un modèle du mécanisme gastro-intestinal pour expliquer le lien entre la dépression, l'anxiété et les pathologies cutanées comme l'acné** [201]. Ils ont émis l'hypothèse que **les états émotionnels** peuvent **altérer la microflore intestinale, augmenter la perméabilité intestinale** (« intestin qui fuit ») et mener à **une inflammation locale et systémique**. Ils avaient déjà connaissance que certains médecins avant eux, en 1909 et 1910, avaient rapporté les bénéfices sur **la santé mentale** de l'administration orale d'acide lactique bacilli et de boissons fermentées à base de **Lactobacillus** [202, 203].

Depuis, de nombreuses recherches ont été menées dans ce domaine, une association claire a été établie entre les troubles intestinaux, les pathologies cutanées et la santé mentale, confirmant le postulat fait par ces dermatologues en 1930.

Un récent rapport indique qu'une croissance bactérienne inappropriée dans le petit intestin ou **SIBO** (*small intestine bacterial overgrowth*), causé par exemple par un traitement au long court par IPP (inhibiteur de la pompe à protons), est **10 fois plus présente** chez des personnes atteintes **d'acné rosacées** versus patients sains. Le lien entre les deux pathologies est confirmé par la nette amélioration clinique qui a lieu quand la SIBO est traitée [204].

Par ailleurs, la SIBO est aussi fortement associée à **la dépression** et à des **états anxieux**, tandis que **l'éradication de ce trouble intestinal améliore les symptômes émotionnels** [205].

Tout comme Stokes et Pillsbury le supposaient, il a été découvert récemment que **la SIBO** est en effet associée à **une augmentation de la perméabilité**

intestinale, tandis qu'un traitement antibiotique aide à restaurer les propriétés de la barrière intestinale [206].

D'autre part, nous avons vu dans le chapitre II.2.1.2 que **le stress** peut **aggraver l'acné**, et il se trouve qu'il influence aussi l'état de notre intestin. Des études expérimentales montrent que **le stress psychologique** peut **altérer la viabilité de la muqueuse intestinale** en favorisant la croissance bactérienne et la stagnation du transit intestinal [207]. D'autre part, la flore intestinale semble jouer un rôle dans la survenue de l'acné. En effet, une modification de la flore peut induire la sécrétion de **substance P** (Chapitre II.2.1.2) par les fibres nerveuses qui innervent l'intestin (et la peau). Ce mécanisme pourrait jouer un rôle dans de nombreux problèmes cutanés, dont l'acné [208].

Concernant le microbiote intestinal, il influence également le profil lipidique de certains tissus. Il semblerait qu'il puisse influencer **la production de sébum** ainsi que sa composition en acides gras [209]. Cela pourrait expliquer pourquoi des chercheurs russes publient dans une étude que 54% des patients acnéiques (n = 114) présentent une altération significative de la flore intestinale [210].

En somme de nombreux facteurs comme **la SIBO, le stress, une alimentation riche en graisses et en sucres et appauvrie en fibres**, conduisent à un déséquilibre important du **microbiote**, ce qui concourt à augmenter la perméabilité de la muqueuse intestinale, c'est **le « leaky-gut » syndrome** (littéralement « intestin qui fuit »). Lorsque les jonctions entre les entérocytes ne sont plus viables, le passage d'endotoxines (exemple les lipopolysaccharides ou LPS) et de bactéries pathogènes à travers la barrière vers la circulation sanguine est alors possible. Au long terme, cela provoque **une inflammation locale et systémique chronique, un stress oxydatif, une résistance à l'insuline** [211] et depuis peu les scientifiques soupçonnent que cela mène à de nombreuses pathologies du siècle (diabète, pathologies inflammatoires intestinales etc.) [212].

Considérant ce que nous savons sur la pathogénèse de l'acné (le stress oxydatif et l'insuline étant deux facteurs largement impliqués dans l'acné), ces données prennent une importance particulière : une altération du microbiote pourrait donc aggraver et favoriser l'acné.

⇒ En fait, au-delà d'un lien intestin-peau, il y a fort à penser qu'il existe même une interconnexion intestin-cerveau-peau, le postulat de Stokes et Pillsbury se résumant aujourd'hui en tant que « *the gut-brain-skin axis* ».

4.3.2 Les probiotiques et la peau

Un autre élément de preuve suggérant une connexion entre l'intestin et la peau est l'observation faite que les probiotiques peuvent améliorer les problèmes cutanés.

Un probiotique désigne « un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte » (définition de l'OMS [213]), il va ainsi agir directement sur la microflore de l'intestin.

Le premier rapport de cas cliniques sur le potentiel d'utilisation des probiotiques *Lactobacillus* dans l'acné remonte à 1961. L'auteur a suivi 300 patients à qui ont été donnés un mélange de probiotiques *L. acidophilus* et *L. bulgaricus* : 80% des patients acnéiques ont observé **une amélioration clinique**, et celle-ci a été d'autant plus importante chez les cas d'acné inflammatoire [214].

Une autre étude italienne révèle que la prise de probiotiques chez des patients acnéiques traités par antibiotiques permet une meilleure amélioration clinique, mais aussi **une meilleure tolérance et observance du traitement** [215].

Au cours des années, la théorie d'une supplémentation à base de probiotiques comme adjuvant au traitement de l'acné s'est fait entendre de la communauté scientifique et des chercheurs se sont intéressés à leurs effets dans le domaine dermatologique et sur l'organisme en général.

En ce qui nous concerne, un des bénéfices potentiels des probiotiques réside dans **la réduction de l'inflammation dans l'acné**. Ils auraient en effet la capacité de réduire les marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif [216], et de réguler la sécrétion de cytokines inflammatoires [217].

En parallèle, des études in vitro montrent que **l'application topique** de souches **probiotiques** (*B. longum* et *L. paracasei*) peut **atténuer l'inflammation médiée par la substance P** et accélérer **la régénération de la barrière cutanée** [208].

De plus, les probiotiques pourraient aider à lutter directement contre la bactérie ***P. acnes***. Deux rapports indiquent que des bactéries lactiques (*Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. gasseri* et *L. lactis*) fournissent *in vitro* **une activité antimicrobienne** contre cette bactérie [218] ; un autre travail de recherche montre que l'application topique d'une lotion enrichie en *Enterococcus faecalis* pendant 8 semaines vs placebo a réduit les lésions inflammatoires de 50%. Cette amélioration suggère que certaines souches de probiotiques peuvent être **une alternative aux traitements antibiotiques** [219].

Enfin, il existe un mécanisme complémentaire par lequel ces micros organismes vivants puissent être protecteurs vis-à-vis de l'acné : ce mécanisme implique **une meilleure régulation de la glycémie**. Il se trouve que le microbiote contribue à **la tolérance au glucose** [220] et que la supplémentation orale en *Bifidobacterium lactis* peut améliorer les taux d'insuline à jeun et le métabolisme du glucose [221]. Bien que d'autres recherches soient nécessaires, il apparaît que le mécanisme implique la capacité du *bifidobacteria* à **prévenir le passage d'endotoxines LPS** dans la circulation sanguine comme expliquée précédemment. D'une façon générale, il apparaît que l'administration de probiotiques diminue le passage systémique de ces endotoxines et réduisent la réactivité de l'organisme à leur égard.

4.3.3. Conclusion sur le lien intestin-peau et les probiotiques

Les découvertes scientifiques faites jusqu'à ce jour sur l'intestin, nous permettent de mieux comprendre ce que nous appelons le « deuxième cerveau » et de mieux appréhender son rôle longtemps insoupçonné dans des pathologies diverses (problèmes cutanés, dépression...). Ce sujet de recherche est vaste et de nombreuses questions restent à soulever.

Les arguments évoqués dans ce chapitre nous amènent à considérer un réel lien entre la santé de l'intestin et la santé de la peau, ainsi que de la santé mentale.

Les recherches sur la microflore intestinale nous amènent à considérer que sa normalisation par des probiotiques aurait un effet bénéfique sur la peau. Puisque l'inflammation, le stress oxydatif et la voie de l'insuline sont des paramètres importants dans la pathogénèse de l'acné, les effets régulateurs des probiotiques à ces différents niveaux peuvent être de grands atouts dans la prise en charge de l'acné. La prise orale régulière de probiotiques ainsi que leur application par voie topique pourraient ainsi représenter des pistes thérapeutiques prometteuses.

4.4. Les acides gras essentiels

On distingue deux groupes d'acides gras essentiels (Figure 49) : **les omégas 3** ($\omega 3$), avec comme chef de file **l'acide α -linoléique** (α -ALA ; C18 :3 n-3), dont les huiles de poissons sont riches, et **les omégas 6** ($\omega 6$) présents surtout dans les huiles végétales, en tête **l'acide linoléique** (LA ; C18 :2 n-6). Non synthétisés par l'organisme ils nécessitent d'être apportés par l'alimentation. Le ratio normal recommandé $\omega 3/\omega 6$ est 1/4, il est aujourd'hui dans les populations occidentales de 1/20 conduisant à un déséquilibre qui peut avoir des conséquences sur la santé.

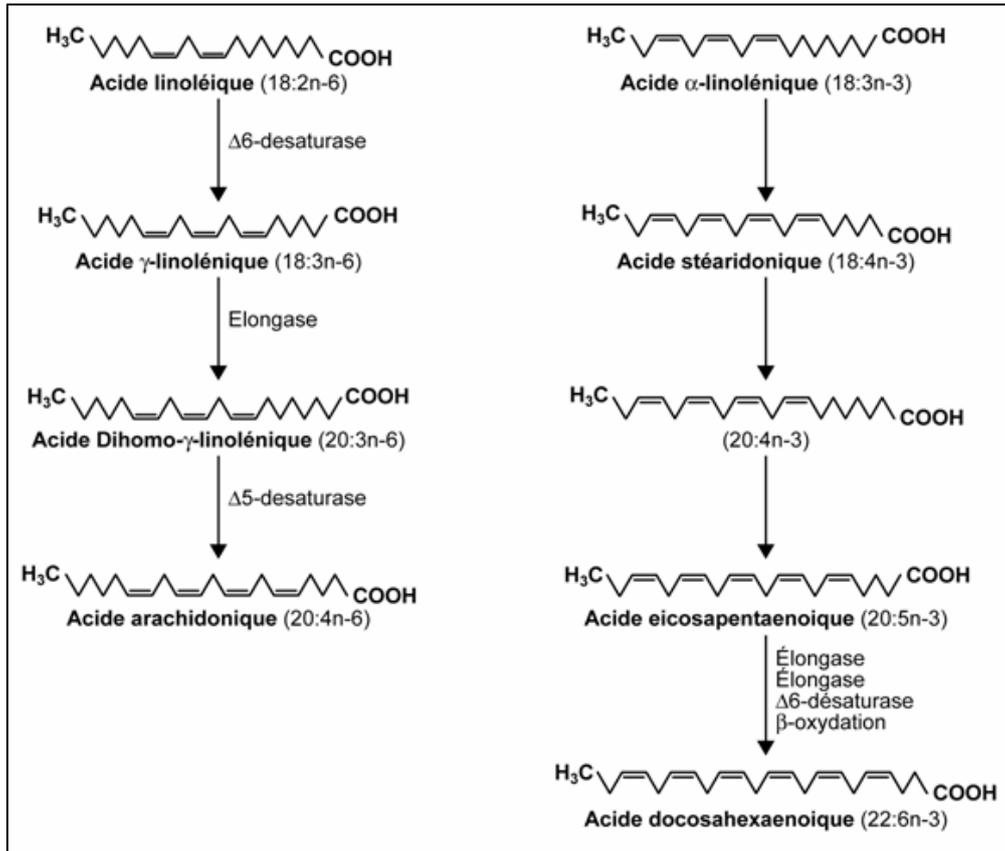


Figure 49 [222] : Structure et métabolisme des acides gras omégas 3 et omégas 6.

Dans la peau, ils assurent la **cohésion du *stratum corneum*** et **régulent la perte insensible en eau**. Intégrés aux membranes cellulaires, ils jouent un rôle fondamental dans leur perméabilité et leur souplesse.

Deux études révèlent une association étroite entre les acides gras essentiels et la peau. Elles ont montré que lorsque l'on a administré à des cochons d'Inde du α-ALA (acide α-linolénique) et du LA (acide linoléique) marqués radioactivement par voie orale, la majorité s'est retrouvée dans trois tissus dont la peau et le pelage (les deux autres étant le muscle et le tissu adipeux) [223,224]. Bien sûr ce ne sont pas des résultats fournis chez l'homme et la distribution pourrait sans doute s'avérer différente. Toutefois ces études introduisent l'idée que les nutriments essentiels à la peau apportés par l'alimentation puissent atteindre la surface de la peau.

4.4.1. Les acides gras et l'acné

Cordain et al. [156] suggéraient pour les habitants de l'île Kitava de Papouasie Nouvelle-Guinée et les Achés chasseurs-cueilleurs du Paraguay que leur alimentation à faible charge glycémique était la raison de l'absence d'acné dans ces populations. Une autre hypothèse a été formulée, celle étant que leur régime alimentaire riche en poissons, et donc en oméga 3, puisse aussi jouer un rôle.

D'une part, les acides gras oméga 3 auraient des effets similaires à un régime alimentaire à base d'aliments à basse charge glycémique, c'est-à-dire **diminuer l'acné en réduisant les taux d'insuline [225] et d'IGF-1 [226] tout en augmentant les taux d'IGFBP [227]**, démontrant ainsi des effets sur des paramètres influençant le développement de l'acné sur lesquels peuvent aussi jouer la charge glycémique des aliments et la consommation de lait.

D'autre part, il existe un lien entre les acides gras essentiels et l'inflammation. De nombreux **médiateurs de l'inflammation** sont synthétisés à partir de **l'acide arachidonique** issu de la voie des **oméga 6**, un déséquilibre du ratio $\omega 3/\omega 6$ en faveur des oméga 6 implique que les voies de l'inflammation sont favorisées, ce qui au long terme est néfaste pour la santé.

Aussi, des études associent l'acné inflammatoire aux acides gras oméga 6 [228,229], tandis que la supplémentation orale en **oméga 3** est associée à **la diminution de facteurs inflammatoires** descendants de la voie de l'acide arachidonique ainsi qu'à une **amélioration clinique de l'acné par diminution des lésions** [230].

4.4.2. Les acides gras, l'acné et la santé mentale

L'acné est une des pathologies avec le plus grand retentissement psychologique. Des évaluations ont déterminé que les patients acnéiques souffrent **d'un affaiblissement de la santé mentale** de façon plus importante que dans d'autres pathologies chroniques, y compris le diabète et l'épilepsie [231]. Les

séquelles psychologiques de l'acné incluent des taux élevés de **dépression**, **d'anxiété** et même de **suicide** [232].

Or, un nombre croissant de recherches indique que la prise régulière **d'omégas 3**, notamment l'EPA, aide à **améliorer l'humeur et les symptômes de la dépression**, même chez des adultes sains [233,234], tandis qu'à l'inverse **une carence** en acides gras de cette famille se révèle à plusieurs reprises être reliée à un risque accru de symptômes de la dépression [235].

Tandis que nous venons d'établir **un lien entre les omégas 3 et la santé mentale**, il se trouve qu'une carence en acides gras de cette famille favoriserait **le syndrome du SIBO** (*small intestine bacterial overgrowth*) évoqué précédemment [236].

4.4.3. Conclusion sur les acides gras

En participant à la réduction des médiateurs de l'inflammation et des taux d'IGF-1/insuline, ils peuvent aider à l'amélioration clinique des symptômes de l'acné. Ils ont par ailleurs d'autres bienfaits comme l'amélioration de la santé mentale. Considérant le retentissement psychologique de la pathologie, ajouté au stress émotionnel connu pour accentuer l'acné et cela combiné aux fluctuations hormonales, l'utilisation des omégas 3 peut fournir un réel bénéfice dans la prise en charge de l'acné ; ils constituent une piste qui vaut le mérite d'être approfondie.

5. Une alimentation anti-acné?

Une alimentation « anti-acné » aura pour but principal d'atténuer les signalisations induites par l'IGF-1/insuline et de favoriser l'activité de FoxO1, car ce sont là les facteurs principaux identifiés dans l'aggravation de l'acné. Il convient donc de restreindre la stimulation de ces voies d'activation.

Pour cela, les patients devraient **équilibrer leur apport calorique**, et réduire ainsi :

- les **glucides raffinés** (sucreries, gâteaux...)
- les **produits laitiers et l'apport en protéines de lait** (additif dans de nombreuses préparations alimentaires)
- les **graisses saturées et les acides gras trans** (ces derniers étant retrouvés majoritairement dans la viande et les produits laitiers, ou rajoutés « technologiquement » dans les huiles végétales hydrogénées et autres produits transformés comme les viennoiseries, les pizzas, plats préparés....).

Un régime alimentaire idéal serait à base **d'aliments à basse charge glycémique** (voir Annexe 1).

L'équilibre de l'apport **en omégas 3 et 6** est aussi important à considérer. Les acides gras de la famille des omégas 3 diminuent les voies de l'insuline et de l'IGF-1, et exercent un effet anti-inflammatoire. Ils seraient en plus bénéfiques sur l'humeur et la santé mentale : ils peuvent donc constituer un précieux atout dans la prise en charge de l'acné.

Le ratio normal oméga 3 / oméga 6 recommandé est de 1/4. Le régime alimentaire occidental très riche en produits animaliers et aliments transformés apporte un grand nombre d'omégas 6 mais peu d'omégas 3. Le ratio est ainsi déséquilibré à environ 1/20.

Ainsi il est important, afin de couvrir les besoins en acides gras omégas 3, de varier les **huiles végétales** (vierges première pression à froid de préférence : olive, colza, lin, chanvre...) et favoriser la consommation au moins deux fois par semaine **de poissons pour leur richesse en omégas 3** (hareng, maquereau, anchois, thon).

Il est intéressant de conseiller aux patients de prendre soin de leur **microbiote intestinal**. Nous l'avons vu, il joue de nombreux rôles tous les uns plus importants que les autres sur la santé (synthèse de neuromédiateurs, digestion des aliments, immunité générale...). Il est facilement déséquilibré par des facteurs qui nous entourent : le stress, une alimentation inadaptée, les édulcorants, les additifs alimentaires, l'alcool... Il existe deux types de processus de digestion dans l'intestin : **la fermentation et la putréfaction**. Le processus de fermentation concerne **les**

glucides : ils sont transformés en gaz inodore et en métabolites **acides** (acide lactique, acide acétique...) qui sont la plupart réutilisés pour le métabolisme. La flore responsable de cette digestion est une **flore acide** dite de **fermentation**.

Le processus de putréfaction concerne **les protéines**. En fonction de leur structure complexe, elles sont dégradées en composés beaucoup plus variés qui sont **basiques** (ammoniaque, amines, phénols...), accompagnés de gaz odorants. Contrairement aux composés issus de la fermentation des glucides, ceux issus de la putréfaction sont tous toxiques (à un degré plus ou moins fort). La fraction absorbée sera métabolisée par le foie puis éliminée dans les urines.

La flore de fermentation est plus développée dans la partie ascendante du colon, tandis que la flore de putréfaction est d'avantage implantée dans la partie descendante. En pratique, ces deux processus sont antagonistes : si la fermentation n'est pas achevée, la putréfaction ne peut pas débuter. Il existe un équilibre entre les deux, il faut alors éviter les excès (sucres ou protéines) afin de ne pas favoriser l'une au détriment de l'autre (et donc de modifier la qualité du microbiote intestinal).

La rupture de l'équilibre du microbiote peut causer le syndrome de « **l'intestin poreux** » (perte d'étanchéité des cellules de l'intestin). A terme, ce syndrome est responsable d'une inflammation systémique chronique, d'un stress oxydatif ainsi que d'une résistance à l'insuline, qui se révèlent être des facteurs aggravants dans l'acné.

Pour éviter cela et préserver l'intégrité de la muqueuse intestinale, un apport régulier de **probiotiques** peut être utile. En plus de leur effet protecteur contre l'acné, ils présentent par ailleurs d'autres effets très intéressants sur la santé : régulation du transit, renforcement du système immunitaire, réduction des ballonnements... Les aliments riches en probiotiques ou **ferments lactiques** sont le lait ribot ou kéfir, la choucroute, les aliments fermentés (tamari, kombucha, sauce soja, anchois...). Ils existent aussi sous forme de supplémentation orale.

Les probiotiques peuvent aider à réguler à un moment donné le microbiote intestinal, mais c'est l'alimentation qui constitue le facteur principal pour maintenir l'équilibre sur le long terme. On conseillera de consommer des « **prébiotiques** », c'est-à-dire qui servent de nourriture aux bactéries pour leur multiplication, ce sont **des aliments riches en fibres** comme les fruits et les légumes (banane, pomme, artichaut, oignon, pruneau etc.), mais aussi les céréales complètes. On distingue

deux types de fibres : les **solubles** et les **insolubles**. Les fibres solubles aident à réguler la glycémie, le taux de cholestérol et le système hormonal. La figure 50 présente quelques aliments où elles sont retrouvées. Les fibres insolubles fonctionnent comme une éponge : en absorbant l'eau elles augmentent le volume des selles et régulent le transit intestinal. Elles aident aussi au sentiment de satiété et au contrôle du poids.

Fibres insolubles	Fibres solubles
Céréales et son de blé Aliments à base de grains entiers Légumes et fruits Noix et graines Légumineuses (haricots rouges, lentilles, pois chiches, etc.)	Psyllium et céréales enrichies (ex. : All Bran Buds de Kellogg's) Céréales et son d'avoine Légumineuses Fruits riches en pectine (pommes, oranges, pamplemousses, fraises, poires, etc.) Légumes (asperges, haricots et pois verts, choux de Bruxelles, carottes, etc.) Orge Graine de lin, graine de chia

Figure 50 [237] : Les principales sources de fibres

Les éléments **antioxydants** sont nécessaires au maintien de l'équilibre cutané et des mécanismes d'oxydo-réduction (protecteurs vis-à-vis du stress oxydatif des cellules et des lipides). Attention cependant, car selon les structures et les concentrations, un agent antioxydant peut se retrouver pro-oxydant. L'intérêt réside donc dans la variété des sources afin de multiplier les formes d'antioxydants et de bénéficier pleinement de leurs effets.

Les patients peuvent par exemple se supplémenter en silymarine, retrouvée notamment dans le **Chardon-Marie** et l'**artichaut** ou encore en curcumine tirée du **curcuma** [238,239].

Il s'agit aussi de certains **polyphénols** retrouvés dans le **thé vert** comme l'épigallactocatéchine-3-gallate ou **EGCG**, et le **resvératrol**.

- Les données montrent que l'EGCG supprime l'effet activateur de la lipogénèse de l'IGF-1, atténue la voie Akt/mTORC1, réduit l'expression de l'IL-1, l'IL-6 et d'IL-8 dans le sébocyte (interleukines proinflammatoire) [237] et favorise FoxO1 [240]. De

plus, l'EGCG a montré un effet inhibiteur sur la SREBP-1 donc un effet réducteur de la séborrhée, et a amélioré l'acné chez 35 patients dans une étude de 8 semaines [241].

- Le **resvératrol** est quant à lui, retrouvé aussi dans les flavonoïdes du **raisin** et du **vin rouge**. Il régule négativement la voie PI3K/Akt/mTORC1 [242], inhibe la croissance des sébocytes [243] et la croissance de *P. acnes* [244].

Nous savons maintenant que l'acné est fortement associée à la dépression. En plus du stress, ces deux pathologies partagent des similarités. Les patients dépressifs ou acnéiques ont tendance à avoir des taux bas de la **glutathion peroxydase** (enzyme importante de la détoxification hépatique), de **zinc** et de **sélénium** (Chapitre 4.2.), une supplémentation pourrait donc être utile dans certains cas. Les **vitamines A, C, D** peuvent être thérapeutiques dans ces deux pathologies [245].

En conclusion, une alimentation anti-acné est en somme proche d'une alimentation traditionnelle, loin des aliments transformés par la technologie d'aujourd'hui. Ces conseils peuvent finalement s'appliquer pour la population générale qui recherche le bien-être et la santé.

Le tabac est à éviter. En plus de ses effets néfastes sur la santé, il accélère le vieillissement cutané. **L'exercice sportif** (les pratiques douces sont préférables aux efforts intenses et violents qui déséquilibrent la flore) qui, parmi de nombreux autres bienfaits, aide à améliorer la sensibilité à l'insuline et le bien-être mental. Il est à conseiller, ainsi que **la gestion du stress**.

Conclusion

L'acné touche 80% des adolescents et de plus en plus d'adultes. Elle constitue une affection multifactorielle pour laquelle une cause identifiée chez un individu ne l'est pas forcément pour un autre, ce qui rend sa prise en charge d'autant plus difficile. Il reste encore beaucoup de travail avant d'élucider pourquoi sous les mêmes conditions environnementales et régimes alimentaires, certains développent de l'acné et d'autres non.

Cette dernière décennie, le rôle de l'alimentation dans la survenue de l'acné a été soulevé. Un certain nombre de denrées alimentaires ont été suspectées comme favorisant les poussées d'acné : les produits laitiers (fromages, yaourts, lait en boisson, glaces...) et les sucres raffinés (gâteaux, viennoiseries, aliments transformés...) sont les aliments les plus pointés du doigt. Les études scientifiques présentées dans ce travail font face à de nombreuses limites : taille de l'échantillon, durée de l'étude, caractère rétrospectif... Malgré tout, leurs résultats sont prometteurs et les données suggèrent que ces facteurs alimentaires pourraient stimuler l'acné en agissant sur les taux d'hormones androgènes et/ou d'IGF-1, en favorisant ainsi l'hyperkératinisation infundibulaire et la lipogénèse. De nombreuses questions restent toutefois à résoudre. Les études par exemple ne permettent pas de déterminer la quantité « limite », de denrée alimentaire à consommer ou à ne pas dépasser pour prévenir l'aggravation de l'acné, ou, s'il faut considérer plutôt une éviction totale de l'aliment. De plus dans le cas du lait, nous ne savons pas non plus, si la corrélation entre le lait et l'acné se fait de façon indépendante ou synergique, c'est-à-dire en rapport avec les composants du lait (les hormones, ou l'IGF-1 contenu dans le lait, ou les protéines du lactosérum...). La réponse à ces questions nécessite d'autres investigations plus poussées.

Un certain nombre de denrées alimentaires semblent jouer plutôt un rôle protecteur contre le développement de l'acné : il s'agit des fruits et des légumes, des acides gras essentiels, des pré - et des probiotiques.

Par conséquent, et à titre préventif, le professionnel de santé (Médecin, Pharmacien et Dermatologue) pourra conseiller à ses patients présentant de l'acné un régime alimentaire afin de réduire les mécanismes pathogéniques. Ce régime sera d'autant bénéfique s'il est pratiqué dans le cadre d'un mode de vie sain – peu stressant. Cela consiste en une alimentation basée sur un apport varié de céréales et légumineuses, de fruits et de légumes riches en antioxydants et en vitamines ; de fibres qui favorisent un bon transit et régulent la glycémie ; de poissons et d'huiles végétales riches en acides gras essentiels ; et pourquoi pas une supplémentation orale en probiotiques. Il convient en parallèle de réduire la consommation d'aliments « raffinés » à charge glycémique élevée (sucreries, gâteaux, céréales blanches, pain blanc...), de graisses animales/friture et de produits laitiers. Un tel régime alimentaire « anti-acné » aura de toute façon des effets bénéfiques sur la santé bien au-delà de l'acné, comme la perte de poids, la diminution du risque d'obésité et de pathologies cardio-vasculaires... En complément, la gestion du stress (méditation, yoga), la pratique régulière d'un exercice physique, l'arrêt du tabac (le cas échéant) et la consommation modérée d'alcool sont à conseiller.

Il est important qu'une relation de confiance et un dialogue s'installent entre le professionnel de santé et son patient. Le professionnel peut encourager le patient à tenir un journal d'investigation afin de mettre en lumière l'association entre un aliment et la manifestation de l'acné de son client : il pourra s'appuyer sur ce journal afin de conseiller la supplémentation ou la restriction d'un aliment du repas. De plus, chez certains patients pour qui la thérapeutique classique a un effet limité, l'éducation à une alimentation « anti-acné » peut être conseillée et considérée comme un adjuvant au traitement.

Le but étant, comme le déclare le Dr Kligman, « d'aboutir au but ultime de la pratique médicale, c'est-à-dire **la prévention** ».

Bibliographie

- [1] Pawin H., Chivot M., Beylot C., Faure M., Poli F., Revuz J., et al.
Living with acne. A study of adolescents' personal experiences Dermatology 2007;
215:308
- [2] La peau humaine.
Disponible sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9> consulté le 22/09/15
- [3] Structures et rôles de la peau.
Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee>
- [4] <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/imgArt/peau/derme01.html>
- [5] Méliopoulos A., Levacher C.
La peau, structure et physiologie, Tec et Doc Lavoisier ; Ed. Médicales
internationales 1998.
- [6] L'épiderme.
Disponible sur : [http://www.skin-science.fr/int/fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN SCIENCE ROOT^AN ORGAN REVEALED^THE EPIDERMIS](http://www.skin-science.fr/int/fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN%20SCIENCE%20ROOT^AN%20ORGAN%20REVEALED^THE%20EPIDERMIS)
- [7] Haftek M.
Kératinisation épidermique. EMC - Dermatologie 2010:1-12, Article 98-010-A-10
- [8] Pierre Le Perchec
Les molécules de la beauté, de l'hygiène et de la protection, CNRS Editions/Nathan
Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/derme.html>
- [9] Comprendre la peau -- Histologie et histophysiologie de la peau et ses annexes.
Structure des annexes cutanées. Annales Dermatologie Vénérologie 2005 ;
132:8S5-48.
- [10] Peyrefite G.

Cahiers d'esthétique-cosmétique, 1, Biologie de la peau, 3^{ème} édition, Ed. Simep, 1997.

[11] Freinkel R.K., Woodley D.

The biology of the skin. New York: Parthenon Pub. Group, 2001, p.37

[12] Odland GF.

Structure of the skin. In: Goldsmith LA, ed. Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1991:3-62.

[13] Louis D.

« PEAU », Encyclopædia Universalis consulté le 1 octobre 2015.

Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/>

[14] Ishida-Yamamoto A., Simon M., Kishibe M., Miyauchi Y., et al.

Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates J. Invest. Dermatol. 2004; 122:1137-1144

[15] Madison K.C.

Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. J. Invest. Dermatol. 2003; 121: 231-241

[16] L'épiderme.

Disponible sur : <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau-et-ses-differentes-couches-tissulaires/lepiderme>

[17] Visscher M.O., Tolia G.T., Wickett R.R., Hoath S.B.

Effect of soaking and natural moisturizing factor on stratum corneum water-handling properties. J Cosmet Sci. 2003 May-Jun;54(3):289-300.

[18] Verschoore M., Saint Leger D.

Physiologie de la peau saine : hydratation, hygiène, soins, conseils

Disponible sur : [http://www.therapeutique-](http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1365&var_recherche=derme#biblio)

[dermatologique.org/spip.php?article1365&var_recherche=derme#biblio](http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1365&var_recherche=derme#biblio) consulté le 6 fév. 2015

[19] Swartzendruber D.C., Wertz P.W., Madison K.C.

Downing D.T. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope J. Invest. Dermatol. 1987; 88: 709-713

[20] Pierre D., Béatrice V.

Histologie cutanée. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2000:1-9 [Article 50-010-A-10].

[21] H. Montaudié, C. Bertolotto, R. Ballotti, T. Passeron.

Physiologie du système pigmentaire. Mélanogenèse. EMC - Dermatologie 2013;8(4):1-10 [Article 98-015-A-10]

[22] Emilie Warrick.

Effets tissulaires des UV.

Disponible sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article74>, consulté le 01/10/15

[23] Démarchez Michel.

La cellule de Langerhans.

Disponible sur http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article11#outil_sommaire_5 consulté le 01/10/15.

[24] Le derme.

Disponible sur <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau-et-ses-differentes-couches-tissulaires/le-derme/>

[25] Démarchez Michel.

Le derme.

Disponible sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>

[26] Abraham L. Kierszenbaum.

Histologie et biologie cellulaire, De Boeck Supérieur 31 mai 2006

[27] <http://associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be/index-7.html>

[28] Prost-squarcioni C., Freitag S., Heller M., Boehm N.

Histologie fonctionnelle du derme. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2008 ; 135(1) Part 3 : 5–20

[29] Lodisch H., Berck A., Matsudaire P. et Darnell J. Biologie moléculaire de la cellule, De Boeck Supérieur 15 mars 2005, p.211

[30] Le derme.

Disponible sur : http://www.skin-science.fr/int/fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT^AN_ORGAN_REVEALED^THE_DERMIS

[31] Sandrine Ellero-Simatos.

Le tissu adipeux

Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28>

[32] Won-Serk K., Byung-Soon P., Jong-Hyuk S.

Protective role of adipose-derived stem cells and their soluble factors in photoaging Arch Dermatol 2009 ; 301 (5) : 329-336

[33] Kim W.S., Park B.S., Kim H.K., Park J.S., Kim K.J. et al.

Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. J Dermatol Sci 2008; 49:133–142

[34] Les annexes

Disponible sur : http://www.skin-science.fr/int/fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT^AN_ORGAN_REVEALED^SKIN_APPENDAGES&cur=SKIN_APPENDAGES

[35] Dréno B.

Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2009 ; 136, S6 : 247-251

[36] Comprendre la peau – Les grandes fonctions de la peau. Fonction sébacée. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2005;132:8S49-68

[37] Dréno B.

Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné, Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2010, 137, supplément 2, S49-S51

[38] Bendiner E.

Disastrous trade-off: Eskimo health for white civilization. Hosp Pract 1974 ; 9:156-89

- [39] Wolkenstein P. et Revuz J.
Fréquence et retentissement des dermatoses en France. Annales de dermatologie et vénéréologie, 2004 ; 131: 325-7
- [40] Revuz J.
Acné, données nouvelles et prise en charge, Springer 2010
- [41] Daniel F, Dréno B, Poli F, Auffret N, Beylot C, Bodokh I, et al.
Épidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. Ann Dermatol Vénéréol 2000 ; 127 : 273-278
- [42] Plewig G., Kligman A.M.
Acne and Rosacea. Third Edition. Springer Verlag, Berlin, 2000
- [43] Akamatsu H., Zouboulis C.C, Orfanos C.E.
Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5- α -dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands, J Invest Dermatol, 1992; 99: 509–511
- [44] Labbé Céline
Acné et qualité de vie, Th. D, Nantes, 2006, n°33
- [45] Deplewski D., Rosenfield R.
Roles of hormones in pilosebaceous unit development. Endocrine reviews 2000 ; 21 : 363-92.
- [46] Beylot C.
Acné. Disponible sur : www.thérapeutique-dermatologique.org
- [47] Midoun-Mouaci N.
L'acné, de la clinique au traitement, Paris, Med'Com, 2008
- [48] Akamatsu, H., Zouboulis, C.C., Orfanos, C.E.
Spironolactone directly inhibits proliferation of cultured human facial sebocytes and acts antagonistically to testosterone and 5 α -dihydrotestosterone *in vitro*. The Journal of Investigative Dermatology 1993 ; 100: 660-662
- [49] Imperato-McGinley J., Gautier T., Cai L.Q., Yee B., Epstein J., Pochi P.

The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Feb; 76(2):524-8

[50] Ben-Amitai D., Laron Z.

Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Aug; 25(8):950-4

[51] Vora S., Ovhal A., Jerajani H., Nair N., Chakraborty A.

Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol.* 2008 Sep; 159(4):990-1

[52] Alestas T., Ganceviciene R., Fimmel S., Müller-Decker K., Zouboulis C.C. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl).* 2006 Jan; 84(1):75-87

[53] Melnik B.C., Schmitz G.

Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2009 Oct; 18(10):833-41

[54] Horton R., Pasupuletti V., Antonipillai I.

Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor-I. *Endocrinology.* 1993 Aug; 133(2):447-51

[55] Crave J.C., Lejeune H., Brebant C., Baret C., Pugeat M.

Differential effect of insulin and IGF-1 on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1283-9

[56] Cara J.F.

Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and ovarian androgen production. *Horm Res* 1994; 42: 49-54

[57] De Mellow J.S. Handelsman D.J., Baxter R.C.

Short-term exposure to insulin-like growth factors stimulates testosterone production by testicular interstitial cells. *Acta Endocrinol* 1987; 115: 483-9

- [58] Lai J.J., Chang P., Lai K.P., Chen L., Chang C.
The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012 Sep; 304(7):499-510
- [59] Li J, Al-Azzawi F.
Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas.* 2009 Jun 20; 63(2):142-8
- [60] Mirdamadi Y.S., Thielitz A., Wiede A., et al.
IGF-1 induces nuclear up-regulation of p-Akt and controls expression of nuclear transcription factor FoxO1 levels in SZ95 sebocytes. 41th Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), P098, e17. *Exp Dermatol.* 2014; 23(3):E18
- [61] Sawaya M.E., Shalita A.R.
Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg.* 1998 Jul; 3(1):9-15
- [62] Aizawa H, Niimura M., Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol.* 1995 Apr; 22(4):249-52
- [63] Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH.
The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol.* 2010 Nov-Dec; 20(6):768-72
- [64] Melnik B. C.
Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by western diet. *Dermato Endocrinology* 2012 ; 4(1), 20-32
- [65] Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P et al.
Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med.* 2011 Feb 16; 3(70):70ra13
- [66] Chiu A, Chon SY, Kimball AB.
The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003 Jul; 139(7):897-900

- [67] Isard O., Knol A.C., Castex-Rizzi N., Khammari A., Charveron M., Dréno B. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by *Propionibacterium acnes* extracts *Dermatoendocrinol* 2009 ; 1 : 96-99
- [68] 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 U S A*. 2002 May 14; 99(10):7148-53
- [69] Nagy, I., Pivarcsi, A., Kis, K., Koreck, A., Bodai, L. et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sébocytes. *Microbes and Infection* 2006 ; 8 (8), 2195-2205.
- [70] Lee W.J., Jung H.D., Lee H.J., Kim B.S., Lee S.J., Kim D.W. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2008 Jul; 300(6):311-6
- [71] Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol*. 2002 Jun; 11(3):241-7
- [72] Greene R. S., Downing D. T., Pochi P. E., and Strauss J. S. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid, *Journal of Investigative Dermatology*, 1970; 54, n° 3: 240–247
- [73] Ottaviani M., Camera E. et Mauro P. Lipid mediators in acne, Hindawi publishing corporation, 2010
Disponibile sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943135/>
- [74] S. Wright. Essentials fatty acids and the skin. *British Journal of Dermatology*, 1991; 125: 503-515
- [75] Letawe C., Boone M., Pierard GE. Digital analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 56-8
- [76] Ghyczy M, Nissen HP, Biltz H.

The treatment of acne vulgaris by phosphatidylcholine from soybeans, with a high content of linoleic acid. *Int Cosmet Conf Proc* , Paris 1995; 151–61

[77] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW et al.

Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol*, 1986, 14: 221-225

[78] Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, Inomata S, Denda M.

Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors. *Br J Dermatol*. 2009 Jan; 160(1):69-74

[79] Hammerberg C, Bata-Csorgo Z, Voorhees JJ, Cooper KD.

IL-1 and IL-1 receptor antagonist regulation during keratinocyte cell cycle and differentiation in normal and psoriatic epidermis. *Arch Dermatol Res*. 1998 Jul; 290(7):367-74

[80] Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K.

Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol*. 2013 Sep 6; 13():10

[81] Saint-Léger D., Bague A., Cohen E. et al.

A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intra-comedonal lipids of acne patients. *Br J Dermatol*, 1986, 114: 543-552

[82] Tochio T., Tanaka H., Nakata S., Ikeno H.

Accumulation of lipid peroxide in the content of comedones may be involved in the progression of comedogenesis and inflammatory changes in comedones. *J Cosmet Dermatol*, 2009, 8(2) : 152-158

[83] Ottaviani M., Alestas T., Flori E. et al.

Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in Ha Cat keratinocytes : a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(11): 2430-2437

[84] Chiba K., Yoshizawa K., Makino I. et al.

Changes in the levels of glutathione after cellular and cutaneous damage induced by squalene monohydroperoxide. *J Biochem Mol Toxicol*, 2001, 15(3): 150-158

- [85] Thiboutot D., Jabara S., Mc Allister J.M et al.
Human skin is a stéroidogenic tissue : steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes and an immortalized sebocyte cells lines (SEB-1). *J invest Dermatol*, 2003; 120: 905-914
- [86] Chen W., Zouboulis C.C.
Hormones and pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol*, 2009, 1: 81-86
- [87] Plewig G, Fulton JE, Kligman AM.
Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch*. 1971; 242(1):12-29
- [88] Dréno B.
Acné. *EMC Dermatologie 2002* :1-11 [Article 98-820-A-10]
- [89] Zouboulis, C.C.
Acne vulgaris. *Der Hautarzt* 2010; 61 (2):107-114
- [90] Thiboutot D.M., Knaggss H., Gilliland K., Hagari S.
Activity of type 1 5 α reductase is greater in the follicular infra- infundibulum compared with the epidermis. *Br J Derm*, 1997, 136: 166-171
- [91] Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE.
Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005 Aug-Oct; 16(4-5):421-39
- [92] Melnik B.C.
Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by western diet. *Dermato Endocrinology* 2012 4 (1), 20-32
- [93] Huang G, Wang Y, Chi H.
Regulation of TH17 cell differentiation by innate immune signals. *Cell Mol Immunol* 2012 Jul; 9(4):287-95
- [94] Zhou, B.R., Zhang, J.A., Zhang, Q., Permatasari, F., Xu, Y. et al.
Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α via a NF- κ B-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes. *Mediators of Inflammation* 2013; 65 (9), 371-374

- [95] Zouboulis C., Ganceviciene R., Makrantonaki E.
An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne, *Dermatoendocrinol*, 2011 Jan-Mar; 3(1): 41–49
- [96] Thiboutot DM.
Overview of acne and its treatment, *Cutis* 2008 Jan;81(1 Suppl):3-7
- [97] Ingham E., Eady E.A., Goodwin, C.E., Cove J.H., Cunliffe W.J.
Pro-inflammatory levels of interleukin-1 α -like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology* 1992; 98, 895-901
- [98] Guy R., Green M.R., Kealey T.
Modeling acne *in vitro* *J Invest Dermatol* 1996; 106: 176-182
- [99] Guy R., Kealy T.
The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol*, 1998; 110: 410-415
- [100] Guy R., Green M.R., Kealey T.
Modeling acne *in vitro*. *Journal of Investigative Dermatology* 1996; 106: 176-182
- [101] Cunliffe WJ
Poster in mondial Congress of Dermatological Research Cologne 1998
- [102] Akasa N., Akamatsu H., Kishi M. et al.
Effects of *Propionibacterium Acnes* on various mRNA expression levels in normal human keratinocytes *in vitro*. *J Dermatol*, 2009; 36: 213-223
- [103] Isard O., Knol AC, Aries MF et al.
Propionibacterium acnes activates the IGF-1 / IGF-IR system in epidermis and induces keratinocytes proliferation. *J Invest Dermatol*, 2011, 131: 59-66
- [104] Jeremy, A.H.T., Holland, D.B., Roberts, S.G., Thomson, F.K., Cunliffe, W.J.
Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology* 2003; 121, 20-27
- [105] Nakatsuji T., Liu Y.T., Huang C.P., Zoubouis C.C., Gallo R.L., Huang C.M.
Antibodies elicited by inactivated *Propionibacterium acnes* -based vaccines exert

protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris J Invest Dermatol 2008; 128: 2451-2457

[106] Marisa T., Maria G., Rebecca P.

Pathways to inflammation: acne pathophysiology. 2011; 21(3)

[107] Nakatsuji T., Liu Y.T., Huang C.P., Zouboulis C.C., Gallo R.L., Huang C.M. Vaccination targeting a surface sialidase of *P. acnes* : implication for new treatment of acne vulgaris. PLoS One 2008 ; 3 : 29

[108] Lee S.E, Kim J.M, Jeong S.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, 2010, 302: 745-756.

[109] Kang S., Cho S., Chung J.H et al.

Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-Kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Pathol, 2005, 166: 1691-1699

[110] Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C, et al.

Induction of Toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. Brit J Dermatol, 2005; 153: 1105-1113

[111] Shibata M., Katsuyama M., Onodera T., Ehama R., Hosoi J., Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines J Invest Dermatol 2009 ; 129 : 375-382

[112] Lee, J.W., Jung, H.D., Chi, S.G., Kim, B.S., Lee, S.J., et al.

.Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. Archives of Dermatological Research 2010; 302 (6), 429-433

[113] Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, Ono-Moore KD, et al.

Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. J Lipid Res. 2012 Sep; 53(9):2002-13

[114] Akamatsu, H., Komura, J., Mivachi, Y., Asada, Y., Niwa, Y.

Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *The Journal of Investigative Dermatology* 1990 ; 95 (3): 271-274

[115] Camp, R., Fincham, N., Ross, J., Bird, C., Gearing, A.

Potent inflammatory properties in human skin of interleukin-1 alpha-like material isolated from normal skin. *The Journal of Investigative Dermatology* 1990; 94 (6): 735-741

[116] Akamatsu H., Horio T., Hattori K.

Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol.* 2003 May; 42(5):366-9

[117] Nagy I., Pivaresia A., Koreck A., et al.

Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective Human Beta-Defensin-2 and Interleukin-8 expression in human keratinocytes through Toll-Like Receptors. *J Invest Dermatol*, 2005, 124: 931-938

[118] Kim, J., Ochoa, M.T., Krutzik, S.R., et al.

Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *The Journal of Immunology* 2002; 169 (3), 1535-1541

[119] Herve N. et al.

Les peaux jeunes à problèmes ; *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires*, 2004, cahier II, n°2533

[120] D.M. Thiboutot, J.S. Strauss.

Diet and acne revisited *Arch Dermatol*, 2002; 138: 1591–1592

[121] Bulkley LD.

Acne, its etiology, pathology and treatment. New York : G.P. Putnam's Sons ; 1885

[122] Campbell GG.

The relation of sugar intolerance to certain diseases of the skin. *British Journal of Dermatology* 1931; 43:297-304

[123] Robinson, H.M.

The acne problem. *Southern medical journal* 1949; 42(12) : 1050-1060

[124] Hubler WR.

Unsaturated fatty acids in acne. *AMA Arch Derm*, 1959; 79(6):644-646

[125] Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM.

Effect of chocolate on acne vulgaris. *Journal of American Medicine Association* 1969; 210:2071-4

[126] Anderson P.C.

Foods as the cause of acne. *American Family Physician*, 1971; 3:102-3

[127] Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonaud S, Kang S. Combination therapy with adapalen gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris : a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005 ; 4 :138-46

[128] Mackie B. S., Mackie L. E.

Chocolate and acne. *Australas Journal of Dermatology* 1974 ;15 :103-9

[129] Bowe, W.P., Joshi, S.S., Shalita, A.R.

Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63 (1): 124-141

[130] Burris J., Rietkerk W., Woolf K.

Acne: The role of medical nutrition therapy. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013; 113 (3): 416-430

[131] Yannis Scrivener.

Dermatoses carencielles. *EMC - Dermatologie* 2003:1-10 [Article 98-870-A-10]

[132] Buno IJ, Morelli JG, Weston WL.

The enamel paint sign in the dermatologic diagnosis of early-onset Kwashiorkor. *Arch Dermatol* 1998; 134 : 107-108

[133] Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willet WC, Holmes MD.

High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:207-14

[134] Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, et al.

Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J* 2006; 12:1

- [135] Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, et al.
Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:787-93
- [136] W. Chen, D. Thiboutot, C.C. Zouboulis.
Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives *J Invest Dermatol*, 2002; 119: 992–1007
- [137] Danby F.W.
Nutrition and acne. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 598-604
- [138] Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW.
A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child* 1987; 141: 562-4
- [139] Aizawa H, Niimura M.
Elevated serum insulin-like growth factor 1 levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol* 1995; 22:249-52
- [140] Cappel M, Mauger D, Thiboutot D.
Correlation between serum levels of IGF-1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrosterone and acne lesions counts in adult women. *Arch Dermatol* 2005;141:333-8
- [141] Melnik BC, Schmitz G.
Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*, 2009;18(10):833-841
- [142] Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN et al.
Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J*. 2007 Sep 27; 6():28
- [143] R. Wolf, H. Matz, E. Orion.
Acne and diet, *Clin Dermatol*, 2004;22: 387–393
- [144] Melnik BC, John SM, Schmitz G.
Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutr J*. 2013 Jul 25; 12():103
- [145] Heine W, Radke M, Wutzke KD, Peters E, Kundt G.

Alpha-Lactalbumin-enriched low-protein infant formulas: a comparison to breast milk feeding. *Acta Paediatr.* 1996 Sep; 85(9):1024-8

[146] Hoppe C, Molgaard C, Michaelsen K F.

Cow's milk and linear growth in industrialized and developing countries. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26:131-173

[147] Hoyt G, Hickey MS, Cordain L.

Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr* 2005 ; 93(2):175-7

[148] Jewell JL, Kim YC, Russell RC, Yu FX, Park HW, et al.

Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science.* 2015 Jan 9; 347(6218):194-8

[149] Baier SR, Nguyen C, Xie F, Wood JR, Zemleni J.

MicroRNAs are absorbed in biologically meaningful amounts from nutritionally relevant doses of cow milk and affect gene expression in peripheral blood mononuclear cells, HEK-293 kidney cell cultures, and mouse livers. *J Nutr.* 2014 Oct; 144(10):1495-500

[150] Izumi H, Tsuda M, Sato Y, Kosaka N, Ochiya T, Iwamoto H, Namba K, Takeda Y.

Bovine milk exosomes contain microRNA and mRNA and are taken up by human macrophages. *J Dairy Sci.* 2015 May; 98(5):2920-33

[151] Chen X, Gao C, Li H et al.

Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. *Cell Res.* 2010 Oct; 20(10):1128-37

[152] Lei BX, Liu ZH, Li ZJ, Li C, Deng YF.

miR-21 induces cell proliferation and suppresses the chemosensitivity in glioblastoma cells via downregulation of FOXO1. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(8):2060-6

[153] Elvire Nérin

Index glycémique, charge glycémique et index insulínémique.

Disponible sur : <http://www.lanutrition.fr/bien-comprendre/le-potentiel-sante-des-aliments/index-et-charge-glycemiques/index-glycemique-charge-glycemique-et-index-insulinemique.html>

[154] Aizawa H, Niimura M.

Elevated serum IGF-1 levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol* 1995 ;22 :249-52

[155] Aizawa H, Niimura M.

Mild insulin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol* 1996 ;23 :526-9

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

[157] Kaymak, Y., Adisen, E., Ilter, N., Bideci, A., Gurler, D., Celik, B.

Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *Dermatology* 2007; 57 (5): 819-823

[158] Smith, R.N., Mann, N.J., Braue, A., Mäkeläinen, H., Varigos, G.A.

A low-glycemic load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007;86 (1), 107-115

[159] Smith, R.N., Mann, N.J., Braue, A., Mäkeläinen, H., Varigos, G.A.

The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator-masked, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57 (2): 247-256

[160] Smith, R.N., Mann, N.J., Mäkeläinen, H., Roper, J., Braue, A., Varigos, G.

A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2008;52 (6): 718-726

[161] Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH.

Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2012 May; 92(3):241-6

[162] Marsh K., Brand-Miller J.

The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome ? *Br J Nutr* 2005; 94:154-65

[163] De Leo V., Musacchio MC., Morgante G., Piomboni P., Petraglia F.

Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod* 2006; 21:2252-6

[164] Ciotta L., Calogero AE, Farina M. et al.

Clinical, endocrine and metabolic effects of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, in PCOS patients with increased insulin response and normal glucose tolerance. *Hum Reprod* 2001; 16:2066-72

[165] Shang YY, Fang NN, Wang F. et al.

MicroRNA-21, induced by high glucose, modulates macrophage apoptosis via programmed cell death 4. *Mol Med Rep.* 2015 Jul; 12(1):463-9

[166] Sheedy FJ.

Turning 21: Induction of miR-21 as a Key Switch in the Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2015; 6():19

[167] Wang Z., Brandt S., Medeiros A., Wang S., Wu H., Dent A., Serezani CH.

MicroRNA 21 is a homeostatic regulator of macrophage polarization and prevents prostaglandin E2-mediated M2 generation. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0115855

[168] Murugaiyan G., da Cunha AP, Ajay AK et al.

MicroRNA-21 promotes Th17 differentiation and mediates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest.* 2015 Mar 2; 125(3):1069-80

[169] Thiele J.J, Packer L., Weber S.U.

Sebaceous gland secretion is a major physiologic route of vitamin E delivery to skin, *Journal of Investigate Dermatology* 1999; 113(6): 1006-1010

[170] Thiele J. J., Traber M. G., Parker L.

Depletion of human stratum corneum vitamine E : an early and sensitive in vivo marker of UV-induced photo-oxidation. *J Invest Dermatol.* 1998 ; 110: 756-761

[171] Lash H, Hagen T, Jones D.

Exogenous glutathione protects intestinal epithelial cells from oxidative injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4641–4645

[172] Poot M, Verkerk A, Koster J, Esterbauer H, Jongkind J.

Influence of cumene hydroperoxide and 4- hydroxynonenal on the glutathione metabolism during in vitro ageing of human skin fibroblasts. *Eur J Biochem* 1987; 162:287–291

[173] Katsuyoshi C., Kazuhiko Y., Ikuyo M., Koji K., Masaharu O.

Changes in the Levels of Glutathione after Cellular and Cutaneous Damage Induced by squalene Monohydroperoxide. *J Biochem Molecular Toxicology* 2001; 15, n° 3

[174] Schaeffer O.

When Eskimo comes to town. *Nutr Today* 1971; 6: 8-16

[175] Bodo C Melnik, Swen Malte John, Gerd Schmitz.

Over-stimulation of insulin/IGF-1 signaling by western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from laron syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8: 41

[176] Bodo C Melnik.

Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 371–388

[177] Kligman A.M., Mills, O.H. Jr, Leyden J.J., Gross P.R. , Allen H.B, Rudolph R.I.

Oral vitamin A in acne vulgaris : preliminary report. *International Journal of Dermatology* 1981; 20, 278-285

[178] Varani J., Perone P. et al.

All-trans retinoic acid (RA) stimulates events in organ-cultured human skin that underlie repair. Adult skin from sun-protected and sun-exposed sites responds in an identical manner to RA while neonatal foreskin responds differently. *J Clin Invest* 1994;94, 1747-1756

[179] Fisher G. J., Wang Z. Q. et al.

Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997 ;337, 1419-1428

[180] Van de Kerkhof P. C.

Update on retinoid therapy of psoriasis in : an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006; 19,252-263

[181] Jean J., Soucy J. and Pouliot R.

Effects of retinoic acid on keratinocyte proliferation and differentiation in a psoriatic skin model. *Tissue Eng Part A* 2011; 17, 1859-1868

[182] McArdle F., Rhodes L. E., Parslew R. et al.

UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo : effects of oral vitamine C supplementation. *Free Radic Biol Med* 2002; 33, 1355-1362

[183] Kyungho Park.

Role of micronutrients in skin health and function. *Biomol Ther* 2015;23(3), 207-217

[184] Campos P. M., Goncalves G. M. and Gaspard L. R.

In vitro antioxidant activity and in vivo efficacy of topical formulations containing vitamine C and its derivatives studied by non-invasive methods. *Skin Res Technol* 2008; 14, 376-380

[185] Gombart A. F., Borregaard N. and Koeffler H.P.

Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005 ; 19, 1067-1077

[186] Renaud Clément.

L'acné : une pathologie multifactorielle – Facteurs de risques et traitements, Th. D, Nancy, 2014

[187] Ekanayake-Mudiyanselage S., Kraemer K., Thiel J. J.

Oral supplementation with all-Rac and RRR-alpha-tocopherol increases vitamine E levels in human sebum after a latency period of 14-21 days. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1031 :184-94

[188] Lopez-Torres M., Thiele J.J.

Topical application of alpha-tocopherol modulates the anti-oxidant network and diminishes ultraviolet-induced oxidative damage in murine skin. *Br J Dermatol* 1998 ; 138,207-215

[189] Bissett D. L., Chatterjee R., Hannon D.P.

Photoprotection effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1990;7,56-62

[190] Ricciarelli R., Maroni P., Ozer N., Zingg J.M., Azzi A.

Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med* 1999 ; 27,729-737

[191] Meydani S. N., Barklund M. P., Liu S. et al.

Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;52, 557-563

[192] King J. C., Shames D. M., Woodhouse L. R.

Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000 ; 130 :1360-6S

[193] Mitchnick M. A., Fairhurst D., and Pinnell S. R.

Microfine zinc oxide (Z-cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40, 85-90

[194] Dreno B.

Oligoéléments et peau. *Objectifs-Peau* 1998 ; 41 :247-51

[195] Dreno B., Smadja C.

Compléments alimentaires en cosmétologie. *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2000:1-7 [Article 50-230-A-10]

[196] Michaelson G., Juhlin L., Ljunghall K.

A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1977;97, 561-6

[197] Fitzherbert J. C.

Zinc deficiency in acne vulgaris. *Med J Aust* 1977;2, 685-6

[198] Dreno B., Moyse D., Alirezai M. et al.

Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001;203, 135-40

[199] Rafferty T. S., McKenzie R. C., Hunter J. A et al.

Differential expression of selenoproteins by human skin cells and protection by selenium from UVB-radiation-induced cell death. *Biochem J* 1998;332 (Pt 1), 231-236

[200] Le microbiote intestinal.

Disponible sur : <http://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/dossiers-bien-etre/microbiote.php>

[201] Stokes J. H., Pillsbury D. H.

The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *Arch Dermatol Syphilol.* 1930;22:962–93

[202] Norman H. J.

Lactic acid bacteria in the treatment of melancholia. *Br Med J.* 1909; 1:1234–5

[203] Phillips J. G. P.

The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *J Mental Sci.* 1910;56:422–31

[204] Parodi A., Paolino S., Greco A., Drago F., Mansi C., Rebora A. et al.

Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:759–64

[205] Addolorato G., Mirijello A., D'Angelo C., Leggio L. et al.

State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract.* 2008 Jul; 62(7):1063-9

[206] Lauritano E. C., Valenza V., Sparano L. et al.

Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. Scand J Gastroenterol. 2010 Sep; 45(9):1131-2

[207] Wang S. X., Wu W. C. Effects of psychological stress on small intestinal motility and bacteria and mucosa in mice. World J Gastroenterol. 2005 Apr 7; 11(13):2016-21

[208] Gueniche A., Benyacoub J., Philippe D., Bastien P., Kusy N., Breton L. et al. Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. Eur J Dermatol. 2010;20(6):731–7

[209] Bowe W. P., Logan A. C.

Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future ? Gut Pathog. 2011; 3: 1

[210] Volkova L. A., Khalif I. L., Kabanova I. N.

Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris. Klin Med (Mosk) 2001;79:39–41

[211] Cani P. D., Delzenne N. M.

Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. Curr Opin Pharmacol. 2009 Dec; 9(6):737-43

[212] Lydia Ben Ytzhak et Yaroslav Pigenet

Microbiote : des bactéries qui nous veulent du bien.

Disponible sur : <https://lejournal.cnrs.fr/articles/microbiote-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>

[213] <http://immunostim.fr/d%C3%A9finition-oms-probiotiquepr%C3%A9biotiquesymbiotique>

[214] Siver R. H.

Lactobacillus for the control of acne. J Med Soc New Jersey. 1961;59:52–53

[215] Marchetti F., Capizzi R., Tulli A.

Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris. Clin Ter. 1987; 122(5):339-43

[216] Mikelsaar M., Zilmer M.

Lactobacillus fermentum ME-3 - an antimicrobial and antioxidative probiotic. Microb Ecol Health Dis. 2009 Apr; 21(1):1-27

[217] Hacini-Rachinel F., Gheit H., Le Luduec J. B., Dif F, Nancey S., Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. PLoS One. 2009; 4(3):e4903

[218] Al-Ghazzewi F.H., Tester R.F. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium Propionibacterium acnes in vitro. Int J Cosmet Sci. 2010 Apr; 32(2):139-42

[219] Kang B.S., Seo J.G., Lee G.S., Kim J.H. et al. Antimicrobial activity of enterocins from Enterococcus faecalis SL-5 against Propionibacterium acnes, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. J Microbiol. 2009 Feb; 47(1):101-9

[220] Kleerebezem M., Vaughan E.E. Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity. Annu Rev Microbiol. 2009; 63():269-90

[221] Burcelin R., Serino M., Luche E., Chabo C., Amar J. Intestinal microflora, inflammation, and metabolic diseases. Diabete and Métabolism 2009; 35(4): 262-272

[222] Marie-Claire Bélanger

Les acides gras

Disponible sur : <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24288/ch07.html>

[223] Fu Z, Attar-Bashi N. M., Sinclair A. L.

¹⁴C-linoleic acid distribution in various tissue lipids of guinea pigs following an oral dose. Lipids 2001; 36, 255-60

[224] Fu Z, Sinclair A. J.

Increased alpha-linolenic acid intake increases tissue alpha-linolenic acid content and apparent oxidation with little effect on tissue docosahexaenoic acid in the guinea pig. Lipids 2000;35, 395-400

[225] Gannon M.C., Nuttall F.Q., Westphal S.A., Seaquist E.R.

The effect of fat and carbohydrate on plasma glucose, insulin, C-peptide and triglycerides in normal male subjects. *J Am Coll Nutr.* 1993; 12(1):36-41

[226] Bhathena S.J., Berlin E., Judd J.T., et al.

Effects of omega 3 fatty acids and vitamin E on hormones involved in carbohydrate and lipid metabolism in men. *Dermatology.* 1991;54(4):684-688

[227] Li Y., Seifert M.F., Ney D.M., et al.

Dietary conjugated linolenic acids alter serum IGF-1 and IGF binding protein concentrations and reduce bone formation in rats fed (n-6) or (n-3) fatty acids. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(7):1153-1162

[228] Zouboulis C. C.

Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease ? *Dermatology* 2001 ;203 :277-9

[229] Trebble T., Arden N. K., Stroud M. A., Wooten S. A. et al.

Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* 2003;90:405-12

[230] Rubin, M.G., Kim, K., Logan, A.C.

Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. *Lipids in Health and Disease* 2008;36 (7) : 1-5

[231] Mallon E., Newton J.N., Klassen A., Stewart-Brown S.L., Ryan T.J., Finlay A.Y.

The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999 ; 140:672-6

[232] Loney T., Standage M., Lewis S.

Not just 'skin deep': psychosocial effects of dermatological-related social anxiety in a sample of acne patients. *J Health Psychol* 2008;13:47-54

[233] Conklin S. M., Manuck S. B., Yao J. K., Flory J. D., Hibbeln J. R., Muldoon M. F.

High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 2007; 69:932-4

[234] Fontani G., Corradeschi F., Felici A., Alfati F., Miglioni S., Lodi L.

Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:691-9

[235] Freeman M.P.

Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 Suppl 5():7-11

[236] Ralph H. J., Volker D. H., Chin J.

Effects of omega-3 fatty acid deficiency on rat intestinal structure and microbiology. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2004;13(Suppl):S79

[237] Vivre avec le diabète – Dossier « Les fibres alimentaires », 2014.

Disponible sur : <http://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/alimentation/alimentation-et-nutriments/les-fibres-alimentaires>

[238] Gharagozloo M., Javid E.N., Rezaei A., Mousavizadeh K.

Silymarin inhibits cell cycle progression and mTOR activity in activated human T cells: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Apr; 112(4):251-6

[239] Li Z.C., Zhang L.M., Wang H.B., Ma J.X., Sun J.Z.

Curcumin inhibits lung cancer progression and metastasis through induction of FOXO1. *Tumour Biol*. 2014 Jan; 35(1):111-6

[240] Im M., Kim S.Y., Sohn K.C., Choi D.K., et al.

Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2012 Dec; 132(12):2700-8

[241] Yoon J.Y., Kwon H.H., Min S.U., Thiboutot D.M., Suh D.H.

Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb; 133(2):429-40

[242] Jiang H., Shang X., Wu H., Gautam S.C., Al-Holou S., Li C., Kuo J., Zhang L., Chopp M.

Resveratrol downregulates PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in human U251 glioma cells. *J Exp Ther Oncol*. 2009; 8(1):25-33

- [243] Kim S.Y., Hyun M.Y., Go K.C., Zouboulis C.C., Kim B.J.
Resveratrol exerts growth inhibitory effects on human SZ95 sebocytes through the inactivation of the PI3-K/Akt pathway. *Int J Mol Med.* 2015 Apr; 35(4):1042-50
- [244] Kim S.Y., Hyun M.Y., Go K.C., Zouboulis C.C., Kim B.J.
Resveratrol exerts growth inhibitory effects on human SZ95 sebocytes through the inactivation of the PI3-K/Akt pathway. *Int J Mol Med.* 2015 Apr; 35(4):1042-50
- [245] Bowe W.P. and Logan A.C.
Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis* 2010;9:141
- [246] Melnik, B.C.
FoxO1 - the key for the pathogenesis and therapy of acne?
Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2010 ; 8 (2), 105-114
- [247] Rubinsztein D.C, Leggo J., Coetzee G. A. et al.
Sequence variation and size ranges of CAG repeats in the Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxia type 1 and androgen receptor genes.
Hum Mol Genet 1995;4:1585–1590
- [248] Melnik, B.C.
Dietary intervention in acne : Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by western diet.
Dermato Endocrinology 2012 ; 4 (1), 20-32
- [249] Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y.
Effect of aging on sebaceous gland activity and on the fatty acid composition of wax esters.
J Invest Dermatol 1987; 89: 507–512
- [250] Pappas, A., Liu, J.C., Eisinger, M., Johnsen, S.
Sebum analyses of unaffected and acne-affected individuals.
Journal of the American Academy of Dermatology 2009 ; 60 (3), AB12
- [251] Zhang C. Z., Han L., Zhang A., Fu Y., et al.
MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN, *BMC Cancer*, 2010

Annexes

Annexe 1 : Tableau des index glycémiques de divers aliments [153]

IG élevé (>70)	IG modéré (entre 56 et 69)	IG bas (< 55)
Fruits		
Dattes 103	Abricots frais 57 Melon 67 Cerises 63 Papaye 56 Banane bien mûre 65 Figses séchées 61 Raisins secs 64 Ananas 59 Abricots au sirop 64 Pêches au sirop 58	Pomme fraîche 38 Abricots secs 30 Pamplemousse 25 Raisin 53 Banane pas trop mûre 52 Kiwi 53 Poire 38 Orange 42 Jus de pomme sans sucre ajouté 44 Jus de pamplemousse sans sucre ajouté 48 Jus d'orange pur jus 50 Jus de tomate 38
Fruits oléagineux		
		Noix de pecan 10 Noix de cajou salées 22 Cacahuètes grillées salées 14
Légumes		
		Tous les légumes ont un IG bas voire très bas (<15) Carottes crues 16 Carottes cuites 47
Légumineuses		

		<p>Lentilles vertes séchées cuites à l'eau 48</p> <p>Lentilles corail 26</p> <p>Lentilles en conserve 48</p> <p>Pois chiche secs cuits à l'eau 28</p> <p>Petits pois 41</p>
Soja et produits dérivés		
		<p>Lait de soja enrichi en calcium 36</p> <p>Yaourt au lait de soja et aux fruits 50</p> <p>Tofu (ne contient pas de glucides)</p>
Pomme de terre		
<p>Pomme de terre cuite au four 95</p> <p>Purée de pomme de terre instantanée 83</p> <p>Pomme de terre pelée bouillie 78</p> <p>Pomme de terre nouvelle avec la peau bouillie 78</p> <p>Frites 82</p>	<p>Pomme de terre avec la peau à la vapeur 65</p>	<p>Patate douce cuites 46</p> <p>Chips 54</p>
Céréales et produits dérivés		
<p>Baguette blanche 95</p> <p>Baguette blanche (60 g) avec pâte à tartiner au chocolat (20 g) 72</p> <p>Pain de mie blanc 70</p> <p>Pain de mie complet 71</p> <p>Biscotte blanche 68</p>	<p>Pain complet 65</p> <p>Baguette blanche (60 g) avec beurre (10 g) et confiture de framboise (20 g) 62</p> <p>Croissant 67</p> <p>Bichoco Prince, BN 56</p> <p>Flocons d'avoine</p>	<p>Pain intégral 49</p> <p>Pumpernickel (pain noir allemand) 50</p> <p>Biscuit sec petit beurre 50</p> <p>LU P'tit déjeuner choc 42</p> <p>All-Bran Kellogg's 34</p> <p>Muesli naturel 49</p>

Gaufres 76	traditionnels 59	Macaroni 47
Barquette abricot LU 71	Spécial K Kellogg's 56	Vermicelles 35
Corn Flakes Kellogg's 77	Riz blanc cuit à l'eau 64	Spaghettis cuiss. 10-15 min 44
Corn pops Kellogg's 80	Riz basmati 58	Blé ebyl cuisson 10 min 50
Rice Krispies Kellogg's 82	Gnocchi 68	Riz brun 50
Smacks kellogg's 71	Polenta 68	Pizza supreme Pizza Hut 36
Flocons d'avoine instantanés 82		
Galettes de riz soufflé 85		
Riz à cuisson rapide 6 min 87		
Sodas, boissons		
	Coca-cola 63	
	Fanta orange 68	
	Bière 66	
Sucres, sucreries, snack		
Glucose 100	Sucre blanc (saccharose) 68	Fructose 10
Confiseries 78	Barre chocolatée Mars 68	Snickers 41
	Chocolat au lait 64	Twix 44
	Miel mélange commercial 62	M&M's 33
	Confiture 66	Sirop d'érable 54
		Confiture d'abricot à teneur réduite en sucre 55
		Nutella 33
Produits laitiers		
	Lait concentré sucré 61	Yaourt aux fruits pauvre en matières grasses 26
		Lait entier 27
		Lait demi-écrémé 30

		Glaces 47
Viandes, œufs, produits de la mer		
Aliments influençant peu la glycémie car ils contiennent peu voire pas de glucides		

TITLE : DIET AND ACNE

SUMMARY

Acne, a chronic inflammatory condition of the hair sebaceous follicles, is one of the most common skin diseases in our societies. Three-quarters of teenagers are affected as well as more and more adults, especially women. It is a complex and multifactorial pathology, for which it is well admitted that androgens play a key role in the pathogenesis. However other factors are less known, and, their role is controversial, as it is the case of food. An update of current knowledge discussing the role of diet in acne is presented in this manuscript. Dairy foods and high glycemic load products are suggested to favor acne development. These foods increase androgen receptors stimulation, and, IGF-1/insulin levels in blood, which promote hyperseborrhea and hyperkeratinisation: two major events in the acne pathogenesis. In prevention, acneic patients may lower the consumption of dairies (yogurts, milk...) and refined carbohydrates (sweets, processed food, cakes...). On the other hand, a healthy and balanced diet based on fruits and vegetables, essentiels fatty acids (oily fishes, vegetable oils), pre- and probiotics (fermented food, oral supplementation) may be preferred. Sport practice and stress management may also be advised.

ALIMENTATION ET ACNE

RESUME

L'acné, pathologie inflammatoire chronique des follicules pilo-sébacés, est une des dermatoses les plus courantes de nos sociétés. Elle concerne les trois quarts des adolescents et de plus en plus d'adultes, surtout les femmes. Il s'agit d'une affection complexe et multifactorielle, dans laquelle le rôle des hormones androgènes est largement admis. D'autres facteurs sont moins connus et sujets à controverse, c'est le cas de l'alimentation. Une mise au point des connaissances actuelles sur le rôle de l'alimentation dans la survenue de l'acné est présentée dans ce manuscrit. Les denrées alimentaires identifiées comme favorisant le développement de l'acné sont les produits laitiers et les aliments à charge glycémique élevée. En effet, via la stimulation des récepteurs aux androgènes et l'augmentation des taux d'IGF-1 et d'insuline, ces aliments participent à l'hyperséborrhée et à l'hyperkératinisation : deux événements centraux dans la pathogénèse de l'acné. Dans un but de prévention, il conviendra pour les patients acnéiques de diminuer la consommation en laitages (yaourts, lait en boisson...) et en glucides raffinés (sucrieries, aliments transformés, gâteaux...). Une alimentation saine et équilibrée à base de fruits et de légumes, d'acides gras essentiels (poissons gras et huiles végétales), de pré- et probiotiques (aliments fermentés, supplémentation orale) sera préférée. En complément, la pratique sportive et la gestion du stress sont à conseiller.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Acné ; alimentation ; produits laitiers ; aliments à charge glycémique élevée ; comédogénèse ; hyperséborrhée ; hyperkératinisation ; inflammation ; hormones androgènes ; IGF-1 ; insuline ; FoxO1 ; mTORC1

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Cendrine CABOU DI BARADAT
